

Федеральный исследовательский центр  
«Фундаментальные основы биотехнологии» РАН

На правах рукописи



**Егорова Анна Петровна**

**Синтез и исследование производных  
изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола,  
обладающих противовирусной активностью**

02.00.03 Органическая химия

**Диссертация**

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

канд. хим. наук, д-р фармацевт. наук Макаров В.А.

**Москва – 2020**

Выражаю глубокую признательность научному руководителю канд. хим. наук, д-ру фармацевт. наук Макарову Вадиму Альбертовичу за интересную тему работы, всестороннюю помощь и поддержку во время выполнения научного исследования.

Благодарю своих коллег, канд. хим. наук Казакову Елену Сергеевну, канд. хим. наук Рябову Ольгу Борисовну и Лепешкина Александра Юльевича, за помощь и консультирование по ходу проведения химических экспериментов; Dr. Michaela Schmidtke (Jena University Hospital, Jena, Germany) и коллектив сотрудников под руководством канд. биол. наук Зарубаева Владимира Викторовича (НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, г. Санкт-Петербург, Россия) за проведение биологического скрининга полученных веществ.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	9
1.1. Введение .....	9
1.2. Структура энтеровирусов и значение вирусного белка 1 в жизненном цикле вируса.....	11
1.3. Синтез и биологическое исследование WIN-соединений.....	13
1.3.1. Арилдон (WIN 38020) и изоксазолные производные .....	13
1.3.2. Дизоксарил (WIN 51711) .....	16
1.3.3. 2,6-Дихлорпроизводное дизоксарила (WIN 54954) .....	18
1.3.4. 2-Метилтетразольное производное (WIN 61605).....	20
1.3.5. Метилксадиазольный аналог (WIN 61893).....	22
1.3.6. Плеконарил (WIN 63843).....	24
1.3.7. Новые производные плеконарила.....	27
1.4. Обзор ингибиторов вирусного капсида других химических классов.....	30
1.4.1. Вапендавир, пиродавир и соответствующие эфиры оксима.....	30
1.4.2. Покапавир и SCH-имидазолы .....	33
1.4.3. OBR-5-340 и пиразолпиримидины .....	35
1.5. Заключение.....	36
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	38
2.1. Дизайн, получение и активность в отношении энтеровирусов производных изоксазол-5-илпропoxифенил-1,2,4-оксадиазола с различными заместителями в изоксазолном цикле .....	38
2.2. Дизайн, синтез и ингибирующая способность производных изоксазол-5-илпропoxифенил-1,2,4-оксадиазола с различными заместителями в третьем положении фенильного кольца .....	50
2.3. Влияние модификации алкильного линкера изоксазол-5-илпропoxифенил-1,2,4-оксадиазола на противоэнтеровирусную активность.....	62

2.4. Зависимость противовирусной активности от замены оксадиазольного фрагмента скелета изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола на алкил и ариламины .....	82
2.5. Фармакокинетические исследования 3-(3-метил-4-(3-(3- <i>N,N</i> -диметилкарбамоил-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазола 16б .....	88
2.5.1. Изучение индукции изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) .....	88
2.5.2. Определение фармакокинетических параметров соединения 16б .....	89
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....	91
ВЫВОДЫ .....	140
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ АНГЛИЙСКИХ СОКРАЩЕНИЙ И ИХ ПЕРЕВОД .....	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	143

## ВВЕДЕНИЕ<sup>1</sup>

**Актуальность и степень разработанности темы исследования.** Одним из важнейших направлений медицинской химии является разработка безопасных и эффективных лекарств, например, противовирусных препаратов, активных в отношении самых часто встречающихся в мире инфекционных агентов – энтеро- и риновирусов рода *Enterovirus* семейства *Picornaviridae*, впервые открытых в 30-е годы XX века. Из-за существования большого количества вирусов (всего ~ 260 серотипов) создание вакцины осложнено, поэтому именно разработка *малых молекул* широкого спектра действия, способных влиять на этапы жизненного цикла вируса, представляется наиболее правильным путем решения проблемы.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные разработке противоэнтеровирусных соединений, на сегодняшний день существует только три хорошо изученных кандидата в лекарственное средство, – плеконарил, вапендавир и покапавир – но ни один из них не был одобрен регуляторными органами для лечения вирусных инфекций по различным причинам.

Показано, что по сравнению с другими разработками в данной области плеконарил и производные на его основе, действующие на поверхностный гидрофобный карман энтеровирусов, обладают наиболее высокой и широкой противоэнтеровирусной активностью, и, следовательно, поиск противовирусных средств нового поколения с улучшенными характеристиками перспективен в данном классе соединений. Идея представляемой работы заключается в том, чтобы целенаправленно синтезировать ряд важных производных и аналогов изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола, которые не были получены предыдущими исследователями в силу отсутствия на момент разработки плеконарила (80-е годы XX века) многих современных реактивов, методов синтеза и исследования, для расширенного изучения взаимосвязи структура-противовирусная активность.

**Цель работы** заключается в направленном дизайне и синтезе неописанных ранее производных класса изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола в

---

<sup>1</sup> Введение, обзор литературы и обсуждение результатов имеют независимую нумерацию химических соединений, схем и таблиц.

качестве противовирусных агентов широкого спектра действия.

Для достижения цели были сформулированы и решены **задачи исследования**:

1. Дизайн и синтез оригинальных производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола: а) с разными заместителями в третьем положении изоксазольного цикла; б) с разными по структурным и электронным свойствам заместителями в третьем положении фенильного кольца и введение в его структуру атома азота; в) с модификациями алкильного линкера, связующего изоксазольный и фенильный циклы; г) с разными алкил- и ариламидами на месте оксадиазольного фрагмента;
2. Оценка противовирусной активности полученных целевых соединений в отношении ряда энтеро- и риновирусов;
3. Выявление закономерностей структура-активность синтезированных производных и аналогов изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола.

**Научная новизна.** Предложена единая препаративная схема получения производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола с различными заместителями в третьем положении изоксазольного цикла и в третьем положении фенильного кольца. Впервые осуществлен синтез неизвестных ранее аналогов изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола с модификациями алкильной цепочки и заменённым оксадиазольным циклом на алкил- и ариламиды. Впервые зафиксировано разрушение оксадиазольного цикла при обработке 3-карбэтокси-изоксазол-5-илпропилтиофенил-1,2,4-оксадиазола водным раствором диметиламина. Показано, что 3-*N,N*-диметилкарбамоилизоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазолы обладают высокой активностью в отношении спектра энтеро- и риновирусов. Обнаружено, что вещества с небольшими функциональными группами в третьем положении центрального, фенильного, кольца проявляют более высокую ингибирующую способность, чем соединения с объемными заместителями. Выявлено, что структура заместителя в третьем положении изоксазольного цикла является критичной для преодоления вирусной резистентности. Впервые изучена роль алкильного связующего мостика и 1,2,4-оксадиазольного цикла в проявлении противоэнтеровирусной активности.

**Практическая значимость работы.** В рамках работы синтезировано 61 оригинальное, неописанное ранее в литературе соединение. В результате их биологического скрининга обнаружено два активных вещества, действующих в отношении всех изучаемых в данной работе плеконарил-чувствительных и -резистентных вирусов со значениями ингибирующей концентрации  $IC_{50}$  от 0.003 до 7.63 мкМ. Результаты, полученные при изучении фармакокинетики наиболее активного соединения, позволяли заключить, что вещество обладает хорошей биодоступностью и должно быть изучено более детально.

**Теоретическая значимость работы** заключается в том, что полученные в ходе исследования данные о связи структуры производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола с их противовирусной активностью будут способствовать дальнейшему развитию целенаправленного дизайна противовирусных агентов нового поколения.

**Методология и методы исследования.** В представленной работе использованы как классические, так и современные методы и подходы медицинской химии. Теоретическую основу исследования составили данные работ зарубежных ученых в области синтеза и изучения биологической активности антипикорнавирусных капсид-связующих средств. Для решения поставленных задач были использованы современные методы органического синтеза, выделения и очистки продуктов реакции. Для подтверждения строения, состава и чистоты полученных соединений применялся комплекс таких физико-химических методов, как  $^1H$  ЯМР-спектроскопия, жидкостная хроматография и тандемная масс-спектрометрия (LC-MS), масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный анализ, тонкослойная хроматография. Исследования противовирусной активности синтезированных целевых соединений проводились в отделении вирусологии и антивирусной терапии университета г. Йены (г. Йена, Германия) и в лаборатории экспериментальной вирусологии НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (г. Санкт-Петербург, Россия).

**Личный вклад автора** состоит в непосредственном участии в поиске, анализе и обобщении литературных источников; синтезе и установлении строения целевых

соединений; изучении закономерностей взаимосвязи структура-активность на основе полученных биологических данных, а также в написании научных публикаций и представлении докладов по теме диссертации на конференциях различного уровня.

**Публикации.** По результатам проведенных исследований опубликовано 4 статьи в ведущих зарубежных и российских журналах и 4 тезиса докладов на научных конференциях.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы были представлены на X Конкурсе проектов молодых ученых в рамках 19-й международной выставки «Химия-2016» (работа была удостоена Первой премии) (Москва, 2016), X Международной конференции молодых учёных по химии «Менделеев-2017» (Санкт-Петербург, 2017), XXX зимней молодежной научной школе «Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии» (Москва, 2018), IX Научной конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы» в рамках «Ломоносов-2018» (Москва, 2018).

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Дизайн и синтез новых производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола;
2. Результаты *in vitro* исследования противовирусной активности полученных веществ;
3. Результаты изучения взаимосвязи структуры синтезированных соединений с проявляемой ими противовирусной активностью.

**Объем и структура работы.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения результатов (Глава 2), экспериментальной части (Глава 3), выводов и списка литературы из 129 наименований. Работа изложена на 156 страницах машинописного текста и включает 24 рисунка, 57 схем и 12 таблиц.

Отдельные этапы диссертационного исследования выполнены при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 17-54-30007).



# 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1. Введение

Энтеро- и риновирусы, принадлежащие к роду *Enterovirus* семейства *Picornaviridae*, являются одними из самых распространённых инфекционных агентов в мире. Риновирусы ответственны за половину всех зарегистрированных случаев простуды и других инфекций верхних дыхательных путей [1, 2]. Кроме того, обнаружено, что они могут осложнять течение хронической обструктивной болезни лёгких и обострять приступы астмы [3, 4]. Заболевания, вызванные энтеровирусами, варьируются от вирусной пузырчатки полости рта и конечностей и панкреатита до геморрагического конъюнктивита и острого периферического паралича [5-13]. Также энтеровирусы выделяют в качестве наиболее часто встречающейся причины вирусных менингита, энцефалита и миокардита [14-18].

Разработка вакцины для этих вирусов осложняется разнообразием серотипов (около 100 энтеровирусов видов А-D и более 160 риновирусов видов А-С) [19-21]. На настоящий момент существуют вакцины только для профилактики полиомиелита, вызываемого полиовирусами или, по-другому, энтеровирусами вида С, и вирусной пузырчатки, возникающей из-за заражения энтеровирусом 71 [22-24].

По причине отсутствия эффективных лекарств текущее лечение энтеро- и риновирусных инфекций направлено на устранение симптомов заболеваний (например, головной боли или заложенности носа) [25]. Из-за возникшей проблемы вакцинации разработка действенных противовирусных препаратов представляется единственной альтернативой. Учитывая огромное количество серотипов, усилия должны быть сосредоточены на поиске и развитии лекарств широкого спектра действия, способных влиять на этапы жизненного цикла вируса.

Потенциальными мишенями могут служить как клеточные белки, например, клеточные рецепторы, такие как ICAM-1, которые взаимодействуют с вирусной частицей, так и вирусные белки, такие как протеаза, полимеразы, гидрофобный карман в вирусном белке 1 (VP1), использующиеся на разных этапах вирусного цикла.

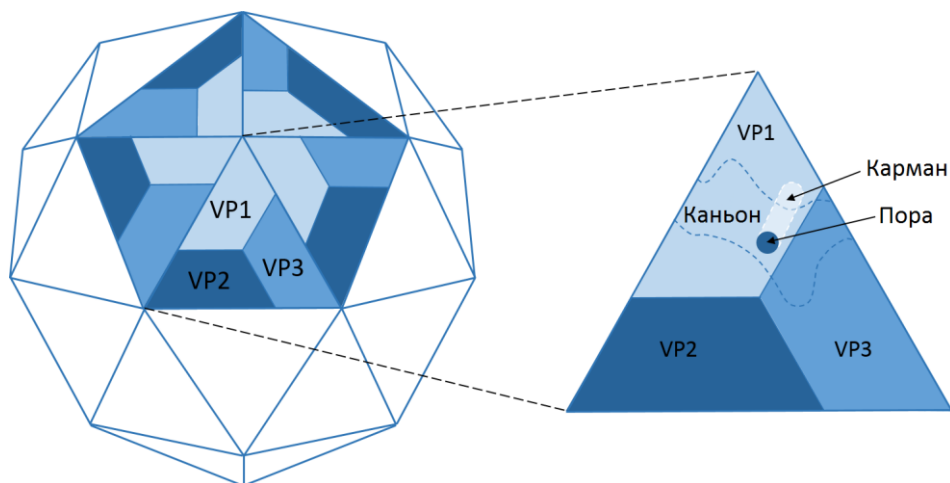
На сегодняшний день наиболее многообещающие результаты были получены с ингибиторами связывания капсида плеконарилом, вапендавиrom и покапавиrom. Однако, в 2002 году плеконарил не получил одобрения FDA на лечение простуды из-за нежелательных эффектов (головная боль, тошнота, диарея), возникновения резистентных вирусных штаммов и вмешательства в метаболизм других лекарств путем активации ферментов цитохрома P450 3A4, что в случае с женщинами, принимающими одновременно плеконарил и оральные контрацептивы, привело к нарушению менструального цикла [26, 27]. В феврале 2017 года стало известно о том, что другой потенциальный антипикорнавирусный препарат, вапендавир, провалил фазу IIb в лечении риновирусных инфекций у пациентов с астмой [28]. В рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании при лечении покапавиromом пациентов с полиовирусной инфекцией наблюдался очень высокий уровень вирусной резистентности (44% в группе, получавшей покапавир, по сравнению с 10% в группе, получавшей плацебо) [29].

Следовательно, для получения лекарства, которое, в конечном счете, может быть одобрено регуляторами, необходимы дальнейшие изыскания по преодолению известных недостатков этих молекул.

Целью предлагаемого обзора является обобщение наших имеющихся знаний о синтезе, взаимосвязи структура-активность и проблемах разработки капсид-связывающих ингибиторов как эффективных антиэнтеровирусных препаратов широкого спектра действия. Сначала будет дан краткий обзор структуры пикорнавируса, сосредоточенный на вирусных капсидных белках и их функциях, в частности на вирусном белке 1. Далее будет рассмотрено поэтапное развитие WIN-соединений, приведшее к открытию плеконарила, а также последующие попытки его модификации с целью улучшения *drug-like* свойств. Именно скаффолд плеконарила был выбран нами в диссертационной работе в качестве основы для построения потенциальных противовирусных веществ. И, наконец, будет кратко рассмотрен синтез и биологические свойства ингибиторов капсида других химических классов.

## 1.2. Структура энтеровирусов и значение вирусного белка 1 в жизненном цикле вируса

Пикорнавирусы относят к безоболочечным (+)-РНК-содержащим вирусам, вирион которых имеет икосаэдрический капсид, состоящий из 60 капсомеров. Капсомеры представлены 4 белками: VP1, VP2, VP3 и VP4, отличающимися друг от друга последовательностью аминокислот и молекулярной массой. Вирусные белки 1-3 составляют внешнюю поверхность капсида, а вирусный белок 4 – внутреннюю. Капсомеры образуют 12 пятиугольников – пентамеров – структур, содержащих 5 молекул каждого капсидного белка. Вершину пентамер занимает VP1, а VP2 и VP3 составляют подножие (рис. 1) [30].



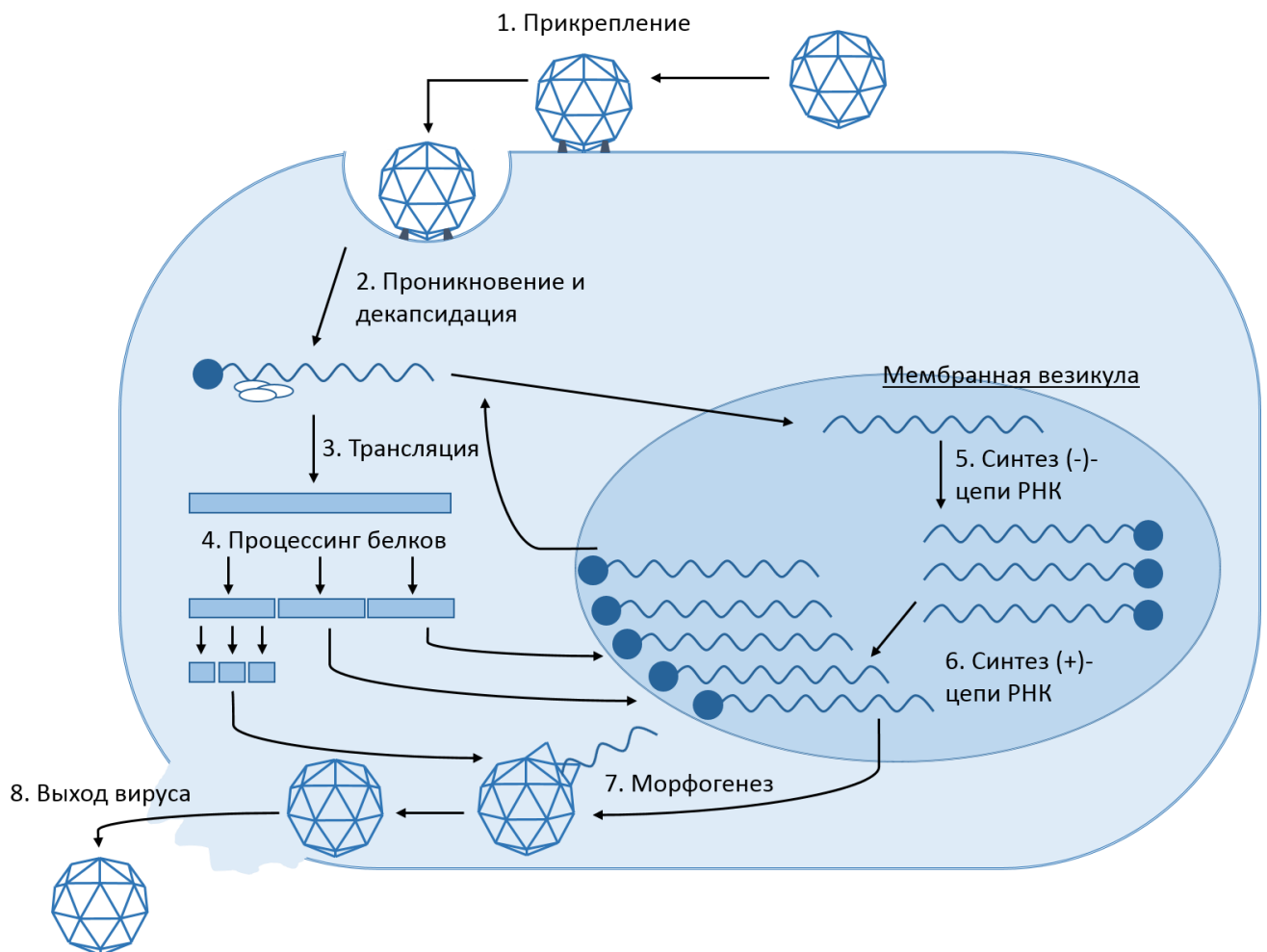
**Рисунок 1.** Структура вирусного капсида и расположение кармана в каньона.

Переработанный рисунок из статьи [31].

Вокруг каждой из 12 пентамер выстилается глубокая поверхностная депрессия, названная «каньоном» (рис. 1) [32]. Считается, что именно каньон позволяет связываться с одной или несколькими поверхностными рецепторами (например, сиаловой кислотой, ICAM, LDL-R, DAF или CAR) для прикрепления энтеровируса к чувствительным клеткам-хозяевам [33]. Непосредственно на дне каньона расположен гидрофобный карман, который состоит из аминокислот вирусного белка 1, консервативных среди вирусов рода *Enterovirus*, что приводит к сходству в структуре кармана [34]. В большинстве энтеро- и риновирусов этот карман заполнен жирной кислотой (так называемый *pocket factor* – карманный

фактор) [35]. Напротив, карман риновирусов вида С заполнен несколькими объемными остатками, делающими невозможным связывание известными ингибиторами [36].

Связывание клеточных рецепторов с вирусным каньоном вызывает структурные изменения в вирусном капсиде, инициируя выталкивание из гидрофобного кармана липидного компонента и дестабилизацию вириона, что приводит к его декапсидации [37]. Вирусная частица проникает в клетку-хозяина и выделяет свою геномную РНК в цитоплазму, где происходит синтез вирус-специфических белков, репликация генома и сборка вирионов с их последующим выходом из клетки (рис. 2).



**Рисунок 2.** Цикл репликации пикорнавирусов. Переработанный рисунок из статьи [31].

Теоретически каждая стадия жизненного цикла вируса является потенциальной мишенью для блокирования репликации. По нашему мнению, ингибирование прикрепления вирусной частицы к стенке клетки-хозяина является

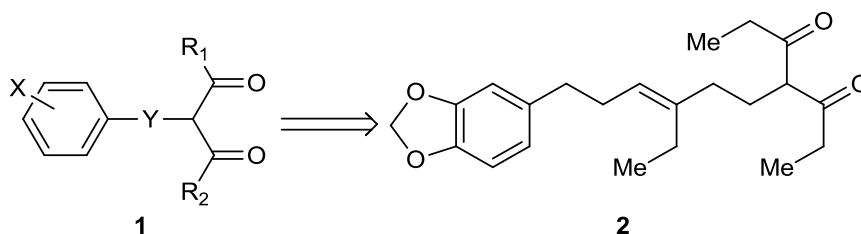
наиболее предпочтительной стратегией. Именно разработка таких ингибиторов широкого спектра активности, действующих в отношении энтеровирусов, и будет рассмотрена ниже. В результате их связывания с вирусным капсидом энтеро- и риновирусы не смогут прикрепиться к стенке клетки-хозяина, что будет препятствовать их «раздеванию» и приведет к блокировке цикла репликации в целом.

### 1.3. Синтез и биологическое исследование WIN-соединений

#### 1.3.1. Арилдон (WIN 38020) и изоксазолные производные

WIN-соединения – это класс веществ, ингибиторов капсида, разработкой которого, начиная с 70-х годов прошлого века, занимались в компании **Sterling-Winthrop** под руководством Гай Д. Дианы.

В ходе рутинного скрининга соединений на противовирусную активность было обнаружено, что несколько арилдикетонов общего строения **1** (рис. 3) активны в отношении конского риновируса *in vitro*. В результате последовательного анализа ряда аналогов было найдено соединение-лидер – 4-[3-этил-6-[(3,4-метилendioкси)фенил]3-гексенил]-3,5-гептадион **2** (рис.3) [38-41].

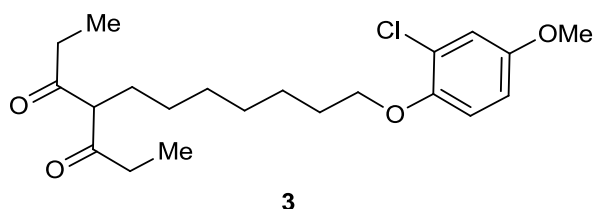


**Рисунок 3.** Общая структура арилдикетонов и структура 4-[3-этил-6-[(3,4-метилendioкси)фенил]3-гексенил]-3,5-гептадиона

При дальнейших структурных исследованиях размера дикетонного фрагмента и алкильного мостика, потребности в этильной боковой цепи и двойной связи, а также исследования эффектов различных заместителей в фенильном кольце было выявлено соединение WIN 38020 **3**, названное впоследствии арилдоном (рис. 4).

Вещество было активно в отношении исследуемых ДНК- и РНК-вирусов (конского риновируса, мышинового цитомегаловируса, вируса везикулярного

стоматита, вируса леса Семлики, Коксаки-вируса А9, вируса парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, вируса герпеса 1 и 2, полиовируса) [42-44]. Из восприимчивых вирусов, исследованных на тот момент, полиовирус был наиболее чувствителен к арилдону [45]. Его *in vivo* изучение показало эффективное предотвращение паралича и смерти у мышей, инфицированных полиовирусом типа 2 [46].

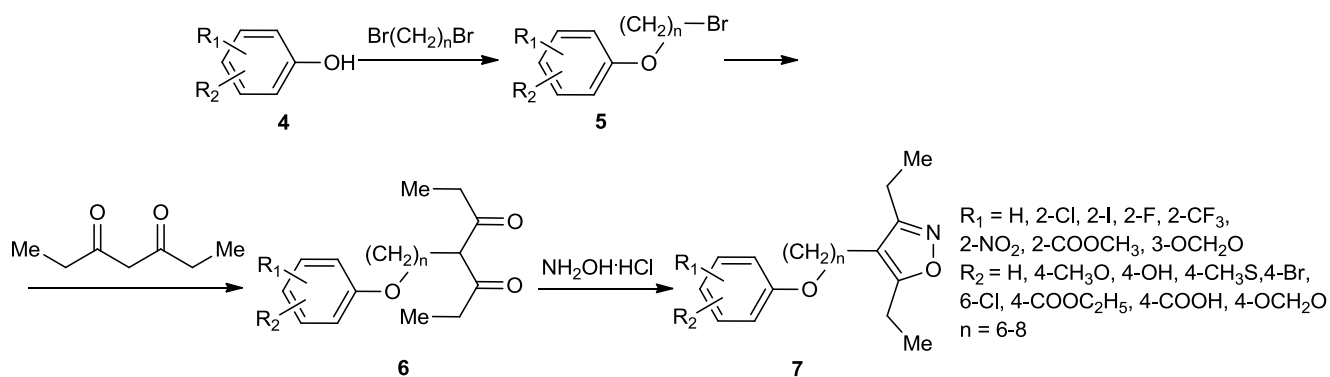


**Рисунок 4.** Структура арилдона (WIN 38020)

Поскольку арилдон был незначительно активен в отношении риновирусов, а цель исследования заключалась в поиске антипикорнавирусного соединения широкого спектра активности, разработчики начали изучать родственные соединения. В результате скрининга были обнаружены изоксазолы общего строения **7**, активные в отношении рино- и полиовирусов-2 [47].

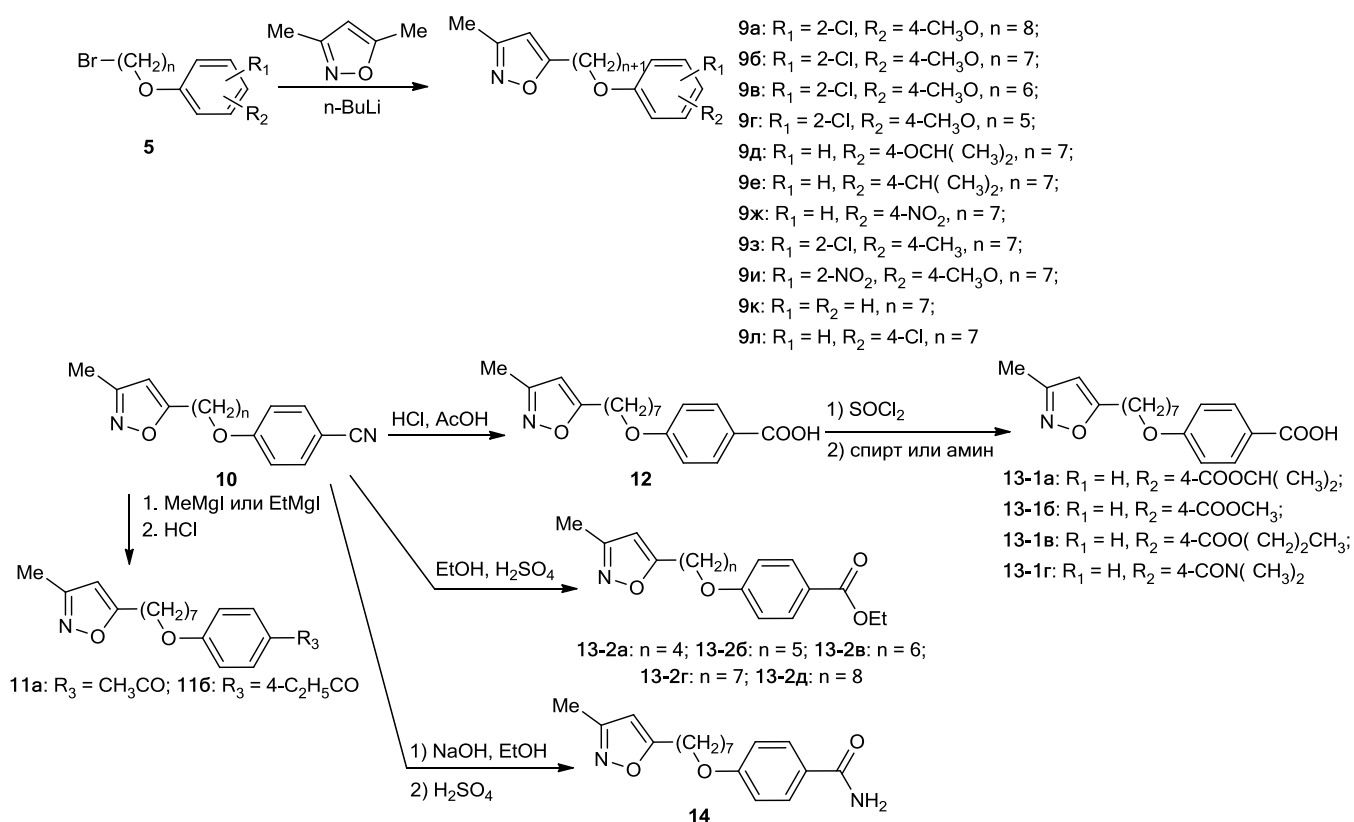
3,4,5-тризамещенные изоксазолы **7** были получены в соответствии со Схемой 1 из соответствующих дикетонов **6** в результате реакции циклизации с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии ацетата натрия в среде метанол/вода. В свою очередь, дикетоны **6** образовывались в результате последовательной обработки соответствующих фенолов **4** сначала определенными алкилдибромидами в присутствии карбоната калия с получением промежуточных соединений **5**, а затем гептан-3,5-дионом в присутствии гидрида лития в среде *N,N*-диметилформаида.

### Схема 1



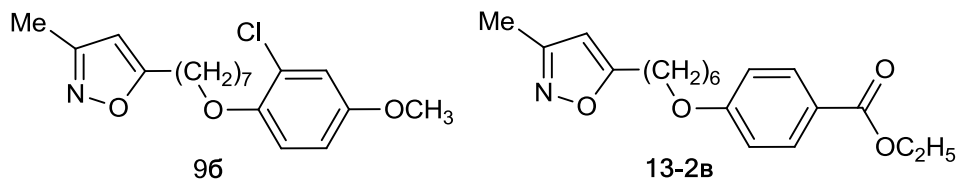
Синтез изоксазольных производных **9**, **11-13** приведен на Схеме 2. Взаимодействие феноксиалкилбромидов **5** с 3,5-диметилизоксазолом в присутствии *n*-бутиллития в среде ТГФ при  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  приводило к образованию соответствующих феноксиалкилизоксазолов **9а-л**. Нитрил **10** являлся удобным промежуточным веществом для синтеза производных **12**, **13-1**, **13-2**, **14**. Так, ацетил и пропионил производные **11а,б** были получены последовательной обработкой нитрила сначала реактивом Гриньяра, а затем серной кислотой. Кислотный гидролиз нитрила **10** приводил к кислоте **12**, которая затем либо этерифицировалась **13-1а-в**, либо амидировалась **13-1г**. Кипячение нитрилов с различной длиной алкильной цепи **10** в этаноле в присутствии серной кислоты приводило к образованию соответствующих карбэтоксипроизводных **13-2а-д**. Наконец, в результате щелочного гидролиза нитрила **10** в мягких условиях был успешно выделен 4-((7-(3-метилизоксазол-5-ил)гептил)окси)бензамид **14**.

Схема 2



Было обнаружено, что замена  $\beta$ -дикетонного фрагмента арилдона на метилизоксазольный заметно влияла на активность соединений в отношении

исследуемых вирусов, среди которых наиболее выделялись изоксазолы **9б** и **13-2в** (рис. 5).



**Рисунок 5.** Метилизоксазолные аналоги **9а** и **13-2в**

В отношении исследуемых вирусов (риновируса-2, полиовируса-2 и -3, эховируса-9 и -11) соединение **9б** было активно против всех них ( $IC_{50} \sim 0.04-0.15$  мкг/мл), в то время как **13-2в** и 4',6-дихлорфлаван, используемый в качестве эталона, действовали только в отношении риновируса-2 и полиовируса-2. Изоксазол **9б** был активен против 24 из 27 серотипов риновируса в диапазоне  $IC_{50}$  0.01-5.8 мкг/мл. Тем не менее, при исследовании на мышах, инфицированных полиовирусом-2, вещество не показало достаточной эффективности.

### 1.3.2. Дизоксарил (WIN 51711)

Для разработки перорально эффективного антипикорнавирусного препарата широкого спектра активности модифицировали эфирную группу из-за ее метаболической нестабильности. Для заполнения пространства каньона вируса в качестве циклического варианта этилового эфира аналогичным образом был сформирован оксазолиновый цикл. Ряд (((4,5-дигидро-2-оксазолил)фенокси)алкил)-изоксазолов **16** и **21** синтезировали в соответствии со Схемами 3 и 4 и исследовали в отношении рино- и полиовирусов-2 [48].

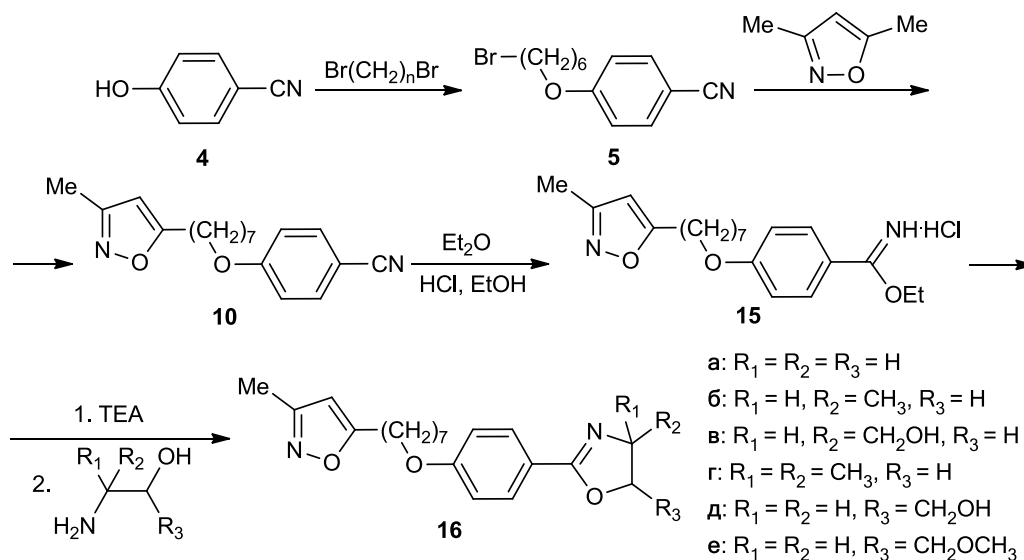
Алкилирование полученного ранее 4-((6-бромогексил)окси)бензонитрила **5** 3,5-диметилизоксазолом в присутствии диизопропиламида лития приводило к соединению **10**, которое по реакции Пиннера превращали в иминоэфир **15**, подвергающийся обработке различными аминоэтанолами с выходом к целевым оксазолинам структуры **16а-е** (Схема 3).

Группа соединений с высокой противовирусной активностью **21а-д** была синтезирована согласно Схеме 4. Так, метиловый эфир 4-гидроксибензойной кислоты **17** был нагрет с аминокспиртами с получением амидов **18**, которые при



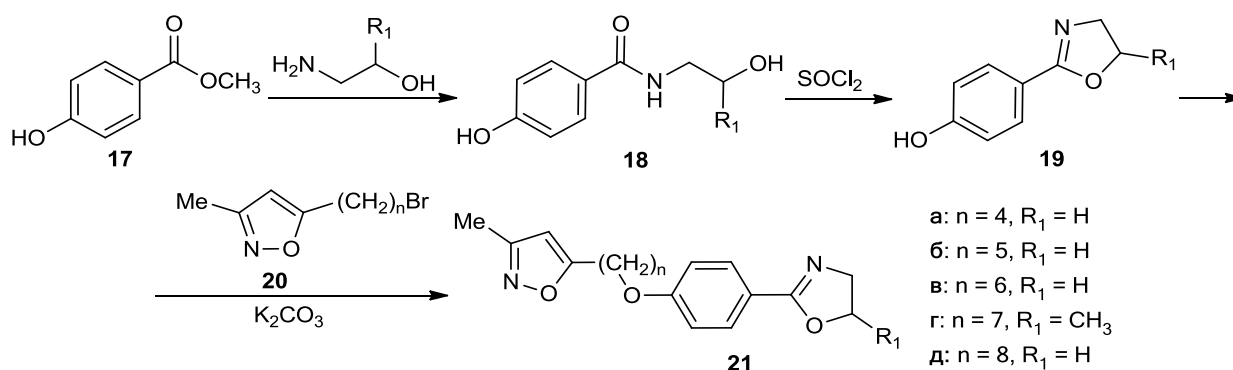
обработке тионилхлоридом в изопропилацетате при комнатной температуре циклизовались в соединения общей структуры **19** с высокими выходами. Алкилирование 4-(4,5-дигидрооксазол-2-ил)фенолов **19** (бромалкил)изоксазолами **20** приводило к образованию соответствующих оксазолинов **21а-д**.

### Схема 3



Количество атомов углерода в алифатической цепочке существенно сказывалось на проявлении ингибирующей способности: производные, имеющие в алифатической цепочке 5, 6 и 7 атомов углерода, обладали наибольшей активностью в отношении изученных вирусов по сравнению с соединениями, имеющими 4 и 8 атомов углеродной цепи. Наличие заместителей в оксазолиновом кольце также влияло на противовирусную активность соединений. Наиболее активным (MIC в отношении ряда энтеровирусов от 0.004 до 6.2 мкг/мл) оказалось соединение **16а**, не имеющее в оксазолине каких-либо заместителей – впоследствии его назвали дизоксарилом (WIN 51711) [49].

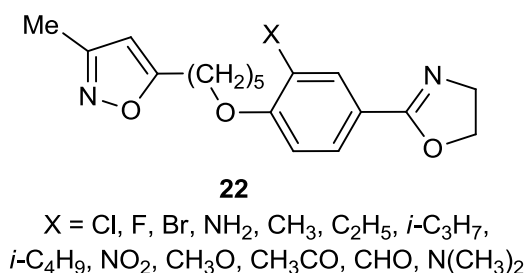
### Схема 4



*In vivo* исследования дизоксарила показали эффективность его применения при пероральном введении у мышей, инфицированных экховирусом-2 или полиовирусом-2 [50, 51]. Однако на I стадии клинических исследований дизоксарила было обнаружено, что при высоких дозах он способствовал развитию кристаллурии у здоровых добровольцев, поэтому его дальнейшее изучение было прекращено.

### 1.3.3. 2,6-Дихлорпроизводное дизоксарила (WIN 54954)

Исследования аналогов WIN 51711 показали, что монозамещенные по 2-му или 6-му положению фенильного кольца соединения **22** (структура приведена на рис. 6) были более активны по сравнению с незамещенными производными [52]. Также было показано, что для проявления высокой активности оптимальной являлась пятиуглеродная цепочка (в дизоксариле алкильная цепочка состоит из семи атомов углерода).



**Рисунок 6.** Монозамещенные аналоги WIN 51711

Таким образом, для более глубокого изучения взаимосвязи структура-активность был разработан и изучен ряд 2,6-дизамещенных аналогов WIN 51711 [53].

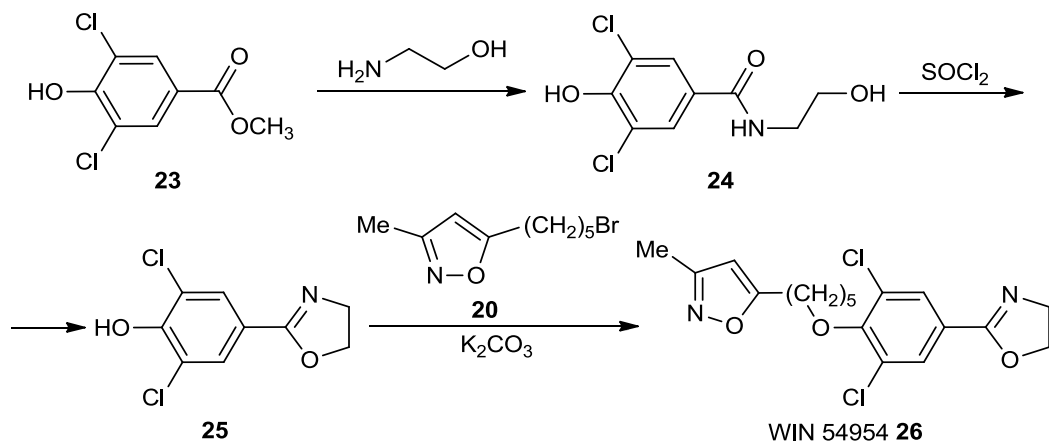
Соединения получали тремя различными методами, и наиболее активное из них, **26**, содержащее два атома хлора в фенильном кольце, было синтезировано в соответствии со Схемой 5. Метилловый эфир 3,5-дихлоро-4-гидроксibenзойной кислоты **23** был нагрет с этаноламином с образованием соответствующего амида **24**, обработка которого тионилхлоридом в среде изопропилацетата привела к оксазолину структуры **25**. Последний был O-алкилирован 5-(5-бромпентил)-3-

метилизоксазолом **10** в присутствии карбоната калия в ацетонитриле. Целевое соединение **26** (WIN 54954) было получено с выходом 56%.

*In vitro* WIN 54954 **26** ингибировал 50 из 52 исследованных риновирусов с MIC в пределах от 0.007 до 2.2 мкг/мл и 15 представителей энтеровирусов с MIC<sub>80</sub> ~ 0.06 мкг/мл [54]. При профилактическом приеме в дозе 100 мг/кг/день WIN 54954 защищал 50% мышей, зараженных эховирусом-9, от развивающегося паралича. В другом исследовании было показано, что вещество также эффективно в исследованиях на мышах, зараженных Коксаки-вирусами А9 (вызывает миокардит) и В4 (вызывает сахарного диабета), но при применении высоких доз была обнаружена неврологическая токсичность [55, 56]. В тоже время на I стадии клинических испытаний в группе зараженных риновирусами-23 и -39 пациентов не была обнаружена достаточная эффективность по сравнению с группой плацебо [57].

При изучении фармакокинетики WIN 54954 **26** было выявлено, что в результате метаболизма происходил гидролиз оксазолинового кольца, приводящий к образованию трех неактивных метаболитов [58].

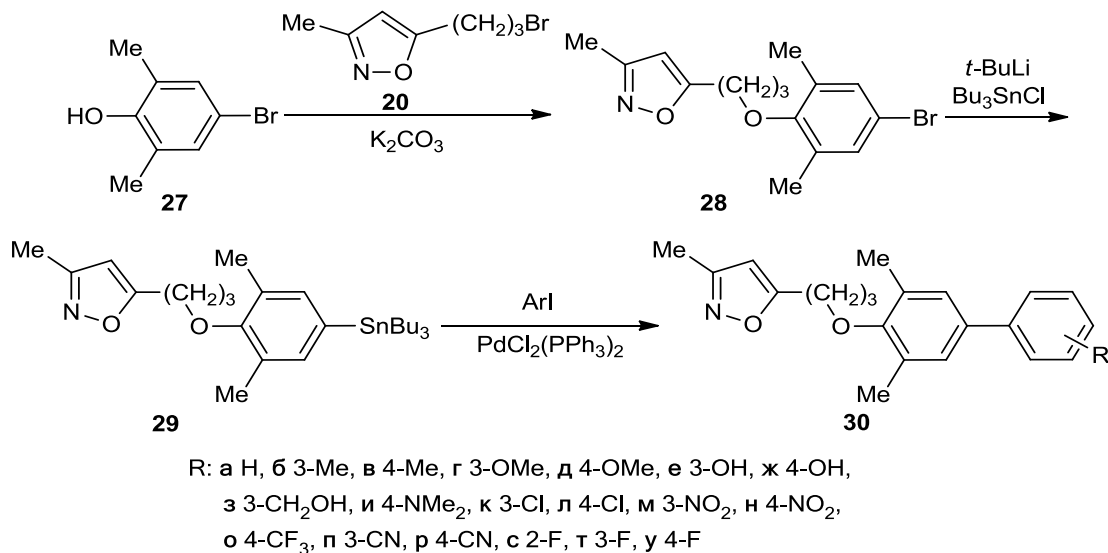
Схема 5



С целью устранения химической и метаболической нестабильности был получен и изучен ряд бифенильных аналогов WIN 54954 **30**, трехстадийный синтез которых приведён на Схеме 6 [59]. 4-Бром-2,6-диметилфенол **27** был *O*-алкилирован с 5-(3-бромпропил)-3-метилизоксазолом **20** в присутствии карбоната калия и йодида калия в среде *N*-метилпирролидона с выходом к арилбромиду **28**. Замена атома брома на литий в ТГФ при -78 °С с последующим добавлением хлорида трибутилолова приводила к синтезу с высоким выходом арилстаннана структуры **29**.

Путем Pd-Sn сочетания последнего с арил йодидами, проводимого в присутствии  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  в качестве катализатора, получали бифенильные аналоги WIN 54954 **30а-у** с хорошими выходами.

Схема 6



Соединения **30в** с 4-Ме и **30у** с 4-F являлись наиболее активными в серии. Исследование их *in vitro* метаболической стабильности в микросомах печени обезьяны показало, что они в примерно 10 раз были более устойчивы, чем соединения с оксазолиновым кольцом: периоды полувыведения  $T_{1/2} > 200$  и 27 мин соответственно. 3-(3-(2,6-Диметил-4-(4-фторфенил)-феноксипропил)-3-метилизоксазол **30у** был изучен в отношении пикорнавирусов 94 серотипов и оказался активен только в отношении 64 серотипов, тогда как WIN 54954 – в отношении 87, поэтому из-за узкого спектра действия дальнейшее изучение бифенильных производных не проводилось.

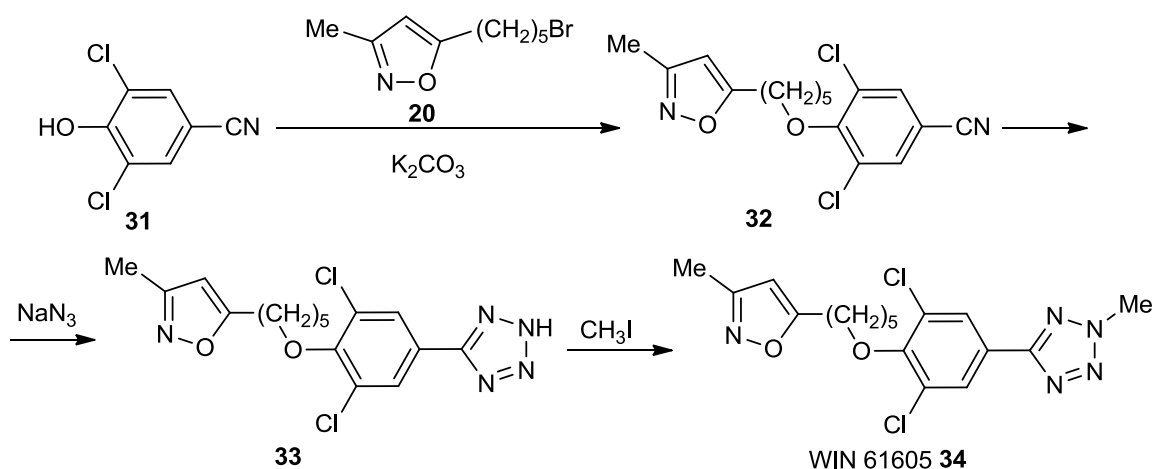
### 1.3.4. 2-Метилтетразольное производное (WIN 61605)

Для преодоления быстрого метаболизма WIN 54954 были синтезированы и исследованы на противовирусную активность его гетероциклические аналоги [60]. Соединение-лидер этой серии, 2-метилтетразольный аналог **34**, проявлял активность (MIC ~ 0.38 мкг/мл в отношении риновируса 14), сопоставимую с активностью WIN 54954. Соединение было получено по Схеме 7; при этом на первой стадии при алкилировании 3,5-дихлор-4-гидроксибензонитрила **31** 5-(5-бромпентил)-3-

метилизоксазолом **20** получался соответствующий нитрил **32** с 48%-ным выходом. Его обработка азидом натрия в ДМФА приводила к тетразолу строения **33**, который затем был алкилирован йодистым метилом в ДМФА с образованием WIN 61605 **34** с выходом 62%.

В целом **34** оказался более активным против исследуемых риновирусов по сравнению с WIN 54954, поэтому было изучено влияние модификаций его частей на противовирусную активность [58].

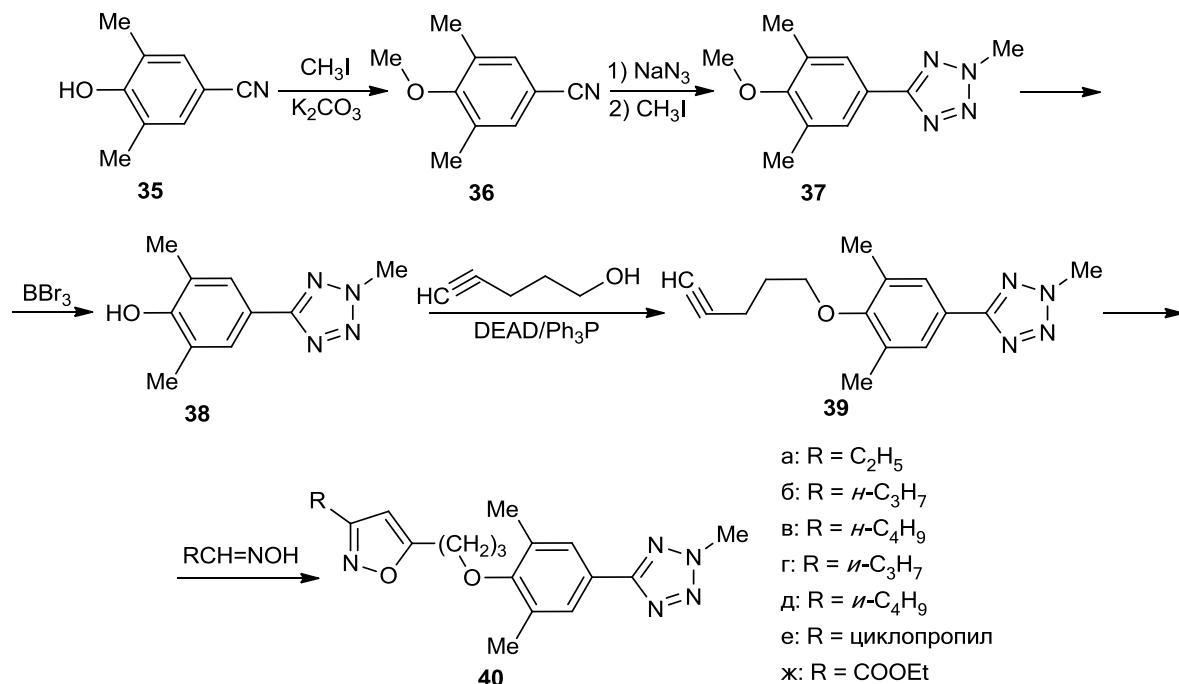
Схема 7



Так же были проведены синтезы производных соединения **34**, в которых варьировалась алкильная цепочка (1, 3, 4-7 атомов углерода) и два атома хлора были заменены на две метильные группы.

Ряд некоторых описанных в статье соединений был получен в результате 4-х стадийного синтеза, представленного на Схеме 8. Исходный 3,5-диметил-4-гидроксibenзонитрил **35** был *O*-алкилирован йодметаном с получением 4-метокси-3,5-диметилбензонитрила **36**, при последовательной обработке которого сначала азидом натрия, а затем метилйодидом был успешно выделен 5-(4-метокси-3,5-диметилфенил)-2-метил-2*H*-тетразол **37**. Его *O*-деметилование с помощью трибромиды бора приводило к тетразолу **38**, который в реакции Мицунобу с 4-пентин-1-олом в присутствии трифенилфосфина и диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты был превращен в соединение **39**. Его обработка оксимами в присутствии *N*-хлорсукцинимиды, пиридина и триэтиламина приводила к желаемым соединениям **40а-ж** с выходами 30-40%.

## Схема 8



Соединение **40б** (WIN 61605), имеющее трехуглеродный линкер между изоксазолом и фенильным кольцом и пропильный заместитель при изоксазольном цикле, проявляло высокую активность и имело MIC в отношении риновирусов 15 серотипов, равную 0.20 мкг/мл. По не названной причине соединение **40ж** не было протестировано.

### 1.3.5. Метилксадиазольный аналог (WIN 61893)

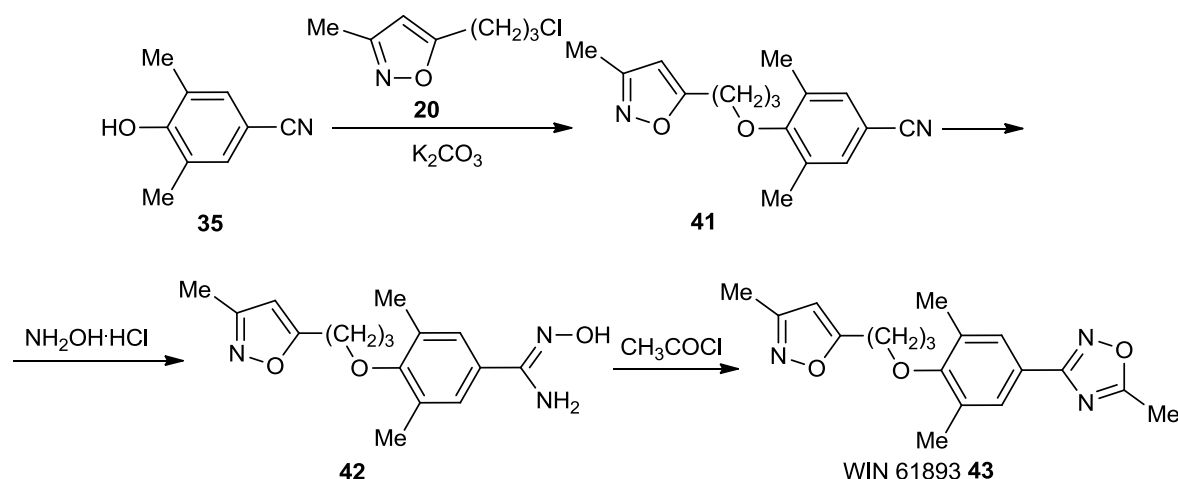
Описанный в предыдущем разделе WIN 61605 считался клиническим кандидатом для лечения энтеро- и риновирусных инфекций. Однако, применение этого препарата у собак значительно повышало выработку ферментов цитохрома P450 в печени. Авторы связали эту гепатотоксичность с метаболизмом тетразольного кольца, что стало причиной отказа от дальнейших исследований этого соединения [61]. Поэтому следующей задачей стал поиск стабильных биоизостерных замен сложноэфирной группы предшественников дизоксарила. В качестве таковых были предложены 1,2,4-оксадиазолы.

Обнаружено, что увеличение длины алкильной цепи, присоединенной к оксадиазольному циклу, снижало противовирусную активность. Введение гидрофильных групп в оксадиазольный фрагмент приводило к полной потере

активности соединениями. В то же время увеличение длины боковой цепи, присоединенной к изоксазольному кольцу, приводило к незначительному увеличению активности. Замена алкильной группы при изоксазольном цикле алкоксиалкильными заместителями не влияло на проявляемую активность, однако введение гидроксильной группы ожидаемо снижало ее. Таким образом, наиболее мощным ингибирующим действием обладало соединение WIN 61893 **43**, содержащее при оксадиазольном и изоксазольном циклах метильные группы, чей синтез был осуществлен в три стадии в соответствии со Схемой 9.

Так, взаимодействие 3,5-диметил-4-гидроксibenзонитрила **35** с 5-(5-хлорпропил)-3-метилизоксазолом **20** приводило к 3,5-диметил-4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропокси)бензонитрилу **41**, обработка которого гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии карбоната калия в среде этилового спирта давало соответствующий амид гидроксамовой кислоты **42**. В результате ацилирования последнего ацетилхлоридом был успешно выделен 3-(3,5-диметил-4-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-метил-1,2,4-оксадиазол **43** (WIN 61893).

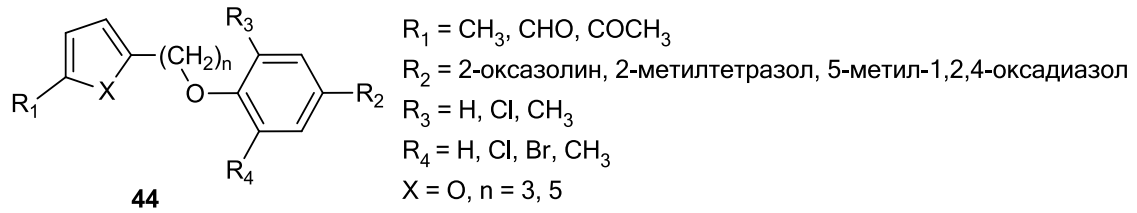
### Схема 9



Полученное соединение **43** было в 30 раз более активно в отношении риновируса 14, чем WIN 61605 (MIC = 0.07 мкг/мл и 2.3 мкг/мл соответственно).

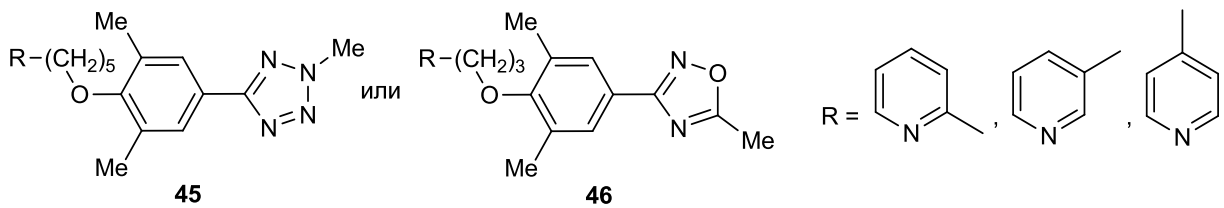
В продолжение изучения взаимосвязи структура-активность ученые исследовали ряд соединений **44** с замещенным 3-метилизоксазолом на 2-ацетил-, 2-формил- и 5-метилфурановые фрагменты, общее строение которых представлено на

рис. 7. Сравнение двух серий соединений показало сходство в их эффективности и широте спектра активности [62].



**Рисунок 7.** Общая структура фурановых аналогов **44**

Однако неудовлетворительный фармакокинетический профиль 2-ацетилфурановых производных **44** побудил авторов к дополнительному поиску оптимальных замен изоксазольного кольца, в результате чего был получен и исследован ряд 3-пиридиновых аналогов **45** и **46** (рис. 8) [63], которые проявляли сходную с WIN 61893 активность.



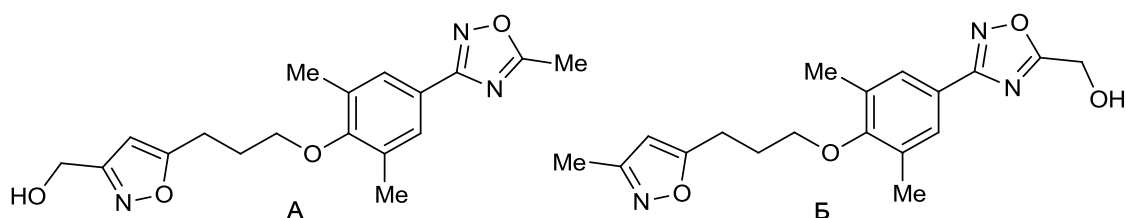
**Рисунок 8.** Общая структура пиридиновых аналогов WIN 61605 и WIN 61893

Тем не менее, дальнейшее исследование замены 1,2,4-оксадиазольного цикла на другие гетероциклические фрагменты было прекращено.

### 1.3.6. Плеконарил (WIN 63843)

Весь комплекс проведенных исследований наглядно показал, что антипикорновирусная эффективность WIN-соединений в опытах *in vivo* напрямую зависела от метаболической стабильности изучаемых соединений. *In vitro* была изучена и стабильность в микросомах печени метилоксадиазольного производного WIN 61983. Обнаружено, что в результате метаболизма образовывались два основных метаболита, **A** и **B**, в соотношении 3:1, моногидроксилированных по концевым метильным группам WIN 61983 (рис. 9) [64].

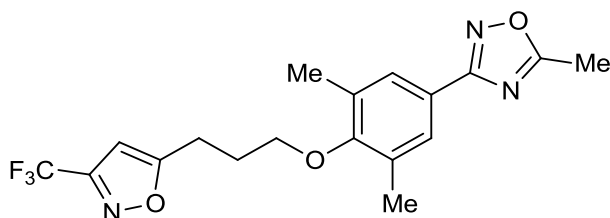




**Рисунок 9.** Основные продукты метаболизма WIN 61893

Так как, в основном, происходило гидроксирование метильной группы изоксазольного кольца, то было предложено ввести трифторметильную группу в попытке предотвратить наблюдающееся гидроксирование (структура соединения на рис. 10).

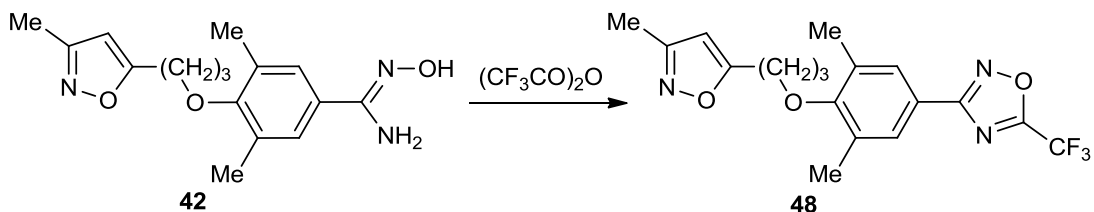
Обнаружено, что из охарактеризованных продуктов метаболизма аналога WIN 61893 с трифторметильной группой при изоксазольном цикле, 43% проходило на гидроксирование метильной группы оксадиазольного кольца, 38% – на моногидроксирование алкильной цепи и 15% – на дигидроксирование. Таким образом, оказалось, что блокирование метаболизма метильной группы изоксазольного кольца не влияло на общую метаболическую стабильность молекулы.



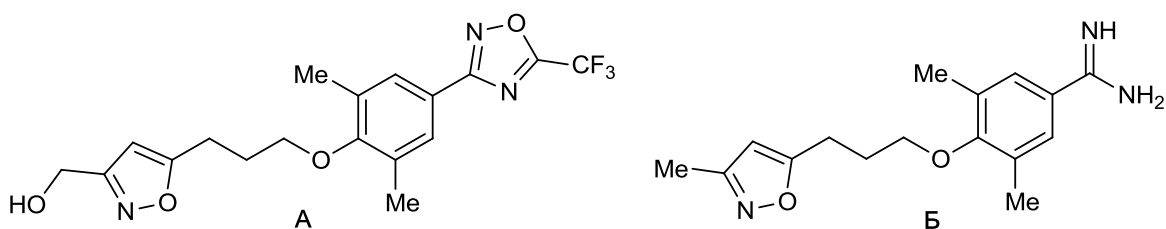
**Рисунок 10.** Аналог WIN 61893 с трифторметильной группой на месте метильной у изоксазольного кольца

Еще одна попытка предотвратить метаболическое гидроксирование метильной группы оксадиазольного кольца была реализована на примере соединения **48** (WIN 63843), получившего МНН «Плеконарил». Его синтез, представленный на Схеме 10, включал получение амида гидроксамовой кислоты **42** по известной ранее методике [61] и его последующее взаимодействие с трифторуксусным ангидридом в среде пиридина.

## Схема 10



Анализ метаболизма плеконарила в микросомах печени обезьяны показал, что 96% вещества выводилось в неизменном виде, а 4% - в виде моногидроксилированного производного **A** (рис. 11). В следовых количествах присутствовал амидин **Б**.



**Рисунок 11.** Продукты метаболизма WIN 63843, найденные в следовых количествах

Наблюдаемый так называемый «глобальный метаболический защитный эффект» не ограничивался только введением трифторметильной группы: включение циклопропильной, дифторметильной, карбамоильной и этокси групп в 5-ое положение оксадиазольного кольца также обеспечивало защиту от метаболизма.

Плеконарил **48** был протестирован на 215 штаммах энтеровирусов и показал активность в отношении них с  $IC_{50} \leq 0.03$  мкг/мл и  $IC_{90} \leq 0.18$  мкг/мл [64]. Следует отметить, что вещество не оказывало влияния на энтеровирус-71. Различные проведенные клинические испытания соединения, несмотря на его широкую противовирусную активность в тестах на клетках культур, были неоднозначны.

Показано, что в рандомизированном двойном слепом исследовании 33 взрослых с экспериментально-вызванной Коксаки-вирусной A21 респираторной инфекцией плеконарил значительно уменьшал симптомы болезни по сравнению с группой плацебо [65]. В другом исследовании описано успешное лечение с помощью плеконарила 2-х младенцев с тяжёлым комбинированным иммунодефицитом [66]. Используемый в связи с исключительными

обстоятельствами незарегистрированный плеконарил полностью вылечил 2 из 3 младенцев с энтеровирусным гепатитом и всех 4 новорожденных с тяжелой мультисистемной Коксаки-вирусной инфекцией (у новорожденных были выявлены миокардит, молниеносный гепатит, менингоэнцефалит и коагулопатия) [67, 68].

Однако в двух параллельных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях лечения простуды не была выявлена клиническая эффективность применения плеконарила. Кроме того, его использование было связано с более высокой частотой проявления тошноты и диареи, а последующее исследование показало, что плеконарил индуцировал ферменты цитохрома P-450 CYP3A4, которые метаболизируют различные лекарственные средства, включая этинилэстрадиол [26]. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у младенцев с энтеровирусным менингитом также не выявило существенных клинических различий в развитии заболевания между группами плеконарила и плацебо [69]. Вследствие всех описанных выше факторов, а также развивающейся резистентности на фоне лечения плеконарилом, FDA отказало компании ViroPharma в регистрации плеконарила, и его разработка прекратилась.

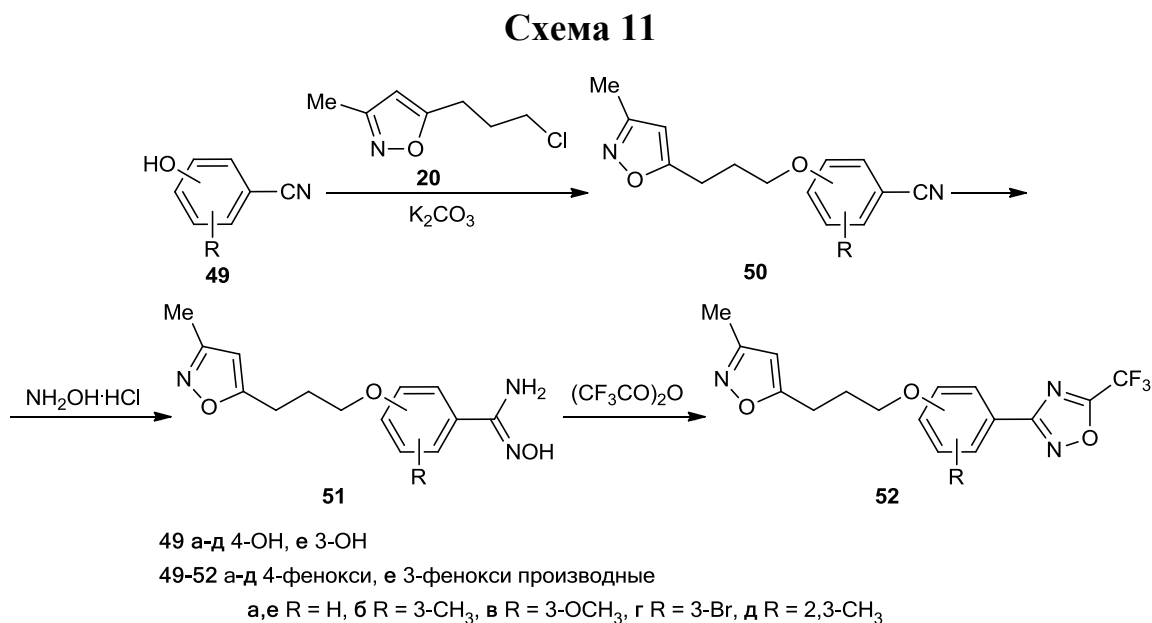
### 1.3.7. Новые производные плеконарила

Несмотря на неудачные результаты клинических исследований, плеконарил продолжает интересовать исследователей. Так, его *скелет* послужил основой для дальнейшей разработки капсид-связывающих средств.

Недавно были проведены работы по исследованию влияния заместителей в центральном фенильном кольце плеконарила на противовирусную способность в отношении ряда плеконарил-резистентных и плеконарил-чувствительных энтеровирусов (Коксаки-вируса В3 с различными мутациями в гидрофобном кармане и Коксаки-вирусов В1-6) и риновирусов (серотипов 2, 8, 23, 25, 29 и 98) [70].

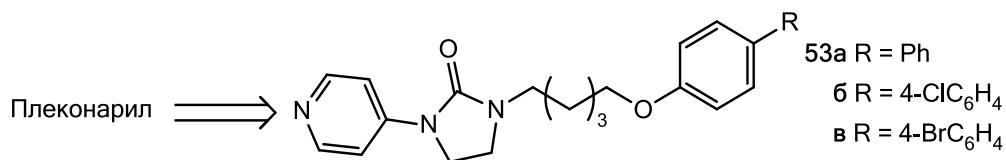
Исследованные соединения были получены в результате первоначального взаимодействия бензонитрилов **49** с 5-(3-хлорпропил)-3-метилизоксазолом **20** в присутствии карбоната калия в среде *N*-метилпирролидона, которое приводило к {(изоксазоллил)пропокси}бензонитрилам **50** с выходами 65-75%. Обработка

последних гидрохлоридом гидроксиламина давала соответствующие амиды гидроксамовых кислот **51**, которые далее были зациклизованы в целевые соединения **52a-e** с помощью трифторуксусного ангидрида в среде пиридина (Схема 11).



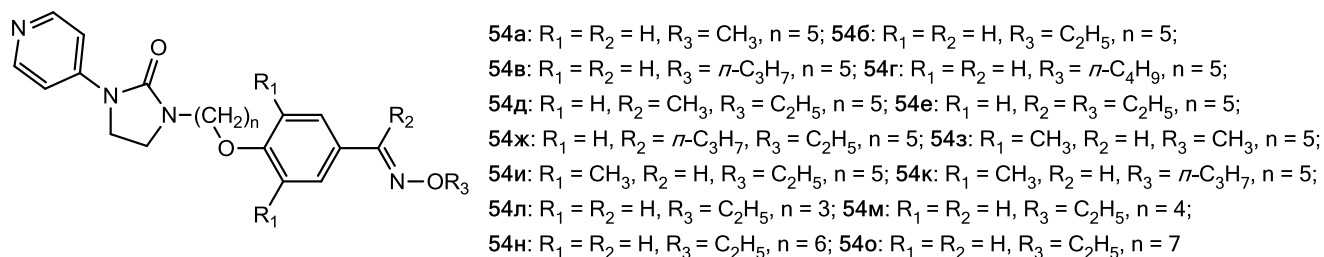
Действительно, результаты биологического исследования демонстрировали огромное влияние заместителей в центральном кольце на противоэнтеровирусную активность: плеконарил-устойчивость Коксаки-вируса В3 основе Лей1092 или Мет1092 преодолевалась с помощью незамещенных или монозамещенных аналогов, таких как 3-метил **52б** и 3-бром **52г**. 3-Метильное производное также ингибировало все исследуемые серотипы Коксаки-вируса и риновируса, кроме риновирусов-8 и -98. В свою очередь, 3-бромное производное оказалось неактивно в отношении Коксаки-вирусов В5 и -6 и также риновирусов-8 и -98, что указывает на трудности достижения широкого спектра активности капсид-связывающих противовирусных соединений.

Исследование, проведенное группой тайванских ученых, было связано с желанием преодолеть отсутствие активности плеконарила и его предшественников против энтеровируса 71, являющегося причиной одного из самых распространенных заболеваний у детей – вирусной пузырчатки [71]. С помощью компьютерного моделирования на основе плеконарила и других WIN-соединений были разработаны и синтезированы пиридил-имидазолидиноны **53** (рис. 12).



**Рисунок 12.** Пиридил-имидазолидиноны **53**

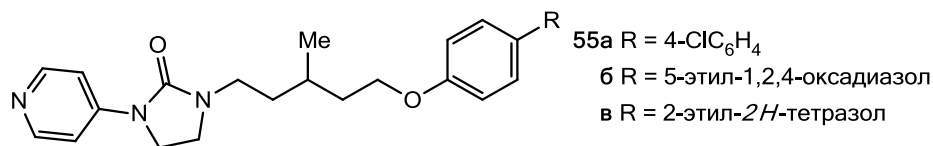
По данным изучения взаимосвязи структура-активность арильный заместитель в пара-положении фенильного кольца и пиридин-содержащее имидазолидиноновое кольцо являлись двумя основными структурными требованиями для мощности и селективности действия. Так, соединения **53а-в** показывали наиболее высокую активность в данной серии. Однако эти соединения не обладали требуемой шириной противовирусной активности [72]. Поэтому были получены и исследованы пиридил-имидазолидиноны, содержащие оксимовые эфиры **54**, общей структуры, представленной на рис. 13 [73].



**Рисунок 13.** Пиридил-имидазолидиноны **54**, содержащие оксимовые эфиры на месте бензильного кольца

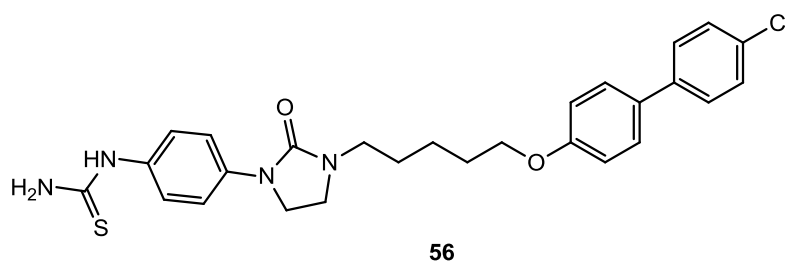
Соединение структуры **54** с R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> и пятиуглеродной цепочкой в целом было более активно не только в отношении энтеровируса 71, но и других представителей по сравнению с **53б**, но по неопубликованным причинам от его дальнейшей разработки отказались.

На основе соединения **53б** ученые пытались модифицировать алкильный линкер и бифенильный фрагмент для повышения активности против энтеровируса 71 [74]. Соединения **55а-в** (рис. 14) проявляли высокую активность в отношении генотипов А, В и С энтеровируса 71, блокируя репликацию вирусов в наномолярных концентрациях [75].



**Рисунок 14.** Аналоги **536**

В результате замещения пиридина различными тиокарбамидными фрагментами обнаружено соединение PR66 **56**, обладающее высокой *in vitro* активностью (рис. 15) [76]. *In vivo* исследования показали, что лечение PR66 устраняло симптомы, вызванные энтеровирусом 71, и снижало смертность среди мышей.



**Рисунок 15.** Соединение PR66 **56**

## 1.4. Обзор ингибиторов вирусного капсида других химических классов

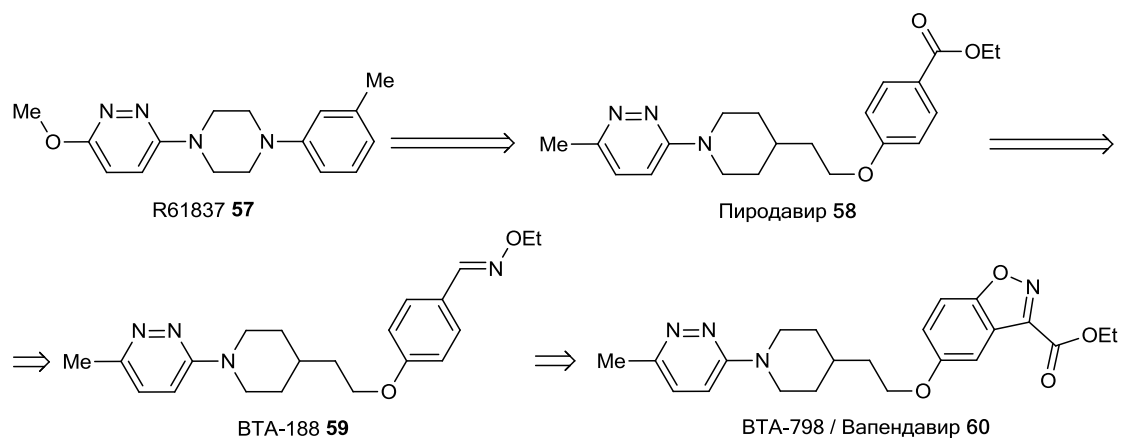
Другие исследовательские группы также вели проекты по разработке эффективного и селективного антипикорнавирусного агента широкого спектра действия, изучая возможность применения скаффолдов совершенно иного строения, нежели скелет плеконарила. Наиболее известные противовирусные соединения кратко рассмотрены ниже.

### 1.4.1. Вапендавир, пиродавир и соответствующие эфиры оксима

R61837 **57** – это первый представитель класса замещенных пиридазинаминов, обладающих противовирусной активностью (рис. 14) [77]. R61837 ингибировал 80% 100 исследуемых риновирусов (EC<sub>80</sub>) при концентрации 32 мкг/мл [78]. Однако соединение было активно исключительно в отношении риновирусов типа В. В сериях двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях R61837 показал профилактическую эффективность у добровольцев с инфекцией риновирусом 9 [79].

Так, интраназальное применение соединения в дозе 25 мг в течение 4-6 дней, начинавшееся за 4 ч до заражения, приводило к улучшению клинических показателей, например, к уменьшению выделений из носа. Но использование препарата вскоре после заражения не выявило никакой эффективности в лечении.

Продолженный драг-дизайн привел к получению пиродавира **58** (рис. 16), который не только ингибировал 80% риновирусов при меньшей концентрации – 0.064 мкг/мл, но и был активен в отношении обеих групп риновирусов (на тот момент риновирусы вида С еще не были изучены) [80]. Также пиродавир действовал с  $EC_{80} \sim 1.3$  мкг/мл в отношении 16 изучаемых энтеровирусов. В серии клинических исследований было показано, что пиродавир эффективен при интраназальном использовании 6 раз/день в течение 5 дней в отношении экспериментально вызванной риновирусной инфекции [81]. Напротив, в двух профилактических исследованиях с использованием трех доз в день не наблюдалось клинических преимуществ лечения препаратом, и применение его после заражения риновирусом не выявило эффективности. В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях на больных простудой естественного происхождения пиродавир также не продемонстрировал клинической значимости [82]. Отсутствие эффективности пиродавира ученые объяснили плохими фармакокинетическими свойствами вещества: быстрый гидролиз сложноэфирной группы приводил к образованию неактивной кислоты [83].

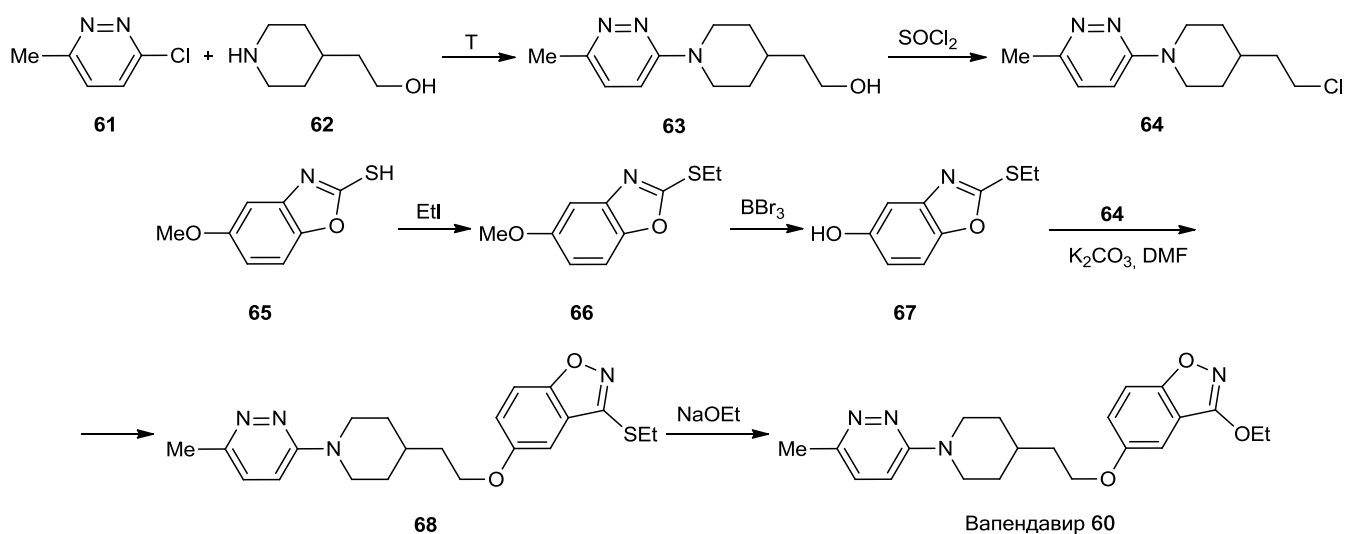


**Рисунок 16.** Этапы разработки замещённых пиридазинаминов

Для решения проблемы биодоступности эфирную группу пиродавира заменили на эфир оксима ВТА-188 **59** (рис. 16) [84]. Соединение ингибировало 56 риновирусных лабораторных серотипов с  $IC_{50} \sim 0.5-6.7$  мкМ и обладало хорошей биодоступностью (62-63% у кроликов), но имело короткий период полураспада [85].

Для более полного исследования взаимодействия структура-активность Brown R.N *et al.* изучили влияние замещения бензальдегидной оксимэфирной части в **59** бициклической системой, такой как 2-этоксibenзоксазол или 2-этоксibenзотиазол, на проявление антириновирусной активности [86]. ВТА-798, наиболее активное соединение в серии, было получено в соответствии со Схемой 12. Сначала в три этапа получали 3-(4-(2-хлорэтил)пиперидин-1-ил)-6-метилпиридазин **64**. В результате взаимодействия хлор-метилпиридазина с пиперидинил-этанолом получали промежуточное соединение **63**, обработка которого тионилхлоридом замещала гидроксигруппу на атом хлора с образованием соединения **64**. Бензоксазол-2-тиол **65** был *S*-алкилирован йодэтаном с получением этилтио-бензоксазола **66**. Это соединение было обработано трибромидом бора с получением 2-(этилтио) бензоксазол-5-ола **67**. Конденсация **67** с **64** в присутствии карбоната калия в ДМФА привела к промежуточному соединению **68**, которое затем реагировало с этоксином натрия с образованием вапендавира **60**.

### Схема 12



Результаты *in vitro* испытаний показали, что вапендавир был примерно в 10 раз более активен, чем плеконарил **48**, и равноактивен пиродавиру **58** и его



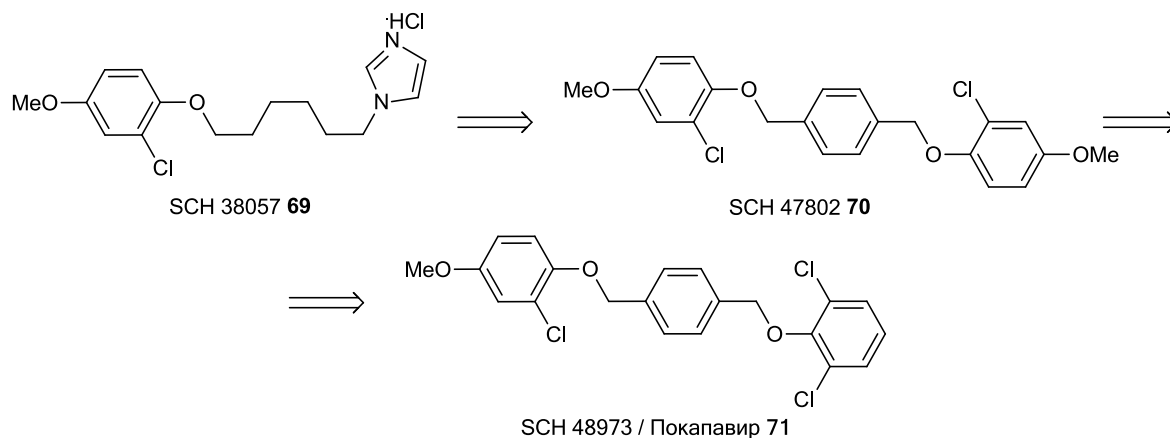
оксимэфирному производному **59**. Учеными ожидалось, что из-за большей гидролитической стабильности 2-этоксibenзоксазольного фрагмента, соединение будет иметь более длительный период полураспада и лучшую пероральную биодоступность, чем **59**.

В Фазах 1 и 2 клинических испытаний было обнаружено, что, во-первых, вапендавир хорошо переносился (серьезных нежелательных эффектов обнаружено не было), а во-вторых, являлся слабым или умеренным индуктором цитохрома P450 3A4. Несмотря на то, что в Фазе 3 вапендавир демонстрировал отмеченный в предыдущих фазах значимый противовирусный эффект у пациентов с обострениями астмы на фоне риновирусной инфекции, принявших препарат через 24 ч после заражения, контрольные клинические точки, оценивающие объем выдохнутого воздуха или уменьшение течений осложнений, не показали статистически значимого результата между группами вапендавира и плацебо [87, 88].

#### 1.4.2. Покапавир и SCH-имидазолы

Rozhon *et al.* сосредоточились на изучении возможности получения водорастворимых противовирусных молекул, способных взаимодействовать с капсидом пикорнавирусов на ранних стадиях, поскольку WIN- и пиродавир-подобные соединения гидрофобны и имеют низкую растворимость в биологических системах на водной основе [89]. Это привело к получению SCH 38057 **69** (рис. 17), представляющего собой водорастворимую соль феноксиимидазола. Обнаружено, что соединение *in vitro* ингибировало отдельные рино- и энтеровирусы в пределах IC<sub>50</sub> от 10.2 до 29.1 мкМ, а при больших концентрациях (~ 60 мг/кг перорально) защищало мышей, зараженных вирусом Коксаки-вирусом В3 или эховирусом-9, от смерти.

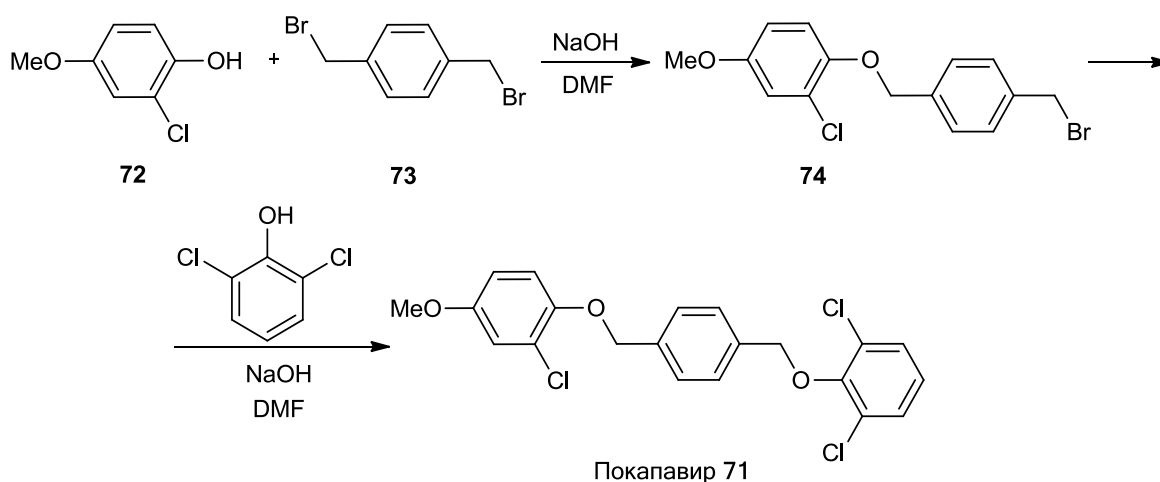
В следующем поколении аналогов фрагмент имидазол убрали, и синтезировали 5 соединений, содержащих различные линкеры между двумя о-хлор-п-метокси-фенольными фрагментами [90].



**Рисунок 17.** Этапы разработки покапавира

Среди них SCH 47802 **70** проявляло высокую активность против полиовируса и некоторых эховирусов, но не было действенно в отношении исследованных Коксаки-вирусов. Дальнейшие структурные исследования привели к открытию SCH 48973 **71**, названного впоследствии покапавиром. Соединение получали в 2 стадии в соответствии со Схемой 13 [91]. 2-Хлоро-4-метоксифенол **72** реагировал с 1,4-бис(бромометил)бензолом **73** в присутствии гидроксида натрия в среде ДМФА с получением соединения **74**, которое затем было обработано 2,6-дихлорфенолом в тех же условиях для синтеза покапавира **71** с хорошим выходом.

**Схема 13**



Покапавир **71** ингибировал 80% 154 энтеровирусных изолятов при  $IC_{50} \sim 0.9$  мкг/мл [92]. Между тем описано, что он не обладал достаточной активностью против риновирусов [14]. В 2015 году сообщалось о первом целевом исследовании – использовании покапавира для лечения младенца с тяжелым энтеровирусным

сепсисом [93]. Несмотря на то, что пациент был выписан с минимальными остаточными последствиями энтеровирусной инфекции, на основании представленных данных невозможно было установить клинический противовирусный эффект покапавира.

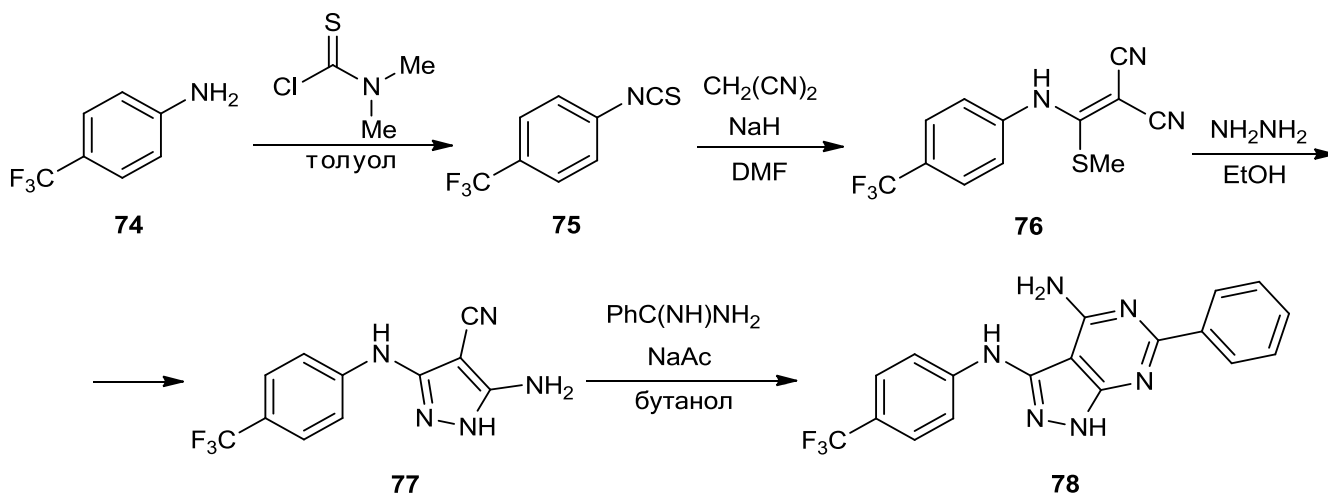
Интересно отметить, что покапавир обладал высокой и широкодейственной антиполиовирусной активностью. Вещество ингибировало все 45 протестированных полиовирусов с  $IC_{50}$  в пределах от 0.003 до 0.126 мкМ [94]. В рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 141 пациента, инфицированных полиовирусом, было показано, что лечение покапавиром сокращало продолжительность (5,5 дней у пациентов, получавших покапавир, по сравнению с 13 днями в плацебо) и тяжесть полиовирусной инфекции. Между тем, в ходе клинических исследований наблюдалось большое количество резистентных штаммов: 44% в группе, получавшей покапавир, и 10% в группе, получавшей плацебо. К сожалению, авторы не описали, возникала ли эта резистентность во время лечения покапавиром или присутствовала ранее [29].

### 1.4.3. OBR-5-340 и пиразолпиримидины

Параллельные исследования нашей научной группы привели к открытию нового класса, пиразол[3,4-d]пиримидинов в качестве антипикорнавирусных агентов [95]. Сообщалось о синтезе, физико-химических характеристиках и взаимосвязи структура-активность около 80 производных. Было обнаружено, что 3-(4-трифторметилфенил)амино-6-фенилпиразол[3,4-d]пиримидин-4-амин OBR-5-340 **78** (структура на Схеме 14) проявлял высокую активность против изучаемых плеконарил-резистентных энтеровирусов (CVB3, RV-A2, -B5, -A8, -B42 and -B48) в пределах  $IC_{50}$  от 0.04 до 0.64 мкМ. Вещество синтезировано в соответствии со Схемой 14. 1-Изотиоцианат-4-(трифторметил)бензол **75** был получен в результате реакции 4-(трифторметил)анилина **74** с диметилкарбамотиоил хлоридом в толуоле при перемешивании при кипении. Обработка **75** малонитрилом в присутствии гидроксида натрия в ДМФА привела к образованию 2-((метилтио)((4-(трифторметил)фенил)амино)метилен)малонитрила **76**. Пиразол **77** получали

путем циклизации малонитрила **96** с гидразином в кипящем этаноле. Наконец, взаимодействие пиразола **77** с бензимидамидом в бутаноле привела к формированию целевого соединения **78**.

#### Схема 14



Соединение **96** было метаболически стабильно и не являлось ни индуктором, ни ингибитором изоферментов цитохрома P450. Результаты *in vivo* исследования указывали на то, что в будущем эта молекула может стать подходящим кандидатом лекарственного средства после дальнейшей оптимизации.

Недавняя статья Wald J. *et al.* была посвящена исследованию механизма действия OBR-5-340 [96]. Обнаружено, что соединение подобно другим капсид-связующим агентам ингибировало процесс вирусной адсорбции и препятствовало декапсидации. Также было открыто, что соединение OBR-5-340 прикреплялось в непосредственной близости от входа в карман, тогда как другие известные агенты – на некотором отдалении. Более того, соединение взаимодействовало с менее консервативными областями кармана, чем известные ингибиторы капсида.

### 1.5. Заключение

В настоящем обзоре с точки зрения медицинской химии разобраны вещества различных химических классов в качестве антипикорнавирусных агентов с широким спектром действия. Наиболее полно рассмотрено развитие WIN-соединений, приведшее к открытию плеконарила – самого близкого к противовирусному лекарству вещества на данный момент. Несмотря на то, что исследование

закончилось неудачными клиническими испытаниями и прекращением его разработки, скелет плеконарила продолжает использоваться другими научными группами для целенаправленного дизайна противовирусных средств.

Анализируя описанные в литературных источниках подходы к конструированию противопикорнавирусных средств для достижения желаемой эффективности и широты спектра активности, можно выделить следующие структурные требования:

1. Соединения, содержащие изоксазольный цикл на одном из концов молекулы, показывают наиболее высокую активность по сравнению с другими циклами, что подчеркивает важность образования водородной связи в гидрофобном кармане для проявления ингибирующей способности;

2. Алкильный линкер между изоксазолом и фенильным кольцом не должен быть слишком коротким или, наоборот, длинным для проникновения и ориентирования в гидрофобном кармане вируса: наиболее подходящее число атомов углерода – 3;

3. Количество заместителей в центральном фенильном кольце напрямую влияет на проявление широты активности в отношении резистентных штаммов энтеровирусов: незамещенные и монозамещенные производные более активны, чем дизамещенные;

4. Введение в 5-ое положение 1,2,4-оксадиазольного цикла таких групп, как трифторметильная, циклопропильная, дифторметильная, карбамоильная и этоксильная, предотвращает быстрый метаболизм и инактивацию молекулы.

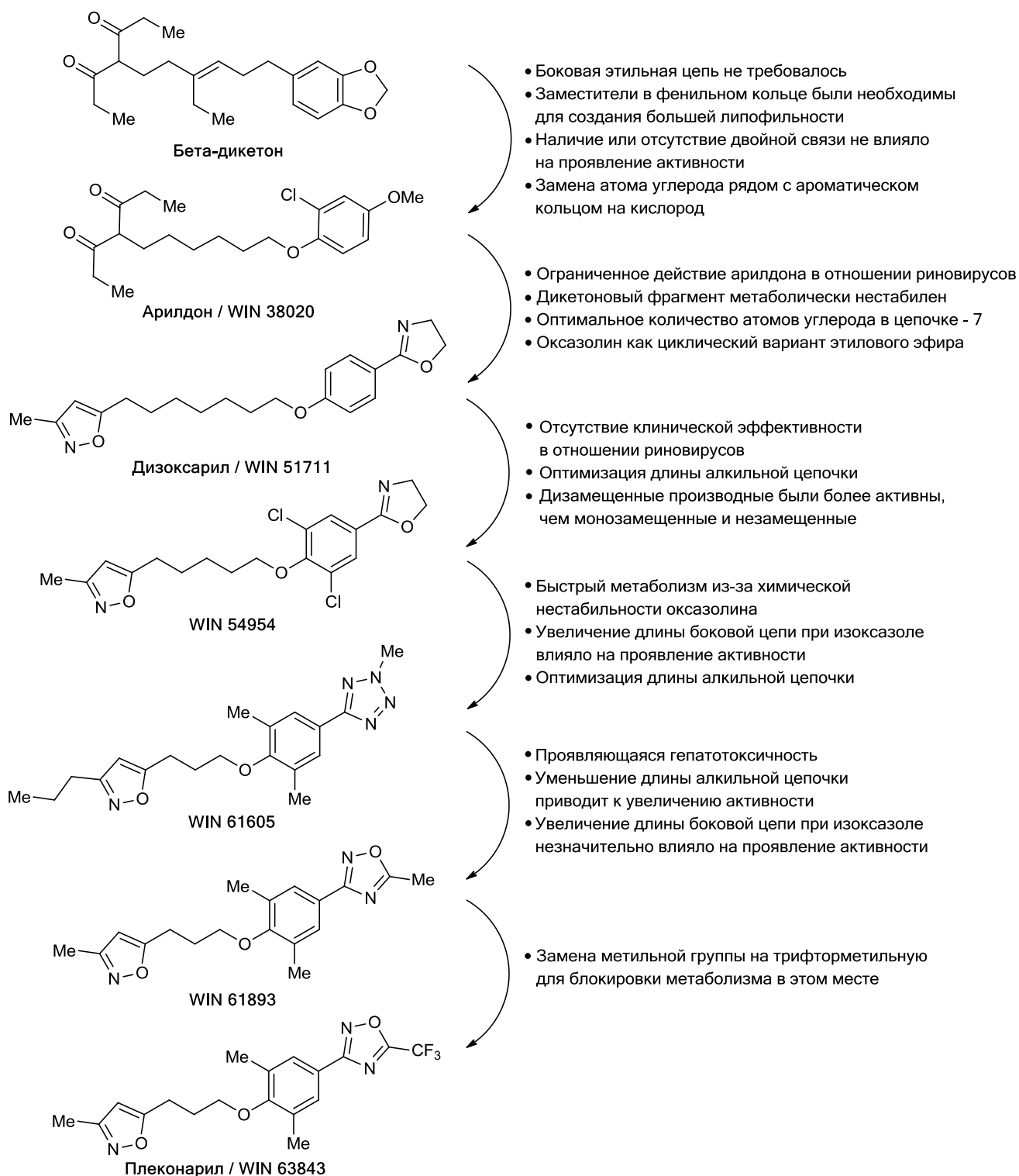
## 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Из представленного в настоящей диссертации обзора литературы по антипикорнавирусным соединениям видно, что по сравнению с другими средствами плеконарил и его производные обладают наиболее высокой противовирусной активностью, и, следовательно, поиск новых противовирусных средств перспективен в данном ряду соединений. Между тем обнаружено, что спектр активности соединения недостаточно широк, во-первых, из-за развивающейся резистентности, во-вторых, из-за иного строения кармана риновирусов вида С. К тому же плеконарил в значительной мере активизирует изоферменты цитохрома Р450 3А4, что делает невозможным его совместный прием с другими лекарственными препаратами. Препарат был создан в 80-е годы прошлого века, в тот момент, когда отсутствовали появившиеся позже реактивы, новые методы синтеза и исследования. Поэтому авторы плеконарила не смогли получить значительное количество важных производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола для детального изучения взаимосвязи структура-активность. Настоящая работа была призвана заполнить этот важный пробел в медицинской химии противовирусных соединений, для чего нами проведен дизайн и синтез новых, оригинальных, неописанных ранее соединений на основе скелета изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола и проведено более глубокое изучение взаимосвязи структура-активность с целью получения веществ нового поколения с высокой противовирусной активностью, широким спектром действия и не влияющих на метаболизм других ксенобиотиков.

### **2.1. Дизайн, получение и активность в отношении энтеровирусов производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола с различными заместителями в изоксазольном цикле**

Анализ литературных источников по теме диссертационной работы показал, что научная группа Г.Д. Дианы изучала влияние различных частей WIN-соединений (их развитие кратко представлено на рис.1) на противовирусную активность,

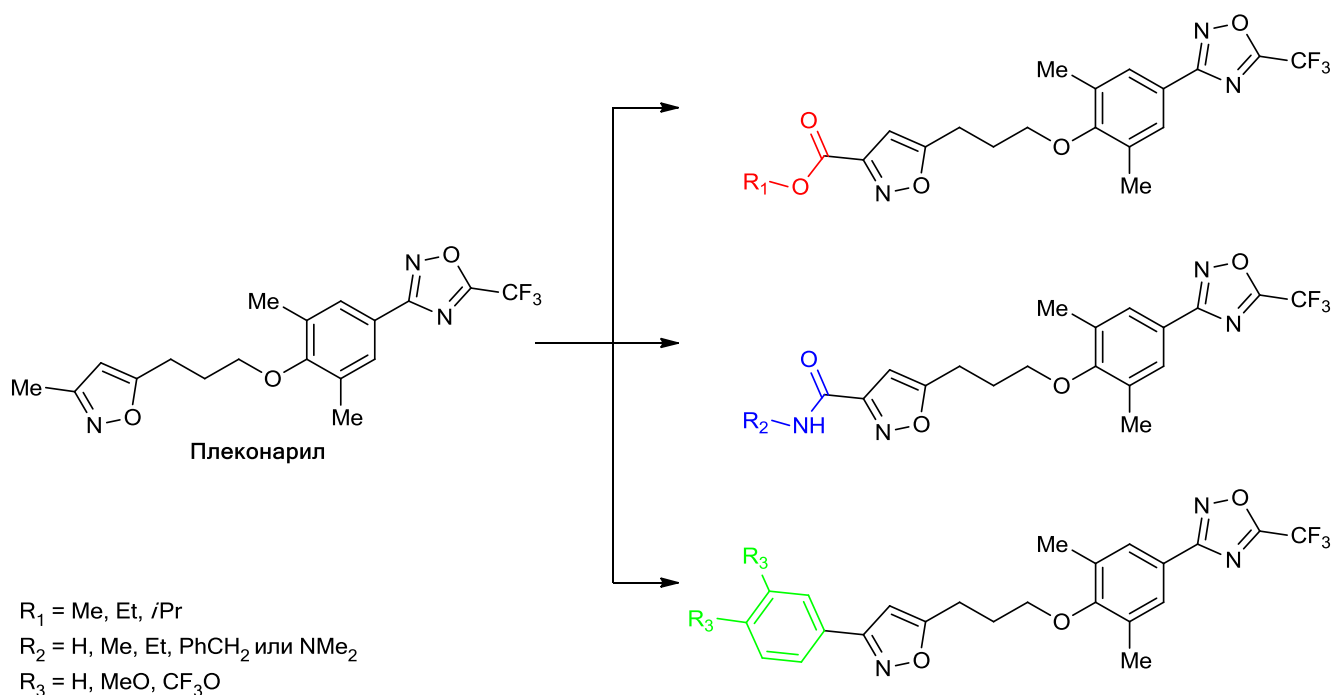
оставив метильную группу в третьем положении изоксазольного цикла в качестве консервативного, то есть не изменяющегося, фрагмента [47, 48, 53, 59-61].



**Рисунок 1.** Развитие противовирусных WIN-соединений, приведшее к открытию плеконарила

Возможно, подобное действие связано с недоступностью на тот момент многих реагентов, а также предположением, что объемные заместители в

изоксазольном кольце могут препятствовать проникновению соединения в карман энтеровирусов. В тоже время в ряде недавно опубликованных работ были сделаны предположения, что изменение строения и природы этого заместителя может существенно изменить широту противовирусной активности производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола [97, 98]. Поэтому нами была поставлена задача – исследовать, как различные заместители в третьем положении изоксазольного цикла соединений будут влиять на ингибирование энтеровирусов. Для решения этой задачи нами успешно синтезирован ряд целевых производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола со сложноэфирной, амидной и *N*-замещенной амидной группами, а также незамещенным и замещенными фенильными кольцами (рис. 2).



**Рисунок 2.** Первый этап нашего SAR-исследования

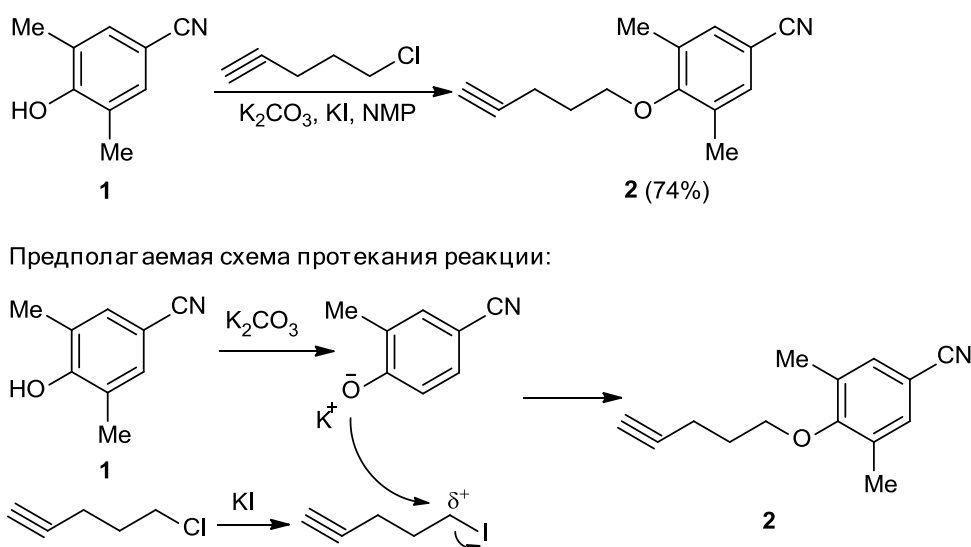
По данным литературных источников, WIN-производные получают по следующей общей схеме (Схемы 9-11 Раздела 1): первоначально конденсируют замещенные цианофенолы с 3-метилизоксазолами, далее обрабатывают получившиеся соединения избытком гидрохлорида гидроксиламина для синтеза соответствующих амидов гидроксамовой кислоты и, наконец, замыкают их в оксадиазольный цикл при помощи уксусного или трифторуксусного ангидрида [60,



63, 69]. Однако такая схема синтеза являлась неприемлемой для осуществления поставленной задачи из-за очевидного гидролиза сложноэфирной группы на стадии взаимодействия промежуточного этилового эфира 5-(3-(4-(*N'*-гидроксикарбамимидоил)-2,6-диметилфенокси)пропропил)изоксазол-3-карбоновой кислоты с гидроксиламином.

Для осуществления синтеза целевых соединений нами был предложен альтернативный путь их получения. Исходный 4-гидрокси-3,5-диметилбензонитрил **1** был получен в две стадии по известным методикам [99, 100], затем был введен во взаимодействие с 5-хлор-1-пентином в присутствии карбоната калия и йодида калия в качестве катализатора в среде *N*-метилпирролидона (Схема 1). Продукт, 3,5-диметил-4-(пент-4-ин-1-илокси)бензонитрила **2**, был выделен с 74%-ным выходом в виде белого кристаллического порошка. Мы предполагаем, что реакция протекала по механизму  $S_{N2}$  (Схема 1): взаимодействие бензонитрила **1** и карбоната калия приводит к получению калиевой соли, которая, действуя как нуклеофил, атакует частичный положительный заряд на атоме углерода при галогене (хлор более электроотрицателен, чем йод, поэтому добавление KI в каталитических количествах ускоряет данную реакцию).

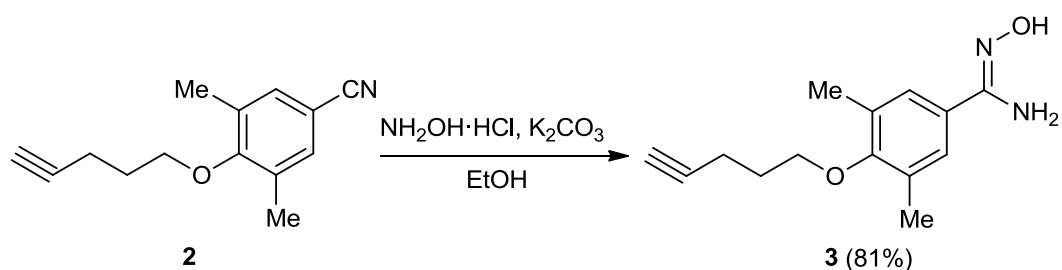
Схема 1



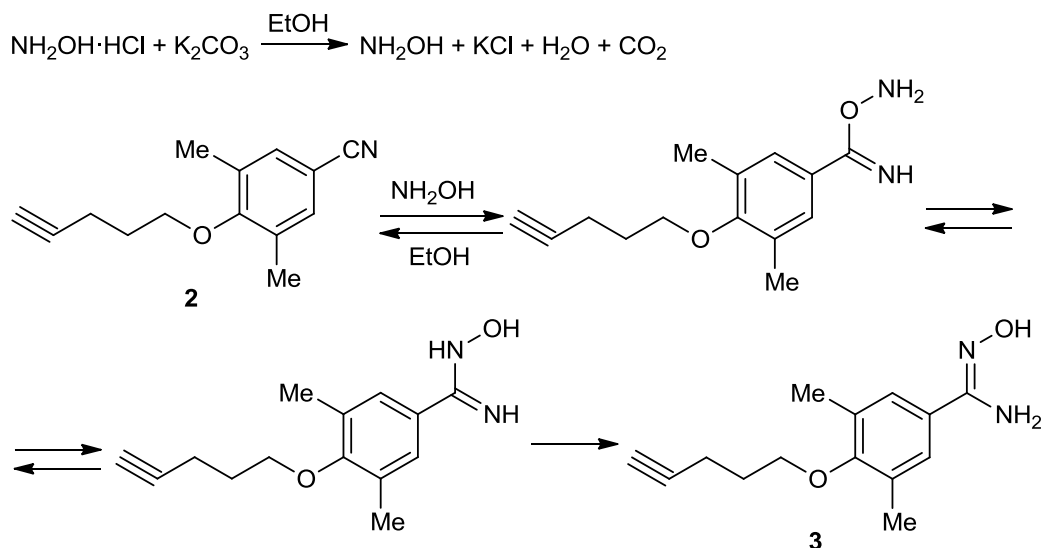
На следующей стадии в результате кипячения пентинилоксибензонитрила **2** в течение 24 ч с избытком гидроксиламина гидрохлорида и карбоната калия в среде абсолютного спирта был получен соответствующий амид гидроксамовой кислоты **3**

(Схема 2). От образующегося по реакции соответствующего побочного амида успешно избавлялись путем перекристаллизации остатка из смеси растворителей этанол:вода. На протонном спектре в ДМСО- $d_6$  промежуточного продукта **3** наблюдали характерные пики амино- и гидроксигрупп при  $\delta$  5.48 (2H, уш.с) и 9.49 (1H, с) соответственно. Подробно механизм этой реакции изучался в статье Srivastava R.M. *et al.* [101]. Атом кислорода молекулы гидроксилamina, который является амбидентным нуклеофилом, преимущественно атакует атом углерода нитрильной группы, а последующая внутримолекулярная перегруппировка приводит к формированию амида гидроксамовой кислоты **3** (Схема 2).

Схема 2



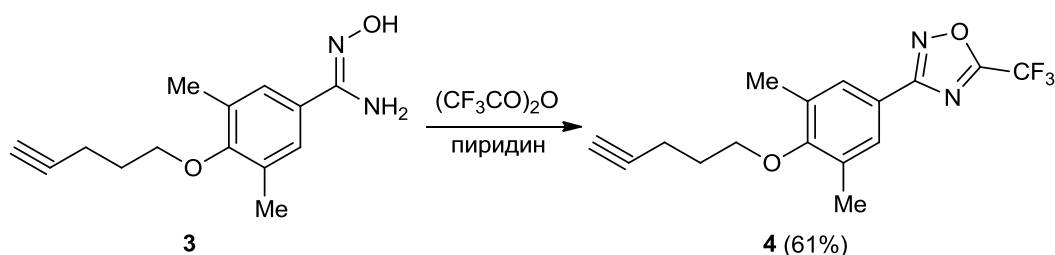
Предполагаемая схема протекания реакции:



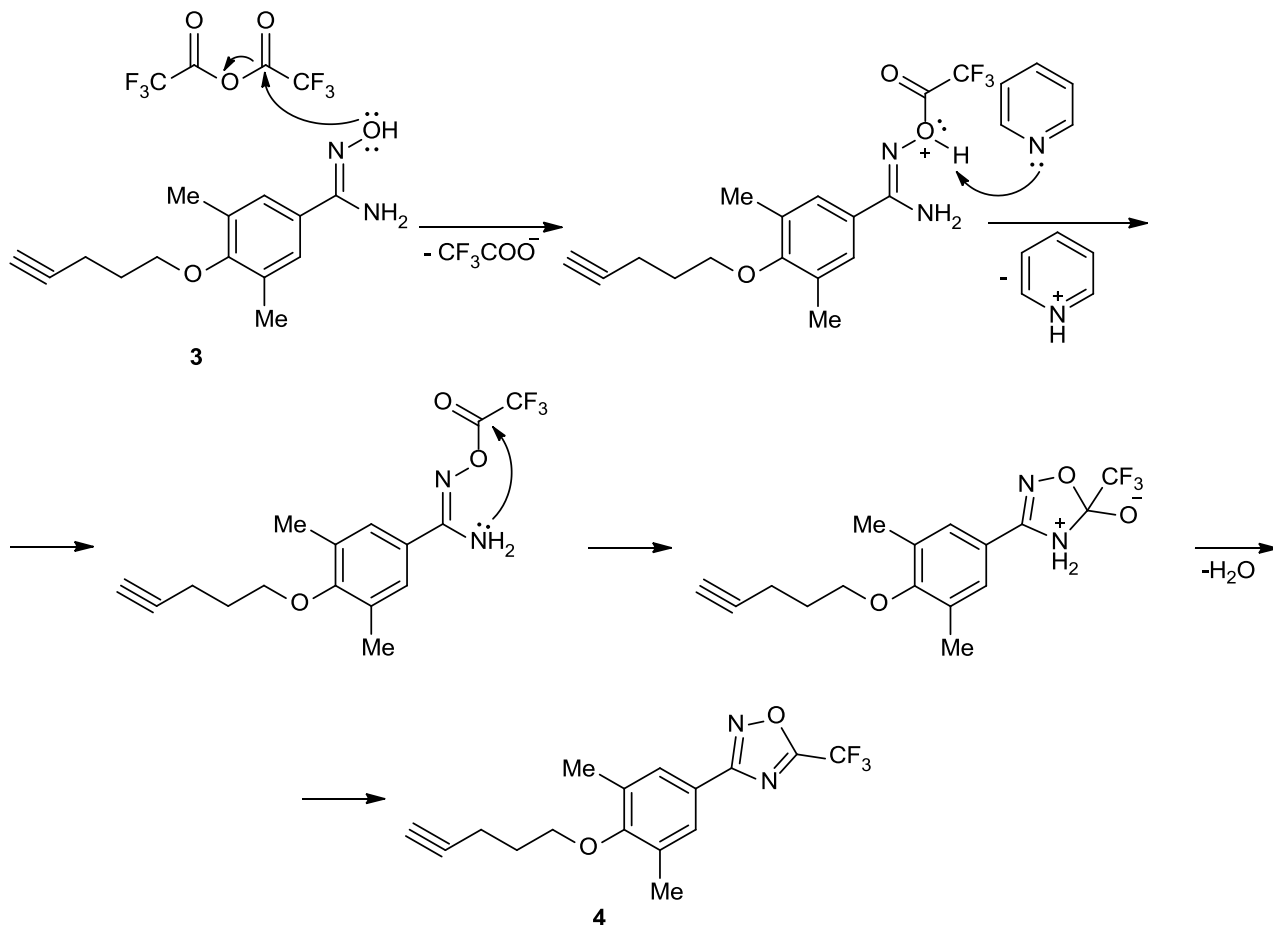
Далее нами было осуществлено замыкание оксадиазольного цикла при помощи трифторуксусного ангидрида в среде пиридина при температуре 80-90 °С с выходом к 5-трифторметил-1,2,4-оксадиазолу **4** (Схема 3). От небольшого количества примесей (в соответствии с проведенным ТСХ) избавлялись путем кристаллизации маслянистого осадка последовательно сначала из смеси этанол/вода, а затем из чистого этанола. Выход оксадиазола **4** в виде осадка белого

цвета составлял 61%. Согласно предполагаемой схеме протекания реакции, свободная пара на гидроксигруппе соединения **3б** атакуют положительный заряд атома углерода в трифторуксусном ангидриде, а пиридин, используемый в качестве среды, удаляет протон из образующегося интермедиата. Далее происходит внутримолекулярная циклизация: свободная пара аминогруппы атакуют положительный заряд атома углерода в трифторметильной части, образуя 1,2,4-оксадиазол **4**.

Схема 3



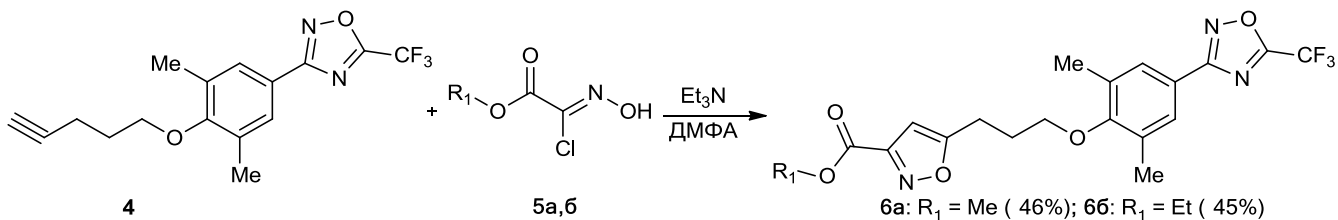
Предполагаемая схема протекания реакции:



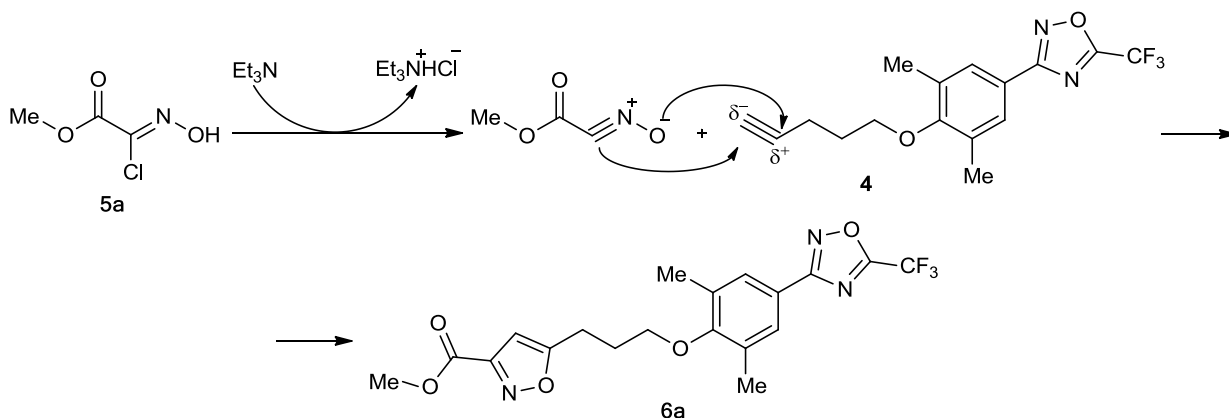
Полученный 3-(3,5-диметил-4-(пент-4-ин-1-илокси)фенил)-5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол **4** являлся удобным промежуточным веществом для получения соединений необходимого строения по двум ветвям.

1,3-Диполярное циклоприсоединение по тройной связи соединения **4** с метиловым или этиловым эфиром 2-хлор-2-(гидроксиимино)уксусной кислоты **5a** или **5б** (были получены нами по известной методике из [102]) соответственно, осуществляемое в присутствии триэтиламина в качестве основания, приводило к получению 3-(3,5-диметил-4-(3-(3-карбметокси-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазолу **6a** и 3-(3,5-диметил-4-(3-(3-карбэтокси-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазолу **6б** в виде твердых осадков, для которых на протонном ЯМР-спектре наблюдался характерный синглет единственного протона изоксазольного цикла при  $\delta$  6.80 (**6a**) или 6.81 (**6б**) (Схема 4). Наиболее вероятный путь циклоприсоединения проходил, как предполагается, следующим образом (на примере **6a**): с помощью триэтиламина происходит дегидрохлорирование метилового эфира 2-хлор-2-(гидроксиимино)уксусной кислоты **5a** с получением *N*-оксида нитрила, который затем участвует в циклоприсоединении к ненасыщенной тройной связи, образуя цикл изоксазола.

Схема 4



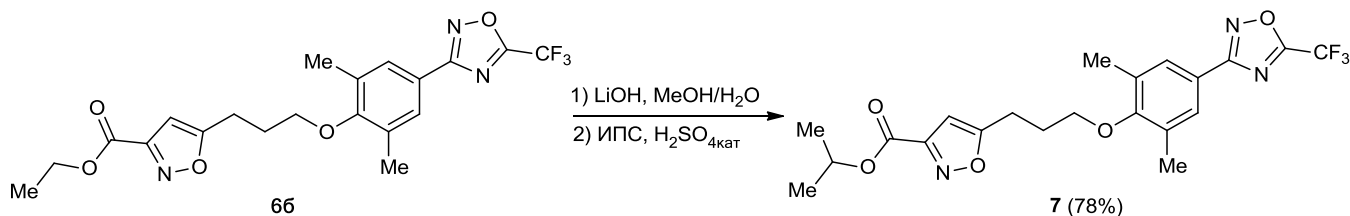
Предполагаемая схема протекания реакции на примере **6a**:



Для получения целевого 3-(3,5-диметил-4-(3-(3-карбизопропокси-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазола **7** соединение **6б** было подвергнуто гидролизу в щелочных условиях до соответствующей промежуточной кислоты, которая затем была обработана изопропанолом в условиях кислотно-

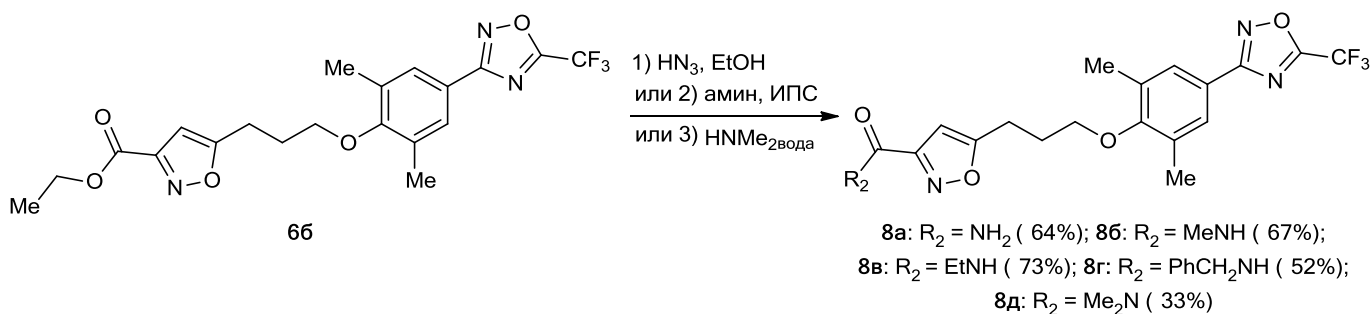
катализируемой этерификации по Фишеру (Схема 5) [103]. Продукт **7** был получен с 78%-ным выходом. На  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре вещества, снятом в ДМСО- $d_6$ , при  $\delta$  4.87 наблюдался септет, свойственный протону изопропильной группы ( $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ).

### Схема 5



Аминолиз (в т.ч. аммонолиз) этилового эфира соединения **66** был проведен тремя различными методами (Схема 6). В случае получения незамещенного амида была использована смесь аммиак/этанол [104]. Для монозамещенных амидов соединение **66** было обработано первичными аминами в изопропанол, а для одного примера дизамещенного амида – водным раствором диметиламина. Реакции проходили быстро, а конечные соединения **8а-д**, выпадающие при охлаждении реакционной смеси в виде хорошо оформленного осадка, были отфильтрованы и перекристаллизованы из этанола. Успешное образование продуктов подтверждено данными  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

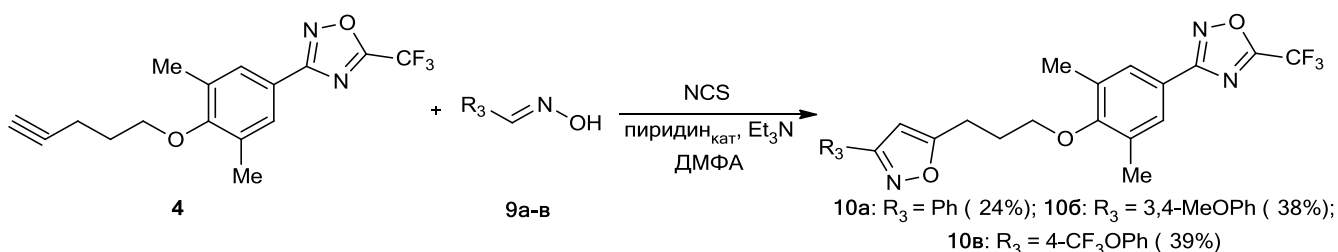
### Схема 6



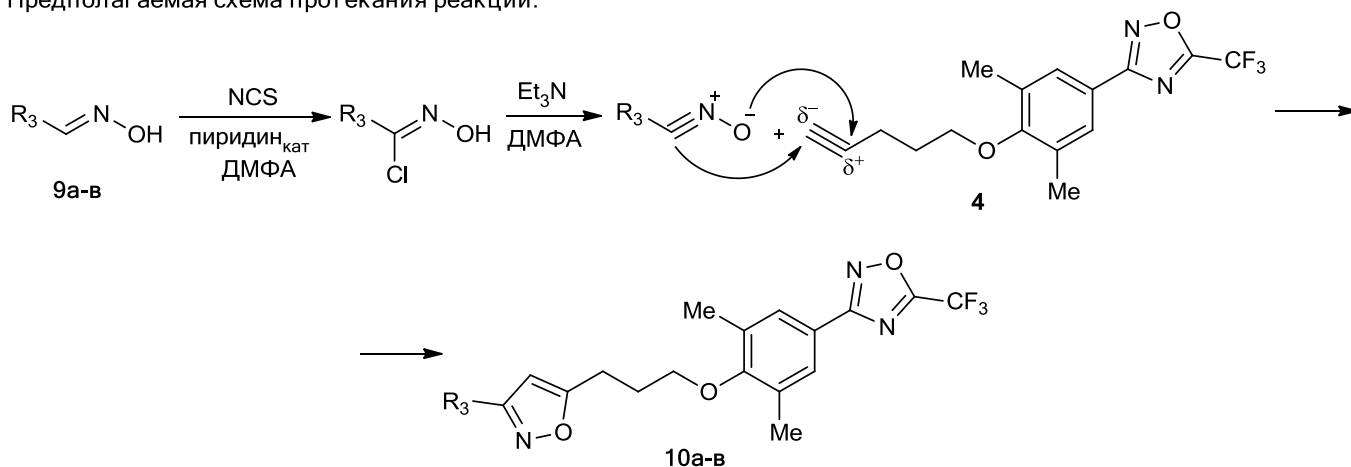
Показано, что 1,3-диполярное циклоприсоединение по тройной связи соединения **4** со свежеприготовленными по известной методике из статьи Said S.V. *et al.* [105] замещенными и незамещенным оксимами бензальдегида **9а-в**, осуществляемое уже в несколько иных, нежели описано выше, условиях (Схема 4), происходило с формированием незамещенного, моно- и дизамещенных фенилизоксазолов **10а-в** с низкими выходами. По-видимому, это связано с пространственными затруднениями оксимов **9а-в**, содержащих объемные

фенильные фрагменты. Анализируя схему протекания реакции, мы предположили, что хлорирование замещенных и незамещенных оксимов бензальдегида **9а-в** с помощью *N*-хлорсукцинимид в присутствии пиридина в качестве катализатора в среде ДМФА приводит к образованию соответствующих хлорангидридов гидроксамовых кислот, чье дегидрохлорирование триэтиламиноом дает соответствующие *N*-оксиды нитрилов. Получившийся 1,3-диполь подвергается 1,3-диполярному циклоприсоединению к алкину **4**, образуя целевые изоксазолы **10а-в** *one-pot*.

Схема 7



Предполагаемая схема протекания реакции:



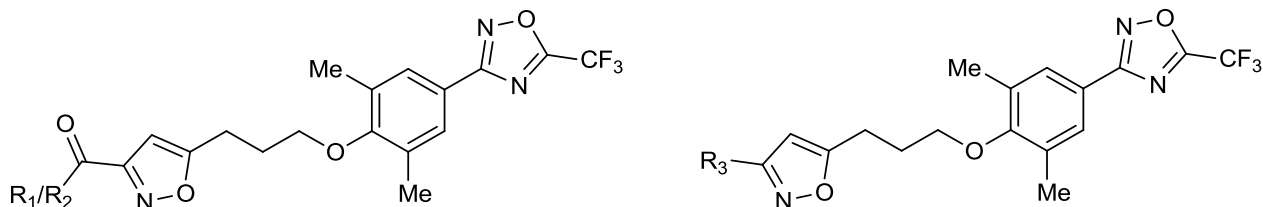
Цитотоксичность и противовирусная активность полученных производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола **6а,б**, **7**, **8а-г**, **10а-в** была исследована в отделении вирусологии и антивирусной терапии университета г. Йены под руководством профессора М. Schmidtke. Соединения были протестированы в отношении серотипов Коксаки-вируса В3 (дикого типа, Нэнси, 3-х мутантов - I1207К, I1207М, I1207Т) и серотипов риновируса (А2, В5 и В14) в анализе ингибирования цитопатического эффекта. Описание биологических экспериментов приведено в статье [106]. 50% цитотоксическая концентрация (СС<sub>50</sub>)

была определена как концентрация соединения, снижающая жизнеспособность необработанных клеточных культур на 50%, а 50% ингибирующая концентрация ( $IC_{50}$ ) – как концентрация соединения, подавляющая развитие вирус-индцированного цитопатического действия на 50%. Плеконарил был использован в качестве эталонного соединения. Результаты биологического скрининга представлены в таблицах 1 и 2.

Полученные биологические данные были использованы нами для детального изучения взаимосвязи противовирусной активности и строения производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола **6а,б**, **7**, **8а-г**, **10а-в**. Как видно из Таблицы 1, в целом производные, содержащие алкоксикарбонильные (**6а,б**, **7**) и карбамоильные группы (**8а-в**, **д**) в изоксазольном кольце, обладали активностью, сходной с референсным соединением, в отношении Коксаки-вирусов, а в случае отдельных серотипов превосходили его. Исключение в данном ряду составляло значительно менее активное по сравнению с плеконарилом производное **8г**, имеющее в изоксазольном цикле достаточно объемный бензилкарбамоильный заместитель, что, очевидно, затрудняет вхождение этого соединения в предполагаемый сайт действия – вирусный каньон энтеровирусов. Также падение активности наблюдалось и у фенильного производного **10а** в случае исследования в отношении Коксаки-вируса дикого типа, тогда как в отношении двух плеконарил-восприимчивых мутантов I1207М/I1092 и I1207Т/I1092 вещество значительно превосходило эталонное соединение ( $IC_{50} = 0.28$  и  $1.69$  мкМ для **10а**,  $2.05$  и  $3.97$  мкМ для плеконарила). Для 3,4-диметоксифенильного **10б** и п-трифторметоксифенильного **10в** производных отмечалось полное отсутствие активности в отношении исследуемых Коксаки-вирусов. Увеличение алкильной цепи сложноэфирных производных умеренно снижало активность: метоксикарбонильное производное **6а** ингибировало как плеконарил-восприимчивые, так и плеконарил-резистентные серотипы Коксаки-вируса В3 при значениях  $IC_{50}$  от  $0.06$  до  $20.44$  мкМ, не действуя при этом на один плеконарил-резистентный мутант I1207К/I1092. В то же время производное **6а** было менее

активно в случае риновирусов-А2 и -В14 и не проявляло никакой активности в отношении плеконарил-резистентного риновируса-В5.

**Таблица 1.** Цитотоксичность и противоэнтеровирусная активность полученных производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола **6а,б, 7, 8а-г, 10а-в** и плеконарила



№	R <sub>1</sub> /R <sub>2</sub> /R <sub>3</sub>	CC <sub>50</sub> , мкМ	IC <sub>50</sub> в отношении Коксаки-вирусов В3, мкМ					Нэнси
			97927					
			I1207 I1092	I1207K I1092	I1207M I1092	I1207T I1092		
Плеконарил		26.25	0.01	н/а*	2.05	3.97	н/а	
6а	MeO	35.37	0.06	20.44	1.53	12.83	17.92	
6б	EtO	17.21	0.07	11.12	0.94	20.40	н/а	
7	<i>i</i> PrO	17.93	0.19	н/п	4.09	н/а	н/Т**	
8а	NH <sub>2</sub>	>100	0.07	н/а	1.69	н/а	н/Т	
8б	MeNH	>100	0.06	н/а	0.37	н/а	н/Т	
8в	EtNH	>100	0.05	н/а	0.48	н/а	н/Т	
8г	PhCH <sub>2</sub> NH	>100	1.39	н/а	14.36	н/а	н/Т	
8д	Me <sub>2</sub> N	13.20	0.02	6.33	0.03	1.01	н/Т	
10а	Ph	>100	0.14	н/а	0.28	1.69	н/Т	
10б	(3,4-MeO) <sub>2</sub> Ph	41.93	н/а	н/а	н/а	н/а	н/Т	
10в	<i>n</i> -CF <sub>3</sub> OPh	>100	н/а	н/а	н/а	н/а	н/Т	

\* вещество неактивно, \*\* вещество не тестировалось

В ряду производных с карбамоильными группами **8а-в** взаимосвязь структура-активность выглядит несколько более сложно. Так, карбамоильное производное **8а** превосходило эталонное соединение по активности в отношении мутанта Коксаки-



вируса В3 I1207M/I1092 ( $IC_{50} = 1.69$  и  $2.05$  мкМ соответственно) и проявляло сходную активность в отношении серотипа Коксаки-вируса В3 дикого типа ( $IC_{50} = 0.07$  и  $0.01$  мкМ соответственно), но одновременно было полностью неактивно в отношении мутанта I1207T/I1092, тогда так плеконарил ингибировал его с  $IC_{50} = 3.97$  мкМ. Соединения **8б** и **8в**, содержащие метилкарбамоильную и этилкарбамоильную группы, проявляли сходную активность в отношении Коксаки-вируса дикого типа ( $IC_{50} = 0.06$  и  $0.05$  мкМ соответственно) и I1207M/I1092 ( $IC_{50} = 0.37$  и  $0.48$  мкМ), в последнем случае превосходя значение референсного соединения. Наряду с этим отмечалось отсутствие активности **8б** и **8в** в отношении Коксаки-вирусов I1207K/I1092 и I1207T/I1092. Между тем интересно было обнаружить, что диметилкарбамоильное производное **8д** ингибировало плеконарил-восприимчивые и плеконарил-резистентные серотипы с  $IC_{50}$ , в несколько раз превосходящих  $IC_{50}$  плеконарила и метоксикарбонильного производного **6а**.

В случае антириновирусной активности (Таблица 2) почти все соединения не превосходили эталонное соединение. Неожиданно метилкарбамоильное производное **8б** оказалось более активным ( $IC_{50} = 0.02$  мкМ) в отношении риновируса В14, чем плеконарил ( $IC_{50} = 0.07$  мкМ), в то время как 50%-ная ингибирующая концентрация ближайшего гомолога, **8в**, составляла  $0.18$  мкМ. Вновь подтвердилось, что производные с объемными заместителями (**8г**, **10а-в**) были мало активны, а в случае **10б** и **10в** активность отсутствовала. Наиболее сильной ингибирующей способностью, сравнимой с эталонным соединением, обладали производные **8б** и **8д**:  $IC_{50} = 0.20$  и  $0.12$  мкМ в случае риновируса А2 и  $0.02$  и  $0.12$  мкМ в случае риновируса В14 (для плеконарила  $IC_{50}$  составляет  $0.04$  и  $0.07$  мкМ соответственно).

**Таблица 2.** Антириновирусная активность полученных производных изоксазол-5-илпропоксибензил-1,2,4-оксадиазола **6а,б**, **7**, **8а-г**, **10а-в** и плеконарила

№	$IC_{50}$ в отношении риновирусов, мкМ		
	А2	В5	В14
Плеконарил	0.04	н/а	0.07

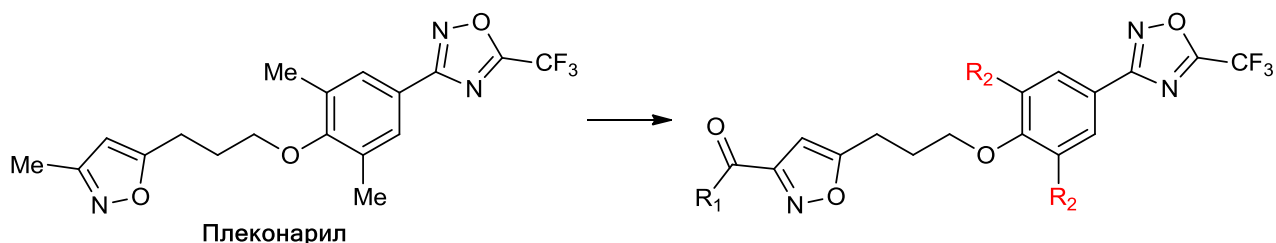
№	IC <sub>50</sub> в отношении риновирусов, мкМ		
	A2	B5	B14
6a	0.36	н/а	0.37
6б	н/т	н/т	н/т
7	2.43	н/т	0.43
8a	0.50	н/т	0.22
8б	0.20	н/т	0.02
8в	0.60	н/т	0.18
8г	0.23	н/т	0.25
8д	0.12	н/т	0.12
10a	0.76	н/а	0.53
10б	2.11	н/т	2.78
10в	н/а	н/т	н/т

Таким образом, по результатам проведения анализа взаимосвязи структура-противовирусная активность наиболее приемлемыми заместителями в изоксазольном цикле были выбраны метокси- и этоксикарбонильные, а также диметилкарбамоильная группы.

## **2.2. Дизайн, синтез и ингибирующая способность производных изоксазол-5-илпропоксибензил-1,2,4-оксадиазола с различными заместителями в третьем положении фенильного кольца**

Недавнее наше исследование наглядно показало, что введение в фенильное кольцо одного заместителя вместо двух метильных групп плеконарила способствовало преодолению резистентности штаммов Коксаки-вируса к плеконарил-подобным соединениям [70]. Поэтому далее представленная работа была сосредоточена на получении производных изоксазол-5-илпропоксибензил-1,2,4-оксадиазола, имеющих различные по электронным и стерическим эффектам заместители в фенильном кольце, для изучения их широты действия (рис. 3). В

качестве консервативного заместителя в третьем положении изоксазольного цикла были выбраны этоксикарбонильная и диметилкарбамоильная группы.



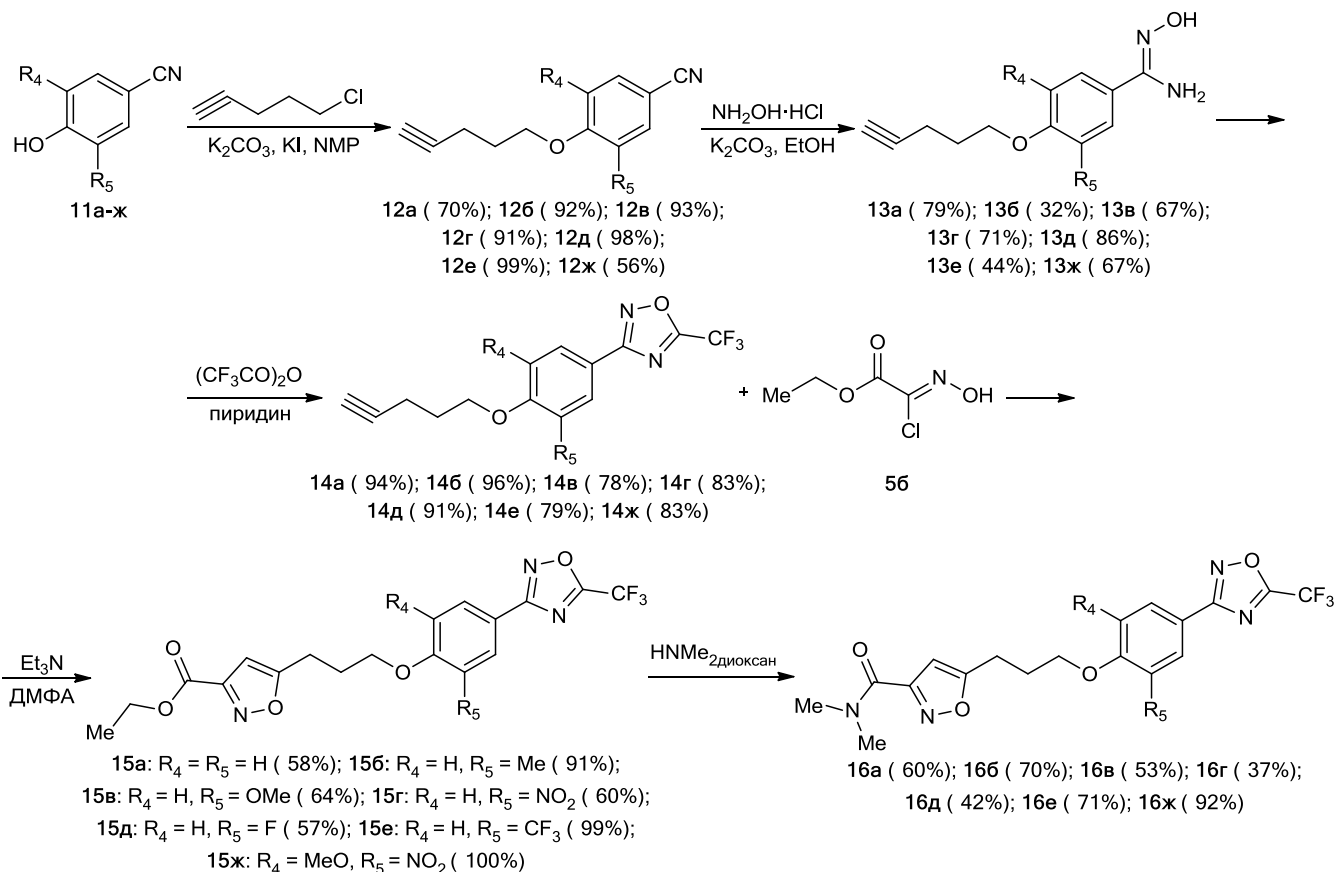
$R_1 = \text{OEt}, \text{NMe}_2$

$R_2 = \text{H}, \text{Me}, \text{OMe}, \text{NO}_2, \text{F}, \text{CF}_3, \text{NH}_2, \text{NHCOMe}, \text{пирролил}, \text{NCHNMe}_2$

**Рисунок 3.** Второй этап SAR-исследования

Приведенный выше метод получения производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола с различными заместителями в изоксазольном цикле (Схемы 1-6) мы успешно распространили на производные с различными заместителями в третьем положении фенильного кольца. Реакции протекали при тех же условиях и показаны на Схеме 8.

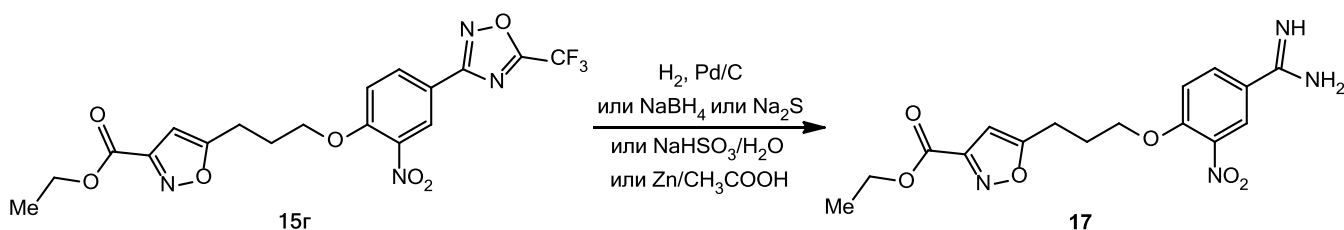
**Схема 8**



Исходные замещенные гидроксibenзонитрилы **11а-в,д,е** были получены нами из соответствующих фенолов с помощью *NBS*-бромирования и последующей замены атома брома на цианогруппу [99, 100]. 4-Гидрокси-3-нитробензонитрил **11г** и 4-гидрокси-3-метокси-5-нитробензонитрил **11ж** были синтезированы путем нитрования 4-гидроксибензонитрила и 4-гидрокси-3-метоксибензонитрила **11в** соответственно [107, 108]. Структуры целевых производных **15а-ж** и **16а-ж** были подтверждены данными  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии, масс-спектрологии и элементного анализа.

В соответствии с поставленной задачей нам необходимо было получить и аминопроизводное строения **18** для последующей его функционализации. Однако, ряд таких методов восстановления нитро- до аминогруппы, как водородом с палладием на угле, борогидридом натрия, сульфидом или гидросульфитом натрия, а также цинком в уксусной кислоте, не давал желаемых результатов – все они приводили к разрушению оксадиазольного цикла до соответствующего амидина **17**, строение которого было доказано данными масс-спектрологии ( $m/z$  ( $I_{\text{относ.}}(\%)$ ): 362.3373  $[\text{M}]^+$  (55)) и  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии (Схема 9).

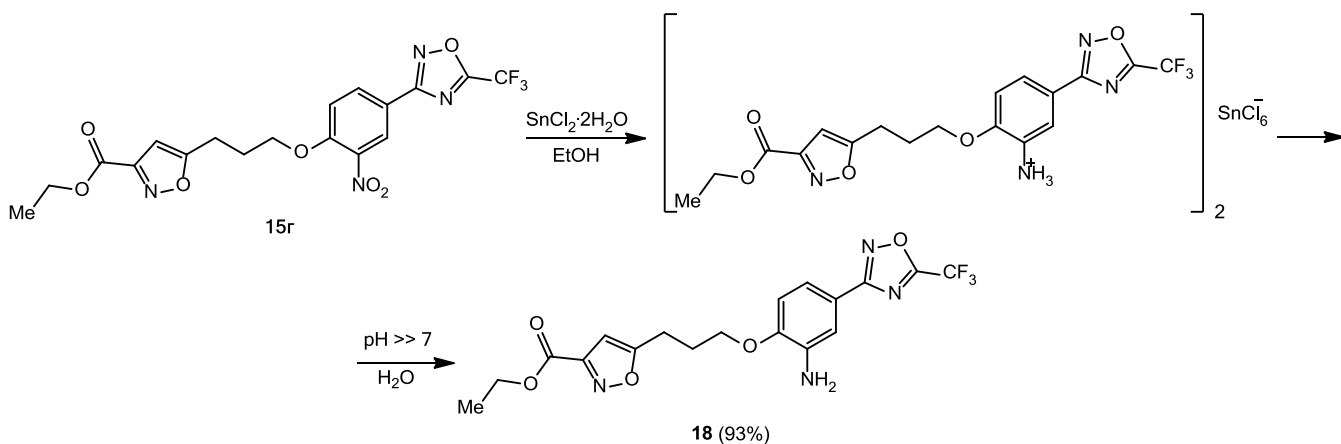
### Схема 9



Тем не менее, нам удалось найти приемлемый метод восстановления: им оказалось взаимодействие оксадиазола **15г** с дигидратом хлорида олова в этиловом спирте при комнатной температуре. В процессе получения было замечено появление взвеси («кислого молока»), свидетельствующее об образовании комплекса олова с амином, который был разрушен введением водного аммиака до сильнощелочной среды на стадии выделения – экстракции (Схема 10). Выход продукта в виде осадка белого цвета был близок к количественному – 93%. Отсутствие олова в конечном амино-фенил-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазоле **18** было доказано методом

элементного микроанализа. На  $^1\text{H}$  ЯМР спектре, снятом в  $\text{DMCO-}d_6$ , при  $\delta$  5.10 наблюдался сигнал в виде уширенного синглета, характерного для  $\text{NH}_2$ -группы.

### Схема 10



Обработка оксадиазола **18** уксусным ангидридом привела к синтезу моноацильного производного **19a** с высоким выходом (90%) (Схема 11). А взаимодействие оксадиазола **18** с диметокситетрагидрофураном и диэтилацеталем диметилформамида характеризовалось синтезом целевых соединений **19б** и **19в** с невысокими выходами в 17% и 13% соответственно, и в обоих случаях сопровождалось образованием значительного количества неидентифицируемых маслянистых примесей (Схема 11). В спектре  $^1\text{H}$  ЯМР пиррольного производного **19б** наблюдалось два мультиплета при  $\delta$  6.25 и 7.20, каждый из которых приходился на два протона пиррола. Отличительным сигналом в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре ( $\text{DMCO-}d_6$ ) соединения **19в** можно считать синглет протона  $\text{NCH}$  при  $\delta$  7.75.

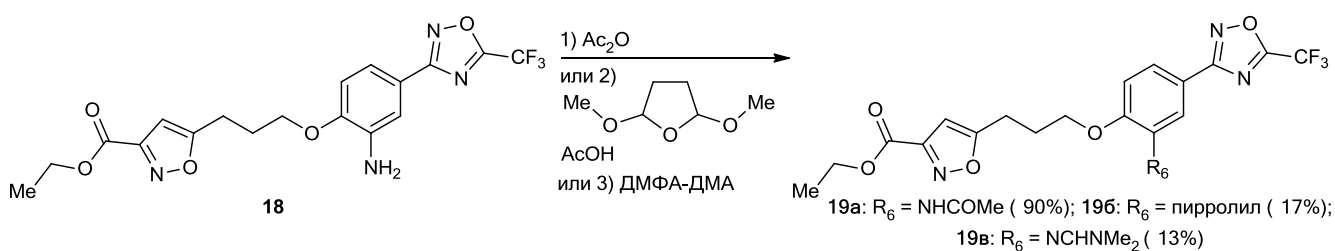
В случае **19a** (пункт а) на Схеме 11) реакция шла по механизму ацетилирования: сначала происходит нуклеофильная атака аминогруппой атома углерода в трифторуксусном ангидриде, далее имеет место депротонирование полученного интермедиата с помощью второй молекулы аминопроизводного и удаление ацетильной уходящей группы в качестве завершающей стадии.

Получение пиррольного производного **19б** происходило в условиях реакции Клауссона-Кааса и протекала по следующему предполагаемой схеме (пункт б) на Схеме 11) [109, 110]. Так, на первом этапе 2,5-диметокситетрагидрофуран протонируется уксусной кислотой, что приводит к раскрытию кольца и образованию карбкатиона, который атакует первичную аминогруппу соединения **18**,

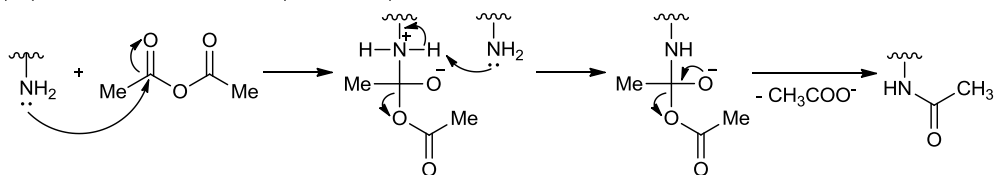
что приводит к перегруппировке протонов и последующему отщеплению молекулы метанола. В образованном таким образом карбокатионе происходит замыкание кольца через неподделенную пару электронов атома азота. При дальнейшем удалении молекул метанола и воды и последующей обработке реакционной смеси основанием образуется пиррольное производное **19б**.

Наконец, для получения целевого соединения **19в** алкилирование **18** диметилформамидом-диметилацеталем происходило, вероятно, следующим образом (пункт в) на Схеме 11).

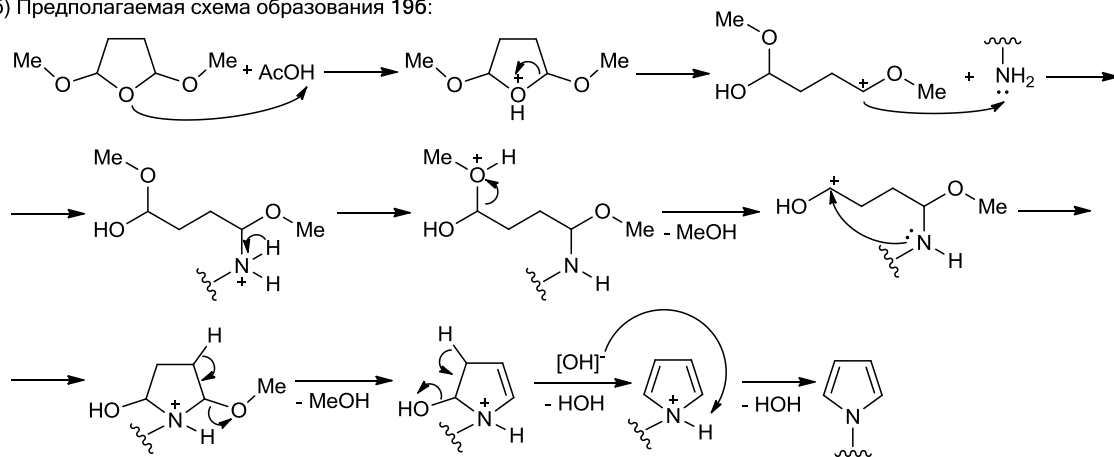
### Схема 11



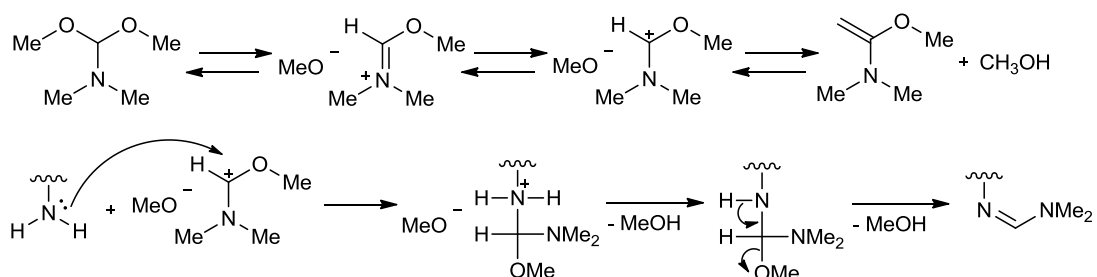
а) Предполагаемый механизм реакции образования **19а**:



б) Предполагаемая схема образования **19б**:



в) Предполагаемая схема образования **19в**:

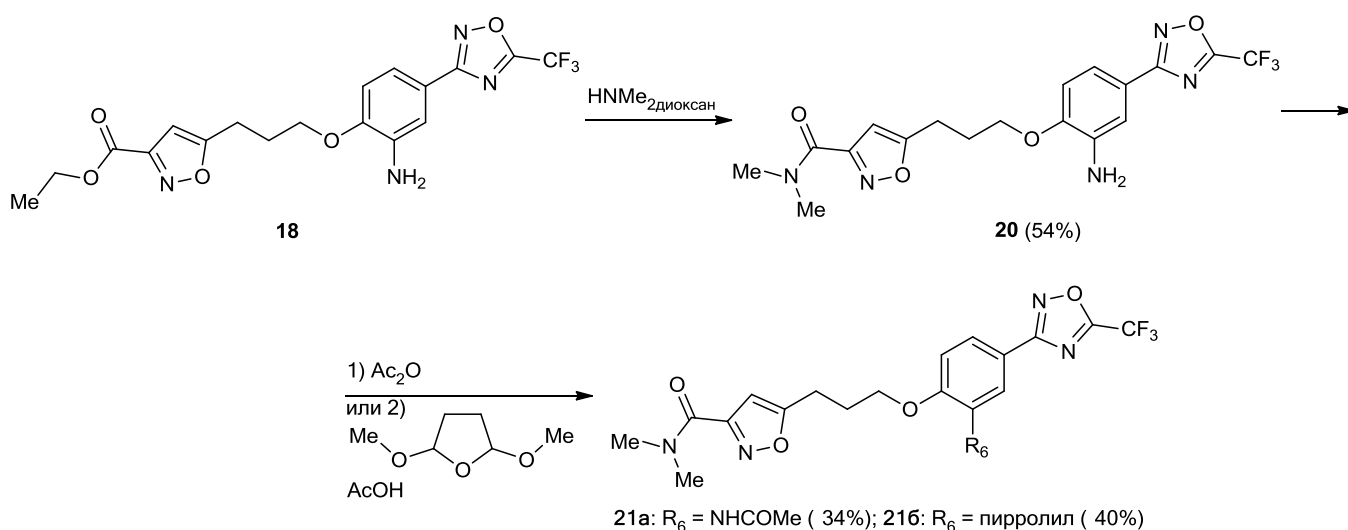


Известно, что диметилформаид-диметилацеталь находится в равновесии со своим енамином, а стабильный ион карбения, являющийся промежуточным в этом равновесии, как раз и используется в реакции с нуклеофилами [111]. Таким образом, положительно заряженный ион карбения атакуют аминогруппу соединения **18**, а происходящее далее внутримолекулярное отщепление двух молекул метанола приводит к диметиламинометиленовому производному **19в**.

Оксадиазол **18** был обработан 17%-ным раствором диметиламина в диоксане, при этом было выделено диметилкарбамоильное производное **20** в виде осадка белого цвета с выходом 54%, которое затем было введено во взаимодействие с укусным ангидридом или диметокситетрагидрофураном с получением целевых производных **21а,б** (Схема 12).

Производное **16г**, содержащее нитрогруппу в фенильном кольце и диметилкарбамоильную группу в третьем положении изоксазольного цикла, было активно в отношении изучаемых в данной работе как плеконарил-чувствительных, так и плеконарил-резистентных вирусов (см. Таблицы 3 и 4 ниже). По своим электронным свойствам нитробензол схож с пиридином [112], поэтому нам представлялось интересным изучить, как включение атома азота непосредственно в фенильное кольцо будет отражаться на ингибирующей способности соединений.

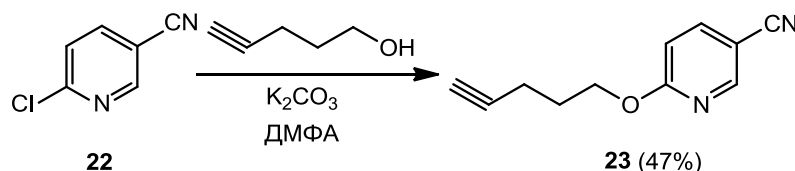
Схема 12



Для этого в качестве исходного был выбран 6-хлороникотинитрил **22**, полученный в два этапа из коммерчески доступного хлорангидрида 6-

хлорникотиновой кислоты [113, 114]. При его конденсации с 4-пентин-1-олом в присутствии карбоната калия в ДМФА образовывался с 47%-ным выходом ожидаемый для этой реакции продукт – 6-(пент-4-ин-1-илокси)никотинитрил **23** в виде осадка желтого цвета (Схема 13).

Схема 13

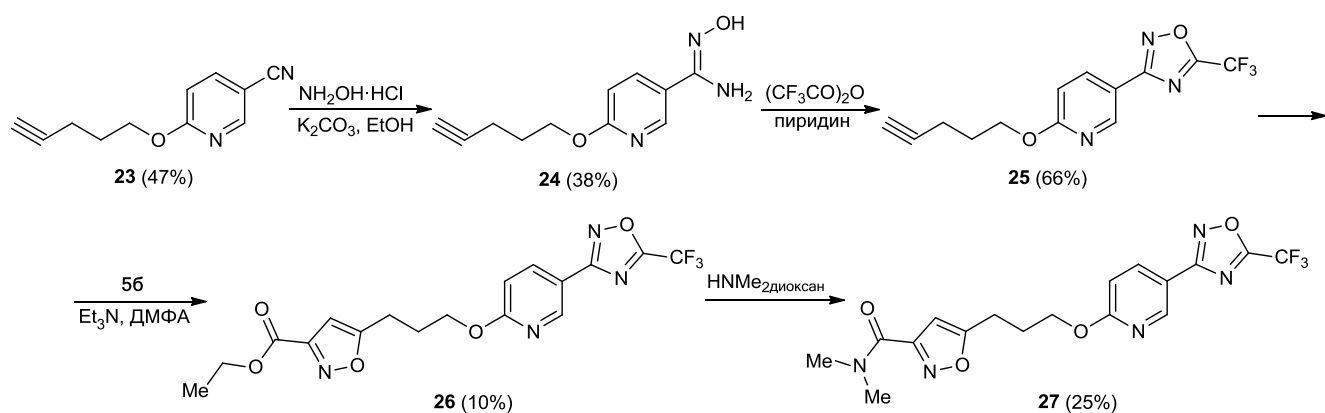


Последующая цепочка превращений представлена на Схеме 14. С целью получения промежуточного амида гидроксамовой кислоты строения **24** соединение **23** было обработано избытком гидрохлорида гидроксилamina и карбоната калия в абсолютном спирте при кипячении в течение 24 ч. В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре продукта, снятом в  $\text{DMCO-}d_6$ , обнаруживался сигнал в виде уширенного синглета при  $\delta$  4.98, характеризующий протоны аминогруппы, а также наблюдался сигнал протона  $\text{NOH}$  в виде синглета при  $\delta$  5.06. Дальнейшая циклизация имидамида никотиновой кислоты **24** в 1,2,4-оксадиазол была осуществлена нами под действием трифторуксусного ангидрида по упомянутой ранее процедуре (Схемы 3 и 8): реакцию проводили в пиридине, добавляя ангидрид при 80-90 °С, и смесь выдерживали в течение 1 ч при этой же температуре, а затем в течение 14 ч – при комнатной. От небольших примесей успешно избавлялись путем отфильтровывания раствора смеси в минимальном количестве хлороформа через подушку силикагеля. Продукт **25** был выделен с 66%-ным выходом в виде бесцветного масла. 1,3-Циклоприсоединение по тройной связи соединения **25** было проведено в условиях 3-х кратного избытка этилового эфира 2-хлор-2-(гидроксиимино)уксусной кислоты **5б** и триэтиламина в ДМФА. Следовые количества исходного оксадиазола **25**, не исчезающие после перемешивания реакционной массы при комнатной температуре в течение 15 ч, отделялись с помощью колоночной хроматографии (элюент – хлороформ). Сконцентрированные фракции, содержащие ключевой продукт, растирали с гексаном и перекристаллизовывали из него же, получив 10% осадка белого цвета. Структура соединения **26** была подтверждена данными  $^1\text{H}$  ЯМР: при  $\delta$



6.75 наблюдался синглет, соответствующий единственному протону изоксазольного цикла.

### Схема 14



Обработка соединения **26** 17%-ным раствором диметиламина в диоксане напрямую приводила к атаке парой электронов на атоме азота последнего частично положительно заряженного атома углерода при этоксикарбонильной группе соединения **26** и получению целевого *N,N*-диметилкарбамоильного производного **27** с 25%-ным выходом в виде твердого осадка (Схема 14). Прохождение реакции наблюдали по исчезновению на  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре сигналов этила этоксикарбонильной группы **26** в виде триплета и квартета при  $\delta$  1.28 и 4.28 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$  и  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ) и появлению двух синглетов при  $\delta$  3.00 и 3.05, соответствующих двум метильным группам диметилкарбамоильного заместителя **27**.

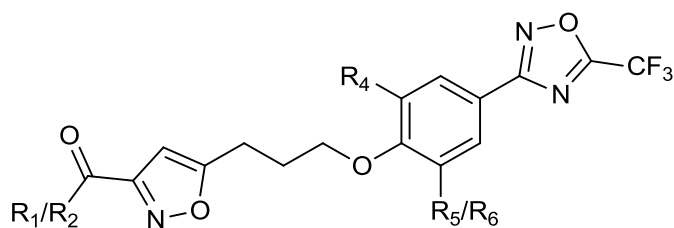
Цитотоксичность и противовирусная активность полученных соединений **15a-ж**, **16a-ж**, **18**, **19a-в**, **20**, **21a,б** в отношении ряда энтеровирусов, представлена в Таблицах 3-5.

В результате SAR-анализа было обнаружено, что производные **15a-ж** проявляли сходную в отношении энтеровирусов и сниженную в отношении риновирусов активность по сравнению с контрольным соединением – плеконарилом. Однако соединения **15г** и **15е** были более активны в отношении двух мутантных Коксаки-вирусов В3 (I1207M и I1207T), чем плеконарил ( $\text{IC}_{50} = 0.18$  и  $3.99$  мкМ для **15г**,  $0.01$  и  $1.04$  мкМ для **15е**,  $2.05$  и  $3.97$  мкМ для плеконарила), тогда как производное **15б** не только ингибировало эти вирусы при более низкой

концентрации ( $IC_{50} = 0.61$  и  $1.23$  мкМ) по сравнению с плеконарилом, но и было активно в отношении плеконарил-резистентного Коксаки-вируса В3 Нэнси ( $IC_{50} = 18.96$  мкМ).

Дополнительно подтверждено, что производные с диметилкарбамоильной группой в изоксазольном кольце **16а-ж**, **20**, **21а,б** были более активны, чем соединения с этоксикарбонильной **15а-ж**, **18**, **19а,б** и чем плеконарил, независимо от природы заместителя в фенильном кольце. Например, в то время как соединение **15а** было неактивно в отношении плеконарил-резистентных вирусов (Коксаки-вирус В3 I1207К и Нэнси, риновирусы-А2 и -В5),  $IC_{50}$  **16а** составляла 27.49, 10.81, 4.61 и 1.74 мкМ для этих вирусов соответственно.

**Таблица 3.** Цитотоксичность и противоэнтеровирусная активность полученных производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола **15а-ж**, **16а-ж**, **18**, **19а-в**, **20**, **21а,б**



№	R <sub>1</sub> /R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub> /R <sub>6</sub>	CC <sub>50</sub> , мкМ	IC <sub>50</sub> в отношении Коксаки-вирусов В3, мкМ				
					97927				Нэнси
					I1207 I1092	I1207K I1092	I1207M I1092	I1207T I1092	
15а	EtO	H	H	>100	0.746	н/а	6.54	42.89	н/а
15б	EtO	H	Me	35.11	0.062	н/а	0.61	1.23	18.96
15в	EtO	H	OMe	>100	0.490	н/а	3.41	37.29	н/а
15г	EtO	H	NO <sub>2</sub>	>100	0.148	н/а	0.18	3.99	н/а
15д	EtO	H	F	60.19	0.217	н/а	1.35	24.90	н/а
15е	EtO	H	CF <sub>3</sub>	28.44	0.030	н/а	0.01	1.04	н/а
15ж	EtO	MeO	NO <sub>2</sub>	>100	1.189	н/а	10.05	43.78	н/а

№	R <sub>1</sub> /R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub> /R <sub>6</sub>	CC <sub>50</sub> , мкМ	IC <sub>50</sub> в отношении Коксаки-вирусов ВЗ, мкМ				
					97927				Нэнси
					I1207 I1092	I1207K I1092	I1207M I1092	I1207T I1092	
18	EtO	H	NH <sub>2</sub>	>100	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
19а	EtO	H	NHCOMe	>100	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
19б	EtO	H	пирролил	57.26	10.22	н/а	н/а	14.29	н/а
19в	EtO	H	NCHNMe <sub>2</sub>	>100	19.95	н/а	н/а	н/а	н/а
16а	Me <sub>2</sub> N	H	H	27.98	0.458	27.49	0.02	8.11	10.81
16б	Me <sub>2</sub> N	H	Me	13.38	0.020	4.79	0.01	0.01	2.76
16в	Me <sub>2</sub> N	H	OMe	68.00	0.030	51.71	0.60	1.66	37.76
16г	Me <sub>2</sub> N	H	NO <sub>2</sub>	22.48	0.003	6.46	0.001	0.03	1.66
16д	Me <sub>2</sub> N	H	F	20.16	0.025	н/а	0.06	1.44	18.48
16е	Me <sub>2</sub> N	H	CF <sub>3</sub>	19.23	0.160	7.18	0.16	0.54	2.24
16ж	Me <sub>2</sub> N	MeO	NO <sub>2</sub>	25.55	0.365	н/а	0.88	0.84	14.47
20	Me <sub>2</sub> N	H	NH <sub>2</sub>	90.82	4.47	51.58	2.08	14.31	27.83
21а	Me <sub>2</sub> N	H	NHCOMe	>100	30.14	н/а	16.07	73.16	н/а
21б	Me <sub>2</sub> N	H	пирролил	21.24	0.820	н/а	1.06	3.55	н/а

Введение второго заместителя в 5-ое положение фенильного кольца (**15ж** и **16ж**) значительно уменьшало ингибирующую способность соединений по сравнению с монозамещенными производными (**15в**, **16в** и **15г**, **16г**).

Показано, что полученные в результате функционализации аминогруппы производные **19а-в**, **21а,б**, имеющие объемные заместители в фенильном кольце, слабо активны или полностью неактивны в отношении рассматриваемых серотипов Коксаки-вируса. Интересно отметить, что производные **19а-в**, содержащие этоксикарбонильную группу в изоксазольном цикле, были умеренно активны в отношении риновирусов, включая плеконарил-резистентный риновирус-В5, тогда

как **21а,б**, имеющие в том же положении *N,N*-диметилкарбамоильную группу, были слабо активны в отношении риновирусов-А2 и -В14 и неактивны в отношении -В5.

На основании данных по пирролильному (**19б**, **21б**) и метильному (**15б**, **16б**) производным, а также производным без заместителей в фенильном кольце (**15а**, **16а**) можно предположить, что заместитель в центральном фрагменте должен обладать гидрофобными свойствами, но в то же время не быть слишком объемным.

Найдено, что производное **16б**, содержащее метильную группу в фенильном кольце и *N,N*-диметилкарбамоильную группу в изоксазольном цикле, проявляло лучшую активность в серии соединений, действуя как в отношении плеконарил-чувствительных, так и плеконарил-резистентных вирусов со значениями  $IC_{50}$  0.02, 4.79, 0.01, 0.01, 2.76 мкМ (в отношении Коксаки-вирусов В3 дикого типа, I1207К, I1207М, I1207Т, Нэнси соответственно), 0.86, 5.25 и 0.09 мкМ (в отношении риновирусов-А2, -В5 и -В14 соответственно).

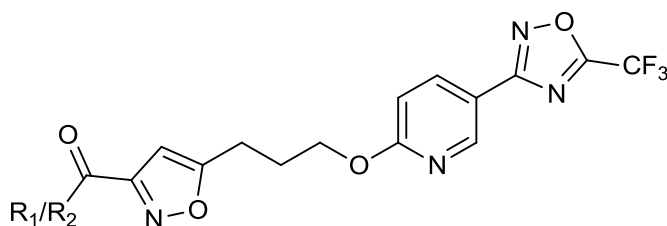
**Таблица 4.** Антириновирусная активность полученных производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола **15а-ж**, **16а-ж**, **18**, **19а-в**, **20**, **21а,б**

№	IC <sub>50</sub> в отношении риновирусов, мкМ		
	А2	В5	В14
15а	н/а	н/а	0.34
15б	н/а	н/а	0.52
15в	59.71	19.44	0.66
15г	47.66	н/а	2.93
15д	н/а	н/а	0.50
15е	4.89	н/а	н/а
15ж	5.63	н/а	2.68
18	н/а	н/а	14.27
19а	н/а	н/а	н/а
19б	н/а	н/а	н/а
19в	н/а	н/а	29.26
16а	4.61	1.74	0.04

№	IC <sub>50</sub> в отношении риновирусов, мкМ		
	A2	B5	B14
16б	0.86	5.25	0.09
16в	1.97	3.28	0.04
16г	0.67	7.63	0.28
16д	3.77	4.04	0.05
16е	0.32	н/а	6.76
16ж	0.32	н/а	0.20
20	18.17	н/а	0.33
21а	н/а	н/а	18.14
21б	3.21	н/а	7.34

Что касается пиридиновых аналогов **26** и **27**, то по биологическим данным, представленным в Таблице 5, можно сделать вывод, что критическую роль здесь играло наличие того или иного заместителя в изоксазольном цикле.

**Таблица 5.** Цитотоксичность и противовирусная активность 3-(4-(пентинилокси)-пиридинил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазолов **26** и **27**



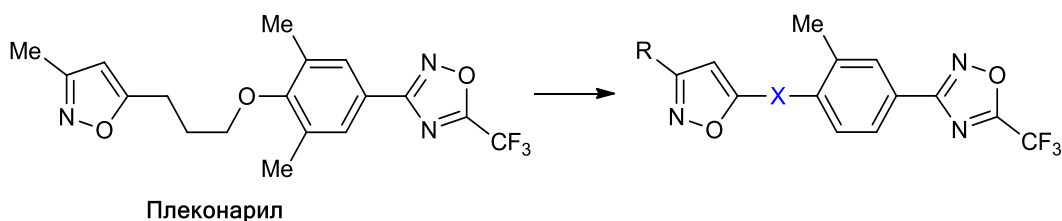
№	R <sub>1</sub> / R <sub>2</sub>	CC <sub>50</sub> , мкМ	IC <sub>50</sub> в отношении вирусов, мкМ									
			Коксаки-вирусы В3						Риновирусы			
			97927						Нэнси	A2	B5	B14
			I1207/ I1092	I1207K/ I1092	I1207M/ I1092	I1207Г/ I1092	A2	B5				
26	EtO	>100	10.26	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	1.99		
27	Me <sub>2</sub> N	48.84	5.95	22.01	5.93	17.38	22.17	5.83	4.28	0.12		

Так, аналог **27**, содержащий *N,N*-диметилкарбамоильную группу, проявлял умеренную ингибирующую активность в отношении всех исследованных вирусов со значениями  $IC_{50}$  от 0.12 до 22.17 мкМ, в то время как аналог **26** с этоксикарбонильной группой в изоксазольном цикле был активен лишь в отношении Коксаки-вируса В3 дикого типа с  $IC_{50} = 10.26$  мкМ и риновируса-В14 с  $IC_{50} = 1.99$  мкМ

Таким образом, по результатам анализа взаимосвязи структура-активность наиболее перспективными заместителями в фенильном кольце являлись метильная и нитрогруппы. Для последующего *SAR*-изучения была выбрана *in vivo* нетоксичная метильная группа.

### 2.3. Влияние модификации алкильного линкера изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола на противоэнтеровирусную активность

Изучив заместители в изоксазольном и фенильном частях остова изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола, мы приступили к исследованию *O*-алкильного линкера, связующего эти два цикла, поскольку анализ литературы по антипикорнавирусным соединениям показал, что исследователи варьировали лишь длину углеродной цепочки [48, 52, 58]. Влияние изменения линкера, например, путем замещения атома кислорода на другие атомы, такие как сера или азот, или введения вместо цепочки еще одного цикла, не было изучено ранее на противовирусную активность, и было проделано в рамках настоящей диссертационной работы (рис. 4).



R = Me, COOEt, CONMe<sub>2</sub>

X = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>S, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)O, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)NH,

пиперазин с или без метильной цепочки между двумя циклами: пиперазином и изоксазолом

**Рисунок 4.** Третий этап *SAR*-исследования

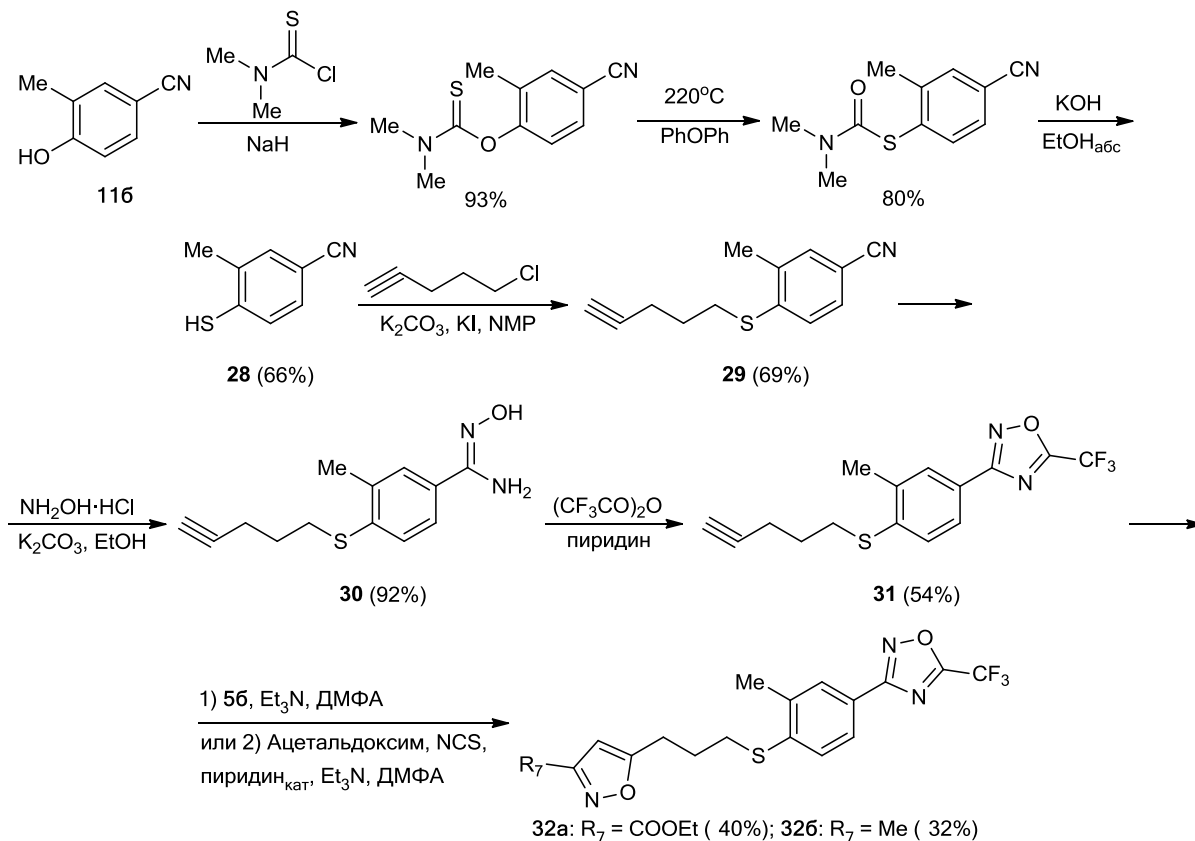
Разработанная нами схема получения производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола (Схемы 1-4, 6, 8) была с успехом применена на аналоги с S-линкером. Для этого, в соответствии со Схемой 15, в качестве промежуточного соединения мы использовали 4-меркапто-3-метилбензонитрил **28**, полученный нами из 4-гидрокси-3-метилбензонитрила **116** перегруппировкой Кварта-Ньюмана в три этапа [115]: фенол **116** депротонировали основанием NaH и подвергли взаимодействию с диметилтиокарбамоилхлоридом для получения соответствующего O-тиокарбамата, нагрев которого при 220 °С в дифениловом эфире приводил к перегруппировке Кварта-Ньюмана в S-тиокарбамат, а результатом щелочного гидролиза последнего послужило образование тиофенола **28** с 66%-ным выходом.

Тиофенол **28** реагировал с 5-хлор-1-пентиним в ранее описанных условиях (Схемы 1 и 8) с получением (пентинилтио)бензонитрила **29** с выходом 69 % (Схема 15). Циклизация в 1,2,4-оксадиазольное производное **31** была проведена при помощи последовательной обработки (пентинилтио)бензонитрила **29** гидрохлоридом гидросиламина и карбонатом калия в абсолютном этаноле и трифторуксусном ангидриде в пиридине. Очищенный на хроматографической колонке продукт был выделен с 54%-ным выходом. По <sup>1</sup>H ЯМР-спектру, снятому в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, наблюдали исчезновение сигналов при δ 5.45 и 9.46, характерных для NH<sub>2</sub>- и OH-групп промежуточного соединения **30**, что подтверждало прохождение реакции циклизации. В результате 1,3-циклоприсоединения соединения **31** с этиловым эфиром 2-хлор-2-(гидроксиимино)уксусной кислоты **56** или коммерчески доступным ацетальдоксимом были получены целевые 3-(3-метил-4-((3-(3-замещенные изоксазол-5-ил)пропил)тио)фенил)-5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазолы **32a,б** в виде осадков белого цвета с выходами 40 и 32% соответственно.

Нагревание 3-(3-метил-4-((3-(3-карбэтокси-изоксазол-5-ил)пропил)тио)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазола **32a** с 40%-ным водным раствором диметиламина при 80 °С в течение 3 ч, к сожалению, привело к разрушению оксадиазольного цикла до соответствующего амида гидроксамовой кислоты **33** (Схема 16), что следует из данных HPLC-MS, где получаемый продукт имел

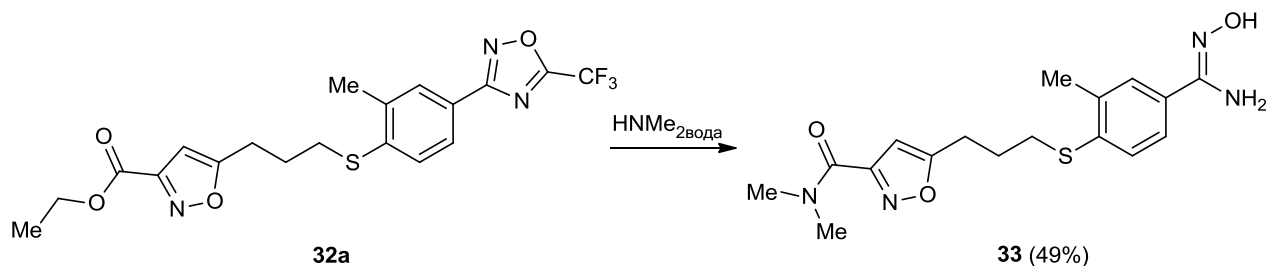
молекулярную массу, равную 362, и данных протонного спектра, снятом в ДМСО- $d_6$ , в котором наблюдались характерные пики при  $\delta$  4.99 (1H, с, NOH) и 5.09 (2H, уш.с, NH<sub>2</sub>).

### Схема 15



Интересно отметить, что обработка 3-(3-метил-4-(3-(3-карбэтоксизоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазола **156** водным раствором диметиламина в тех же условиях сопровождалась получением диметилкарбамоильного производного **166**, а не разрушением 1,2,4-оксадизольного цикла (Схема 8). Вероятно, это сопряжено с тем, что атом серы более крупнее по размеру и менее электроотрицателен, из-за чего он меньше действует на фенильное кольцо для дополнительной стабилизации.

### Схема 16

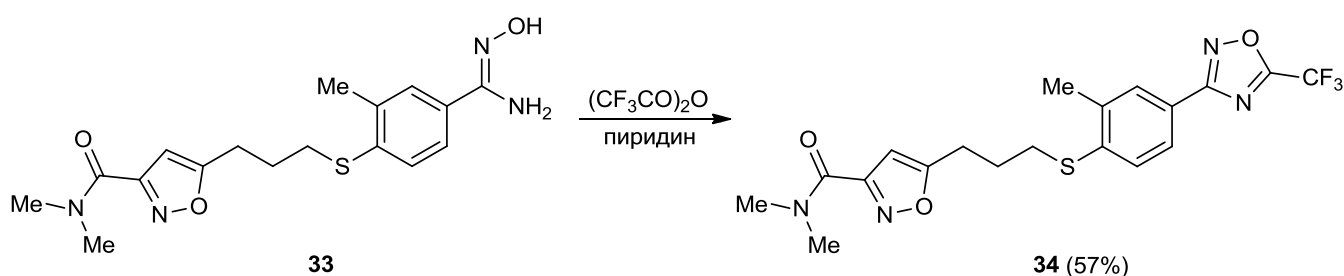




Поэтому для получения целевого *N,N*-диметилкарбамоильного производного **34** нам потребовалось провести дополнительную реакцию циклизации по традиционной методике с использованием трифторуксусного ангидрида (Схема 17). Реакция проходила за 3 ч, и продукт в виде осадка светло-бежевого цвета был выделен с 57%-ным выходом.

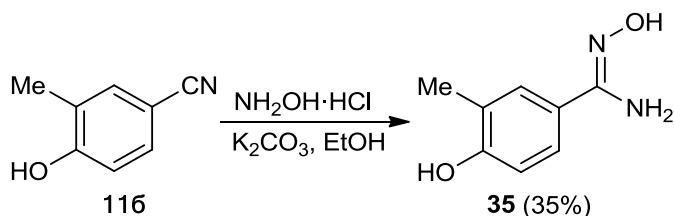
Вторым этапом исследования модификации *O*-алкильного линкера стал синтез производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола, в которых атом кислорода был заменен на сложноэфирную или амидную группы.

Схема 17



Поскольку сложноэфирная группа будет гидролизоваться на стадии взаимодействия цианогруппы с гидроксиламином, используемый ранее подход к синтезу целевых соединений в данном случае не может быть реализован, и поэтому нами была предложена альтернативная схема синтеза. На первом этапе было осуществлено формирование 1,2,4-оксадиазольного цикла. Для этого исходный 4-гидрокси-3-метилбензонитрил **116** перемешивали при кипении в абсолютном этаноле с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии карбоната калия (Схема 18) и получили *N'*,4-гидрокси-3-метилбензимидамида **35**.

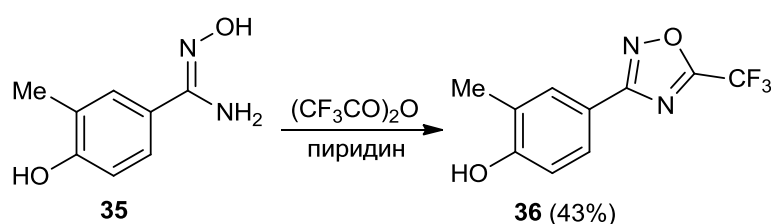
Схема 18



От небольшой примеси **116**, не исчезающей при кипячении в течение 48 ч, избавлялись путем перекристаллизации полученного осадка из этанола.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр в  $\text{DMSO-}d_6$  характеризовался наличием сигналов при  $\delta$  5.49 и 8.89, приходящихся на 2 протона аминогруппы (уш.с) и 1 протон гидроксигруппы (с).

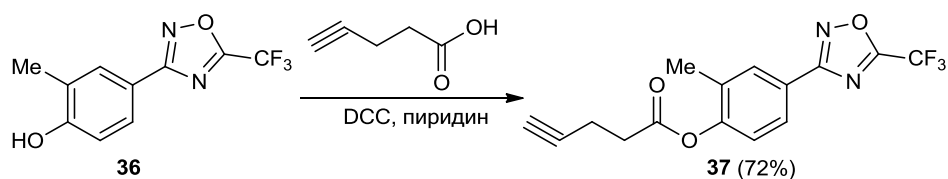
Дальнейшая обработка бензимидамида **35** трифторуксусным ангидридом в пиридине приводила к получению (оксадиазолил)фенола **36** (Схема 19). Поскольку реакция была осложнена образованием неидентифицируемых маслянистых примесей, для выделения чистого продукта мы последовательно экстрагировали реакционную массу этилацетатом, растворяли упаренный остаток в дихлорметане, пропускали его через колонку с силикагелем и, наконец, полученное масло продолжительное время растирали с гексаном до образования осадка белого цвета **36** с выходом 43%.

Схема 19



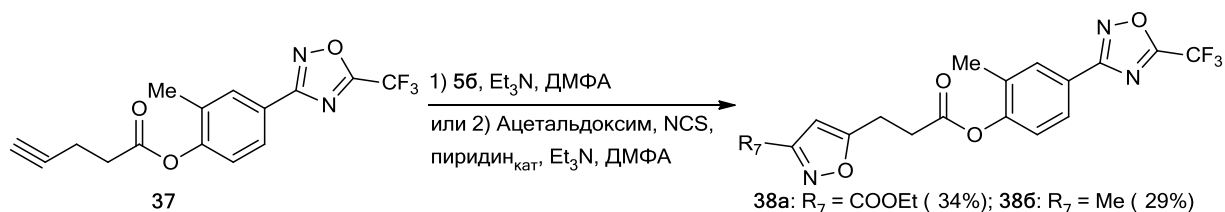
Этерификация по Стерлиху фенола **36** с 4-пентиновой кислотой была проведена в присутствии водоотнимающего агента DCC в среде пиридина (Схема 20) [116]. От образовавшейся в ходе реакции DCC с внутримолекулярной водой мочевины DCU избавлялись пропусканием раствора через колонку с силикагелем (элюент – хлороформ). Выход продукта **37**, выделенного в виде осадка белого цвета, составлял 72%.

Схема 20



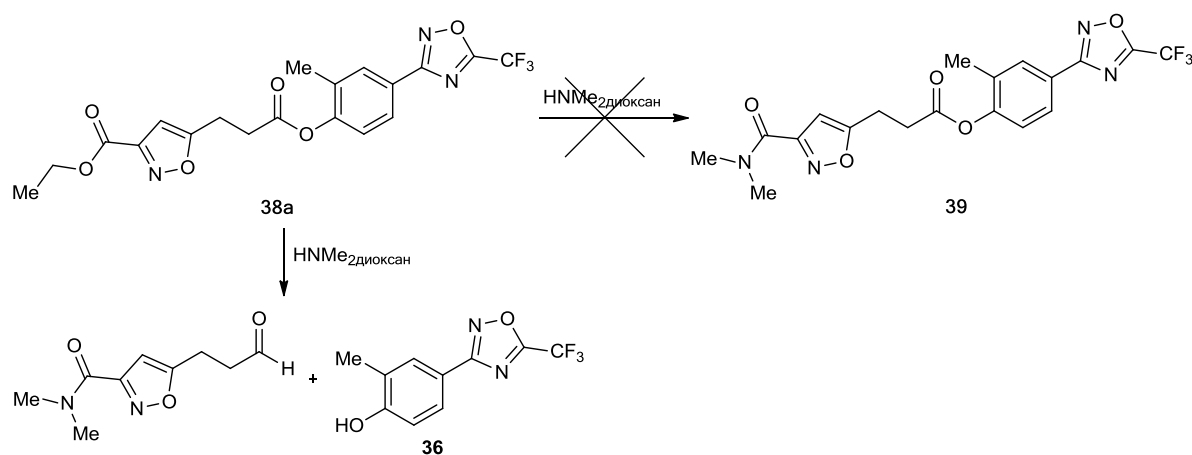
В результате проведенного циклоприсоединения соединения **37** с этиловым эфиром 2-хлор-2-(гидроксиимино)уксусной кислоты **56** или ацетальдоксимом в традиционных условиях (Схема 15) успешно были выделены целевые фениловые эфиры 3-(3-замещенных изоксазол-5-ил)пропионовых кислот **38a,б** (Схема 21).

## Схема 21



К сожалению, дальнейшая обработка фенолового эфира 3-(3-карбэтокси-изоксазол-5-ил)пропионовой кислоты **38a** диоксановым раствором диметиламина приводила к разрыву сложноэфирной связи (Схема 22).

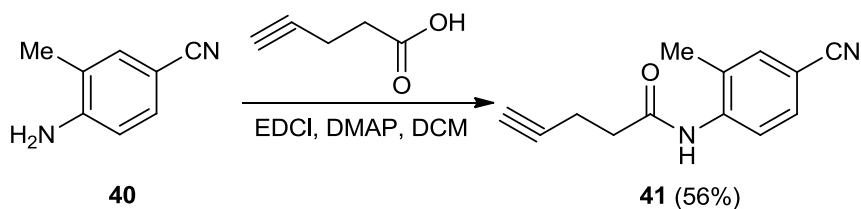
## Схема 22



В случае включения амидного фрагмента в *O*-алкильный линкер, нам представлялось возможным применить разработанную ранее схему (Схемы 1-4, 8, 15), поскольку амид гидролизуется гораздо сложнее, чем сложный эфир. На первом этапе получение *N*-(4-циано-2-метилфенил)пент-4-инамида **41** было проведено с помощью взаимодействия исходного 4-амино-3-метилбензонитрила **40**, полученного при гидрировании водородом на Pd/C коммерчески доступного 4-нитро-3-метилбензонитрила [117], с 4-пентиновой кислотой в таких условиях, как присутствие EDCI – водоотнимающего агента, катализатора DMAP и дихлорметана в качестве растворителя (Схема 23) [118]. От образовавшегося побочного продукта взаимодействия EDCI с внутримолекулярной водой, мочевины EDU, и катализатора DMAP успешно избавлялись путем промывания дихлорметана 3%-ным раствором соляной кислоты, поскольку они легко образуют с ней водорастворимые соли. Далее органическая фаза был сконцентрирована в вакууме, остаток растерт с водой,

и осадок перекристаллизован из этанола, в результате чего продукт **41** был выделен с 56%-ным выходом.

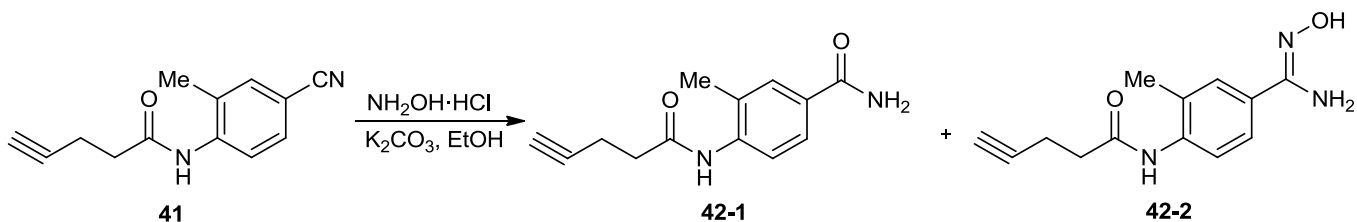
### Схема 23



Однако, оксимирование **41** гидрохлоридом гидроксиламина, проведенное по традиционной методике в присутствии карбоната калия в среде кипящего этанола, приводило к гидролизу цианогруппы с образованием амида **42-1** (Схема 24). Выделить ключевой интермедиат **42-2** из реакционной массы не удалось. При этом образование последнего было зафиксировано нами только в условиях масс-спектрометрии при исследовании необработанной реакционной массы, что подтверждалось наличием пика 245 (**42-2**).

Таким образом, как и в случае включения сложноэфирного фрагмента в О-линкер, мы пришли к выводу, что первоначально следовало «построить» оксадиазольный цикл, и только затем - алкильную цепочку и изоксазольный цикл.

### Схема 24

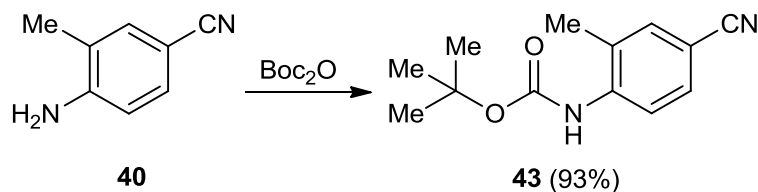


Между тем, аминогруппу бензонитрила **40** необходимо было защитить от конкурирующей реакции с трифторуксусным ангидридом на стадии циклизации соответствующего амида гидроксамовой кислоты в 1,2,4-оксадиазол. С целью получения *N*-защищенного анилина **43** 4-амино-3-метилбензонитрил **40** был обработан Вос-ангидридом (Схема 25) [119]. Подбор оптимальных условий данного синтеза показан в таблице 6.

В условиях первых двух опытов по ТСХ наблюдалось незначительное образование Вос-защищенного продукта после перемешивания реакционной смеси в

течение 24 ч сначала при комнатной температуре, а затем при 50 °С. При применении толуола в качестве растворителя по ТСХ выход продукта не превышал 50%.

### Схема 25



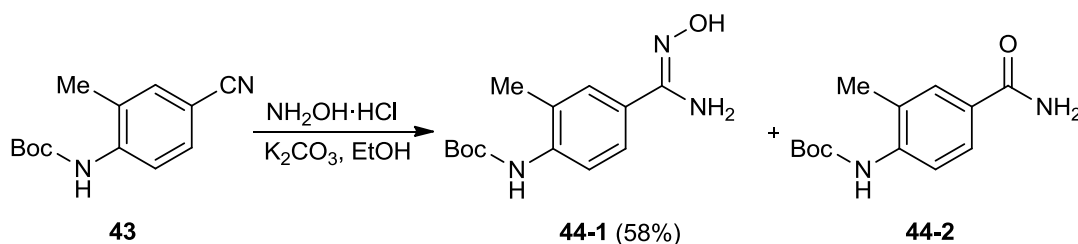
Исходное **40** не исчезало после перемешивания при кипении реакционной смеси в течение 48 ч, что позволило нам предположить, что из-за наличия воды (в исходном веществе, толуоле или воздухе) происходила обратная реакция – реакция гидролиза, и в результате этих двух процессов возникло некоторое равновесие по соотношению **40** и **43** в реакционной смеси, не смещающееся ни в одну из сторон. Однако проведение реакции в сухих условиях с применением хлоркальциевой трубки тоже не привело к смещению этого равновесия в сторону продукта. Следующие два опыта (4 и 5) были проведены в отсутствии растворителей. Обнаружено, что мольное соотношение бензонитрил **40**: $\text{Boc}_2\text{O}$  непосредственно влияло на выход продукта **43**: так, при соотношении 1:2 выход составил 67 %, а при соотношении 1:4 нам удалось достичь 93 %-ного выхода.

**Таблица 6.** Оптимизация условий проведения Boc-защиты 4-амино-3-метилбензонитрила **40**

№ опыта	Мольное соотношение		Основание	Растворитель	Т, °С	Выход <b>43</b> , %
	<b>40</b>	$\text{Boc}_2\text{O}$				
1	2	1.0	–	дихлорметан	0 → rt → 50	~ 5
2	1	1.2	триэтиламин	ТГФ	rt	
3	1	2.0	–	толуол	110	~ 50
4	1	2.0	–	–	95	67
5	1	3.0	–	–	95	93

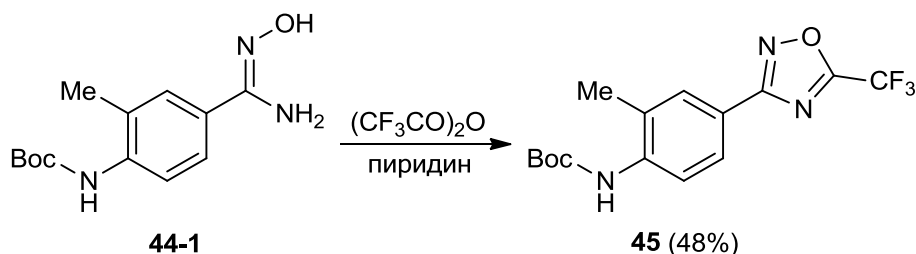
Взаимодействие 4-(Вос-амино)-3-метилбензонитрила **40** с гидроксиламином с образованием 4-(Вос-амино)-*N'*-гидрокси-3-метилбензимидамида **44-1** так же было осложнено образованием побочного амида **44-2** и нескольких неидентифицируемых примесей, но реакционная масса легко кристаллизовалась из изопропанола с выделением чистого целевого продукта **44-1** с 58%-ным выходом (Схема 26).

Схема 26



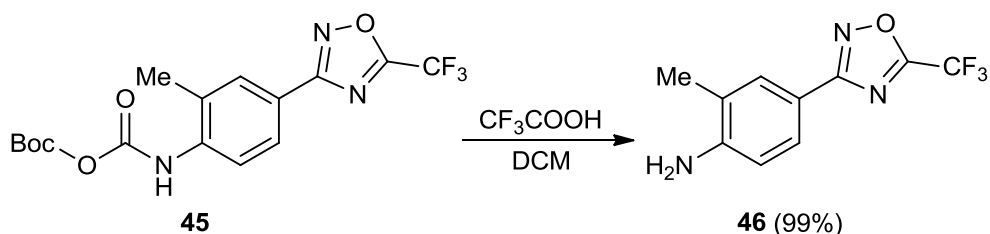
Обработка бензимидамида **44-1** трифторуксусным ангидридом в пиридине однозначно приводила к 3-(3-метил-4-*N*-Вос-фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазолу **45** (Схема 27). Продукт был легко выделен и очищен перекристаллизацией из изопропанола с выходом 48%.

Схема 27



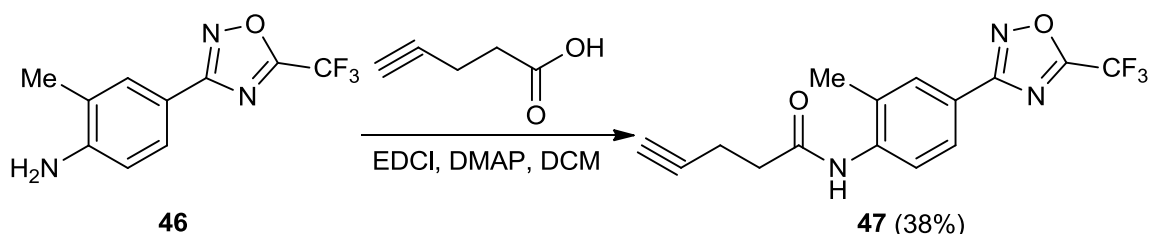
Для снятия Вос-защиты амин **45** был смешен с трифторуксусной кислотой в дихлорметане при комнатной температуре (Схема 28) [120]. Реакция протекала быстро и с количественным выходом 2-метил-4-(5-трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)анилина **46**.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр соединения характеризовался сигналом при  $\delta$  5.27 в виде уширенного синглета двух протонов  $\text{NH}_2$ -группы.

Схема 28



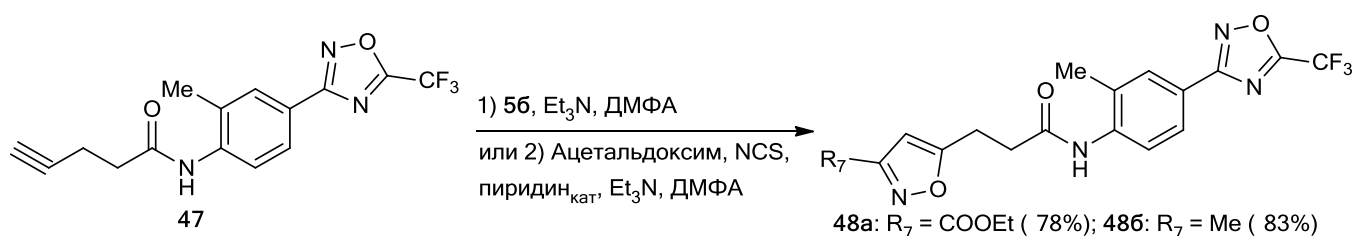
В результате реакции анилина **46** с 4-пентиновой кислотой был получен *N*-(2-метил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пент-4-инамид **47** (Схема 29). От образующейся побочной мочевины EDU и катализатора DMAP, как упомянуто в Схеме 23, избавлялись путем промывания дихлорметанового раствора 3%-ной соляной кислотой, который далее концентрировали в вакууме, а остаток перекристаллизовывали из этанола с получением интермедиата **47** в виде осадка белого цвета с 38%-ным выходом. На протонном ЯМР спектре, снятом в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, наблюдали пики при  $\delta$  2.50-2.57 (2H, кв, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.62 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) и 2.78 (1H, с, CH<sub>3</sub>), свойственные углеродным протонам линкера, а также пик в виде уширенного синглета при  $\delta$  9.42, присущий амидному протону линкера.

Схема 29



Как было описано ранее (Схемы 15 и 21), при проведении реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения **47** с этиловым эфиром 2-хлор-2-(гидроксиимино)уксусной кислоты **56** или ацетальдоксимом снова успешно были выделены целевые производные **48a,б** (Схема 30). Стоит отметить, что если выходы **38a,б** варьировались в пределах 30 % (Схема 21), то в случае **48a,б** они были существенно выше и составляли соответственно 78 и 83 %.

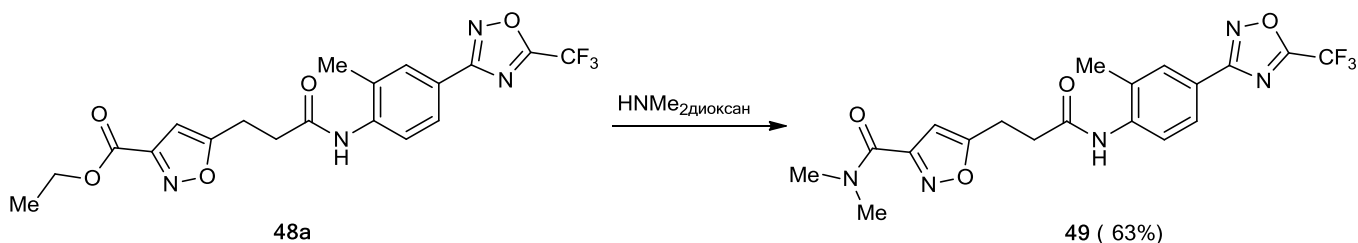
Схема 30



Наконец, обработка эфира **48a** 17%-ным раствором диметиламина в диоксане приводила к синтезу *N,N*-диметилкарбамоильного производного **49**, что свидетельствовало о большей гидролитической стабильности амидного включения, важной при *in vivo* испытаниях (Схема 31). На снятом <sup>1</sup>H спектре было отмечено

исчезновение сигналов при  $\delta$  1.31 и 4.36, характерных для этоксикарбонильной группы соединения **48a**, и появление сигналов при  $\delta$  3.00 и 3.11 в виде синглетов, свойственных двум метильным группам диметилкарбамоильного заместителя соединения **49**.

### Схема 31

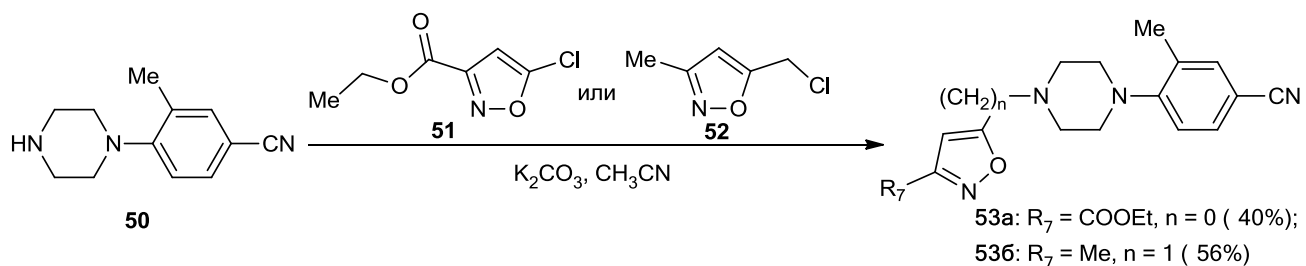


На следующем этапе исследований нам представлялось интересным проверить, как будет влиять на противовирусную активность замена пропильного мостика на неароматический цикл, выбрав в качестве такого цикла симметричную молекулу пиперазина. Исходные 3-метил-4-(пиперазин-1-ил)бензонитрил **50**, этиловый эфир 5-хлороизоксазол-3-карбоновой кислоты **51** и 5-хлорометил-3-метилизоксазол **52** были получены нами по методам, описанным ранее в статьях [121-123] соответственно. Взаимодействие пиперазина **50** с изоксазолами **51** и **52** происходило в присутствии карбоната калия в качестве основания и ацетонитрила в качестве апротонного полярного растворителя и приводило к получению промежуточных **53a,б** в виде осадков с выходами 40 и 56% соответственно (Схема 32). Об успешном прохождении реакций свидетельствовали снятые протонные спектры: так, для **53a** наблюдались сигналы в виде триплета и квартета при  $\delta$  1.29 и 4.35, характеризующие протоны  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -группы, и сигнал в виде синглета при  $\delta$  5.75, являющийся отличительным для единственного протона изоксазольного цикла; для спектра **53б** было свойственно наличие сигналов в виде синглетов для протонов метильной группы в третьем положении изоксазольного цикла и самого изоксазольного цикла при  $\delta$  2.29 и 6.30, а также сигнала в виде уширенного синглета при  $\delta$  4.12, присущего протонам  $\text{CH}_2$ -мостика между изоксазольным и пиперазиновым циклами.

Далее нам предстояло сформировать 1,2,4-оксадиазольный цикл с помощью описанных в ранее приведенных схемах реакциях (Схемы 2, 3, 8, 15).

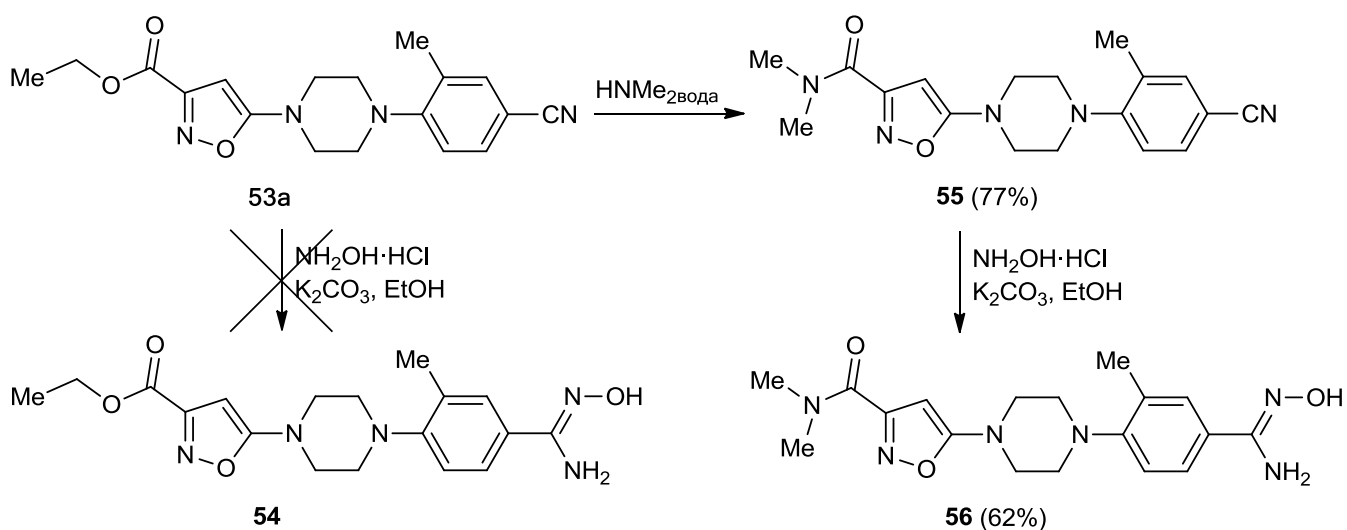


## Схема 32



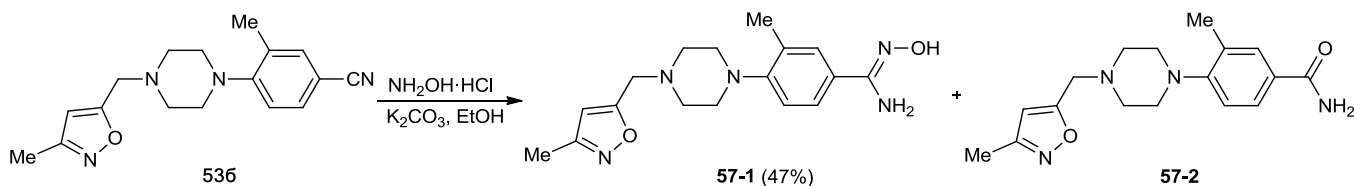
Однако обработка **53a** 5-кратным избытком гидрохлорида гидроксиламина и карбоната калия в кипящем этаноле в течение 24 ч не приводила к желаемому продукту строения **54** и сопровождалась наличием по ТСХ множества побочных продуктов, а последующая попытка их выделения приводила к полному разрушению продуктов до неидентифицируемых смесей (Схема 33). Поэтому мы применили альтернативный метод и с помощью 40%-ного водного раствора диметиламина этоксикарбонильная группа была напрямую заменена на *N,N*-диметилкарбамоильную с получением 5-(4-(4-циано-2-метилфенил)пиперазин-1-ил)-*N,N*-диметилизоксазол-3-карбоксамид **55** в виде осадка белого цвета с выходом 77%. Осуществленная затем реакция цианида **55** с избытком гидрохлорида гидроксиламина и карбоната калия в кипящем этаноле успешно привела к получению соответствующего амида гидроксамовой кислоты **56**, на <sup>1</sup>H спектре которого наблюдались характерные сигналы при δ 4.94 (1H, с, NOH) и 5.01 (2H, уш.с, NH<sub>2</sub>).

## Схема 33



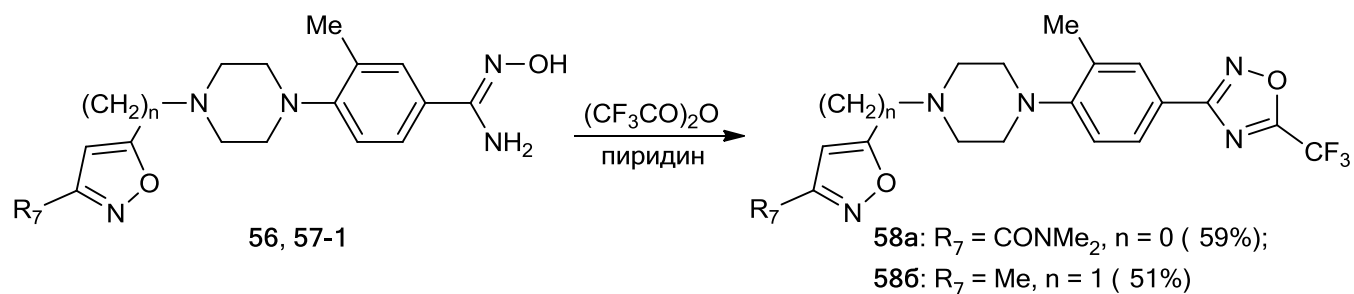
При обработке **536** 5-кратным избытком гидрохлорида гидроксиламина и карбоната калия в кипящем этаноле в течение 24 ч (Схема 34) также было отмечено образование небольшого количества побочного амида, от которого удалось избавиться путем очистки реакционной смеси методом колоночной хроматографии (элюент – гексан:ацетон 2:1 → 1:2). Продукт **57-1** представлял собой осадок светло-желтого цвета.

### Схема 34



Для получения целевых пиперазиновых аналогов **58a,6** бензимидамиды **56** и **57-1** были введены во взаимодействие по описанной ранее процедуре (Схемы 3, 8) с трифторуксусным ангидридом (Схема 35). Успешное прохождение реакции наблюдали в снятых масс-спектрах (450.4143 для **58a** и 407.3896 для **586**) и в ЯМР-спектрах, на которых отмечалось исчезновение характерных для амино- и гидроксигрупп сигналов. Целевые продукты были выделены и очищены путем перекристаллизации из этанола (**58a**) и четыреххлористого углерода (**586**).

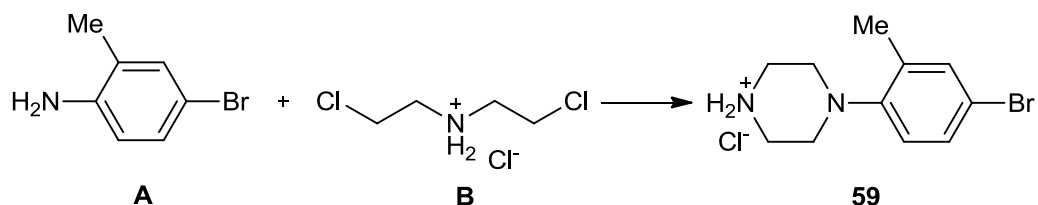
### Схема 35



Поскольку получение 3-метил-4-(пиперазин-1-ил)бензонитрила **50** по известной методике [113] сопровождалось крайне низким, не превышающим 30 % выходом, причиной которого, возможно, являлось наличие в 4-ом положении 2-метиланилина сильной электронно-акцепторной цианогруппы, уменьшающей основность амина. Поэтому, в качестве исходного соединения для получения фенилпиперазина мы решили взять 4-бromo-2-метиланилин, в котором галоген не обладает подобными свойствами. Оптимизация условий проведения реакции между

гидрохлоридом бис(2-хлорэтил)амин В и 4-бromo-2-метиланилина А с целью получения гидрохлорида 1-(4-бromo-2-метилфенил)пиперазина 59 представлена в Таблице 7. В первом опыте мы перемешивали их в диглиме при температуре 130 °С в течение 24 ч согласно известной методике, описанной в статье [121]. Выход по такому способу составил 13%. Во втором и третьем опытах, поставленных параллельно, мы добавляли 3-х кратный избыток DIPEA, который, будучи сильным основанием, связывал выделяющийся по реакции хлороводород. Однако в ДМФА при температуре 130 °С реакция шла с большим количеством побочных процессов и с минимальным образованием целевого продукта в соответствии с проведенным ТСХ (при использовании ацетонитрила при кипении реакция не шла). На следующем этапе работы (опыт 4) в качестве основания был взят карбонат калия, а растворителя – н-бутанол, и причем мольное соотношение исходных А:В составляло 1:2 [124]. Поставленная через 18 ч кипячения ТСХ показала отсутствие продукта и образование неидентифицируемых примесей.

**Таблица 7.** Оптимизация условий проведения циклизации 4-бromo-2-метиланилина А и бис(2-хлорэтил)амин гидрохлорида В



№ опыта	Мольное соотношение		Основание	Катализатор	Растворитель	Т, °С	Выход 59, %
	А	В					
1	1	1	–	–	диглим	130	13
2	1	1	DIPEA	–	ацетонитрил	Δ	–
3	1	1	DIPEA	–	ДМФА	130	–
4	1	2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	–	н-бутанол	Δ	–
5	1	1.1	–	PTSA	о-ксилол	Δ	58

Дополнительный литературный поиск показал возможность использования исследователями в случае получения незамещенных фенил-пиперазинов PTSA

(*p*TsOH) в качестве катализатора, как, например, описано в данной статье [125]. Действительно, применение этого реагента, при проведении реакции в кипящем оксилоле, положительно сказалось на выходе целевого продукта **59**, который в итоге был выделен с 58%-ным выходом.

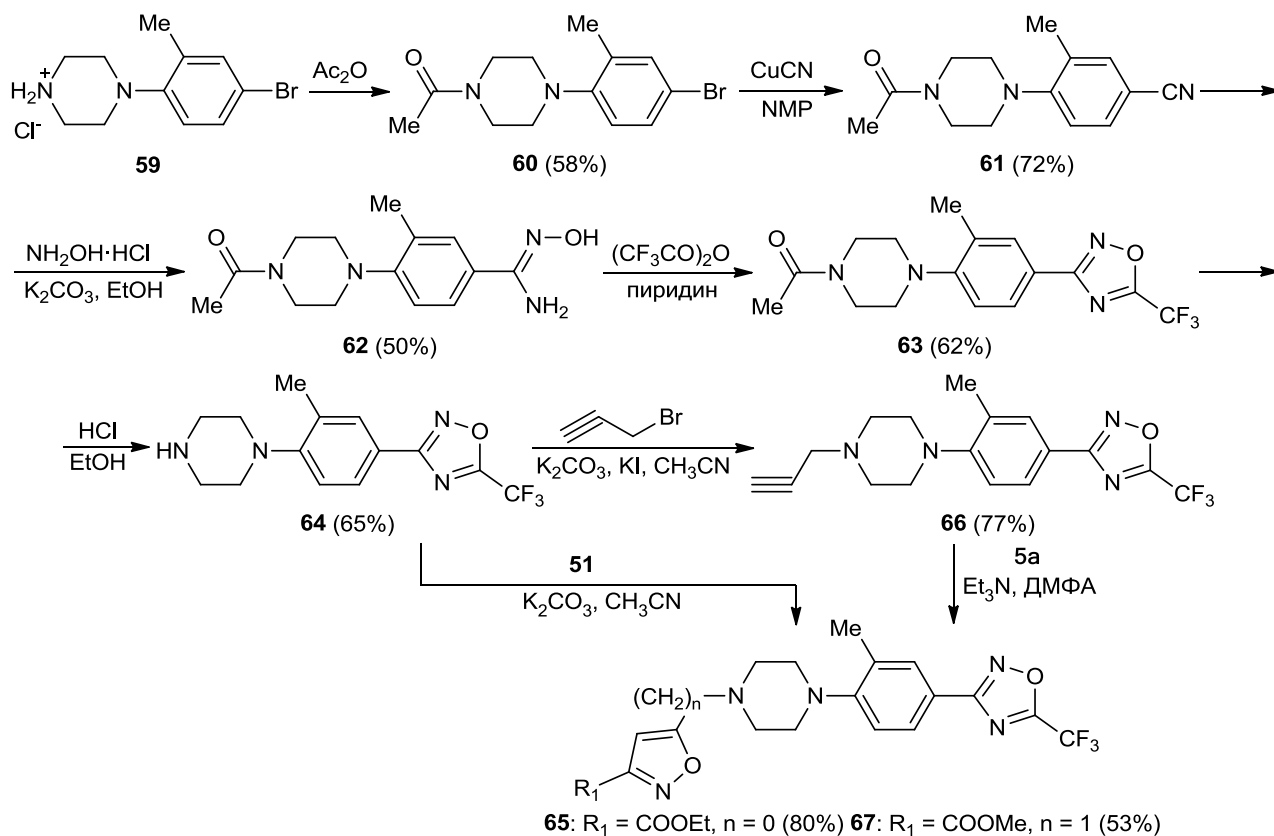
На следующем этапе нам предстояло защитить свободный конец пиперазинового цикла, поскольку цианирование цианидом меди (I) шло предпочтительно именно по нему, а не по атому брома, как нам требовалось. Для этого гидрохлорид 1-(4-бromo-2-метилфенил)пиперазина **59** был смешен с уксусным ангидридом при 60-65 °С и выдержан в течение 4-5 ч (Схема 36). При разбавлении реакционной массы водой выпадал осадок, который затем был промыт водой и перекристаллизован из метанола. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) соединения **60** характеризовался наличием синглета при  $\delta$  1.93, присущего трем протонам метильной группы ацетильного заместителя. Замена атома брома на цианогруппу была проведена с помощью нагревания бром-фенил-пиперазина **60** с цианидом меди (I) в *N*-метилпирролидоне при 150 °С. Реакция проходила однозначно с 72%-ным выделением 4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-3-метилбензонитрила **61** в виде осадка белого цвета.

Для получения промежуточного амида гидроксамовой кислоты **62** бензонитрил **61** был обработан избытком гидрохлорида гидроксиламина в ранее описанных (Схемы 2, 8, 15) условиях (Схема 36). Чистый продукт **62** с выходом 50 % был получен после перекристаллизации из метанола. На протонном ЯМР-спектре, наблюдались характерные сигналы при  $\delta$  4.96 (1H, с, NOH) и 5.03 (2H, уш.с, NH<sub>2</sub>). Замыкание оксадиазольного цикла с выходом к 5-трифторметил-1,2,4-оксадиазолу **63** было проведено при добавлении трифторуксусного ангидрида к нагретому до 80-90 °С раствору **62** в пиридине и перемешивании полученной реакционной смеси при той же температуре в течение 1-2 ч. Выделенный экстракцией продукт был растерт с гексаном в осадок с получением 62%-ного выхода оксадиазола **63**.

Снятие ацетильной защиты протекало в условиях обработки пиперазина **63** соляной кислотой в спирте при кипячении смеси в течение 4 ч (Схема 36) и подтверждалось данными элементного анализа, масс-спектрометрии – *m/z*

( $I_{\text{относ.}}(\%)$ ): 312.2903 [M]<sup>+</sup> (52) – и ЯМР-спектроскопии – на протонном спектре, снятом в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, обнаруживалось исчезновение сигнала при  $\delta$  1.93, соответствующего протонам ацетильного заместителя, и появление синглета протона пиперазина при  $\delta$  1.87 (1H, NH).

### Схема 36



Для получения целевого пиперазинового аналога **65** интермедиат **64** был введен во взаимодействие с этиловым эфиром 5-хлоризоксазол-3-карбоновой кислоты **51** при условиях, разработанных нами ранее, а именно – использование карбоната калия в качестве основания в ацетонитриле при кипячении в течение 24 ч (Схема 36). Очищенный методом колоночной хроматографии продукт (элюент – гексан:ацетон 2:1) перекристаллизовывали из этанола, получив 80% 3-(3-метил-4-(4-(3-карбэтоксиизоксазол-5-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазола **65** в виде осадка белого цвета. Характеристический пик синглета, наблюдаемый при  $\delta$  5.80 в <sup>1</sup>H ЯМР-спектре (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), был присущ протону изоксазольного цикла.

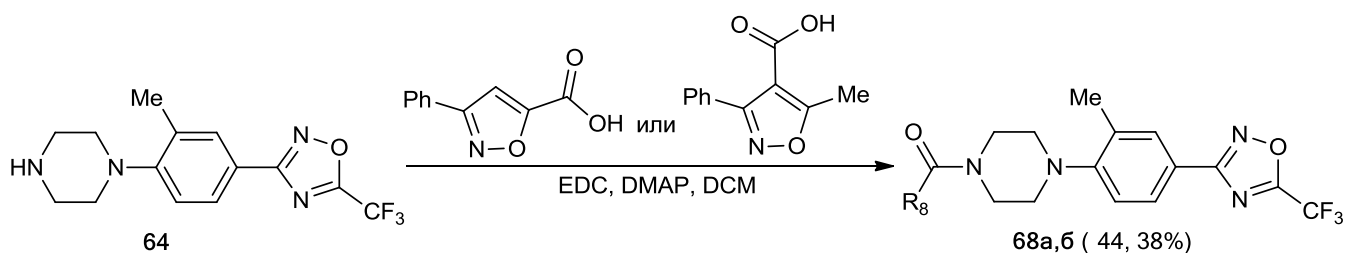
Получение еще одного примера пиперазинового аналога с одноуглеродным мостиком между циклами пиперазина и изоксазола было осуществлено нами в два

этапа (Схема 36). Синтезированный 3-(3-метил-4-(пиперазин-1-ил)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол **64** был подвергнут *N*-алкилированию пропаргил бромидом в присутствии карбоната калия и йодида калия в качестве катализатора в среде ацетонитрила с получением промежуточного соединения **66**, 1,3-диполярное циклоприсоединение по тройной связи которого с избытком метилового эфира 2-хлор-2-(гидроксиимино)уксусной кислоты **5a** приводило к синтезу целевого продукта **67** с 53%-ным выходом. Масс-спектр соединения соответствовал молярной массе **67** –  $m/z$  ( $I_{отн.(\%)}$ ): 451.3991  $[M]^+$  (72), а на  $^1H$  ЯМР-спектре был обнаружен сигнал протона изоксазольного цикла при  $\delta$  6.87.

Работая над получением пиперазиновых аналогов изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола, мы нашли публикацию, в которой соединения с такими же структурными фрагментами, как у нас – фенильное кольцо связано с пиперазином, который в свою очередь через карбонильную группу связан с изоксазолом – были изучены в отношении вируса гриппа А [126]. Нам представлялось интересным исследовать несколько примеров включения такого структурного фрагмента в изучаемый нами скаффолд изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола, поскольку создание препарата, действующего одновременно на риновирусы (лидирующей причины простуды) и вирусы гриппа, является чрезвычайно перспективным, но в то же время довольно сложным направлением. Для осуществления синтеза по реакции этерификации Стерлиха с применением EDCI и DMAP в дихлорметане при комнатной температуре 3-(3-метил-4-(пиперазин-1-ил)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол **64** был введен во взаимодействие с коммерчески доступными 3-фенилизоксазол-5-карбоновой кислотой (**a**) или 5-метил-3-фенилизоксазол-4-карбоновой кислотой (**b**) с получением целевых продуктов **68a,b** в виде осадков белого цвета (Схема 37). Их строение и чистота были подтверждены данными элементного анализа и масс-спектрометрии ( $m/z$  ( $I_{отн.(\%)}$ ): 483.4425  $[M]^+$  (52) и  $m/z$  ( $I_{отн.(\%)}$ ): 497.4691  $[M]^+$  (64) соответственно). На  $^1H$  ЯМР-спектрах соединений наблюдалось исчезновение сигнала в виде синглета при  $\delta$  1.87 (1H, NH) соединения **64** и появление характерных пиков: в случае **68a** им являлся сигнал единственного протона

изоксазола при  $\delta$  7.59, а в случае **68б** – пик в виде синглета при  $\delta$  2.57, соответствующий трем протонам метильной группы при изоксазольном цикле.

### Схема 37



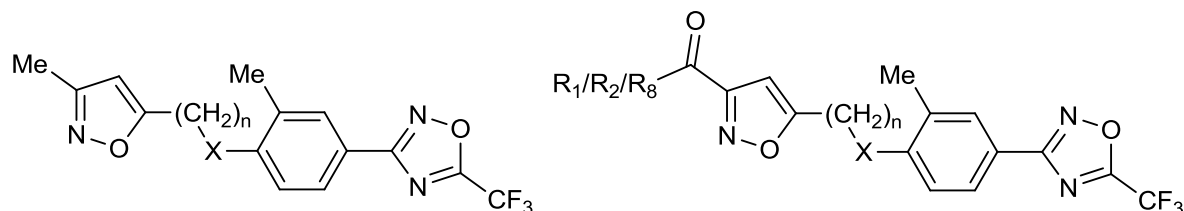
Цитотоксичность и противовирусная активность полученных аналогов изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола **32a,b**, **34**, **38a,b**, **48a,b**, **49**, **58a,b**, **65**, **67**, **68a,b** была изучена в лаборатории экспериментальной вирусологии НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (г. Санкт-Петербург) под руководством с.н.с. Владимира Викторовича Зарубаева. Все соединения были протестированы в отношении Коксаки-вируса В3 Нэнси в анализе сокращения вирусной выработки. Соединения **68a,b** дополнительно были протестированы в отношении вируса гриппа штамма А в анализе ингибирования гемагглютинации. 50% Цитотоксическая концентрация (CC<sub>50</sub>) была определена как концентрация соединения, вызывающая гибель 50% клеток в культуре или уменьшающая оптическую плотность в два раза по сравнению с контрольными лунками, а 50% ингибирующая концентрация (IC<sub>50</sub>) – как концентрация соединения, снижающая титр инфекционного вирусного потомства в два раза по сравнению с контрольными лунками. Плеконарил был применен в качестве референсного соединения. Результаты биологического скрининга представлены в таблицах 8 и 9.

Показано, что 85% тестируемых соединений были нетоксичными и демонстрировали CC<sub>50</sub> > 400 мкМ, за исключением **65** и **67**, которые имели значения CC<sub>50</sub> около 53.2 и 203.8 мкМ соответственно. Замена атома кислорода атомом серы в пропильном линкере привела к снижению активности. Производные с S-линкером **32a,b** и **34**, имеющие группы COOEt, Me и CONMe<sub>2</sub> в третьем положении изоксазольного цикла, демонстрировали значения IC<sub>50</sub>, соответственно равные 21.0, 15.6 и 18.6 мкМ, тогда как производные с O-линкером, имеющие те же группы в том

же положении показали  $IC_{50}$  (Таблица 3) соответственно около 18.96, 4.6 [69] и 2.76 мкМ.

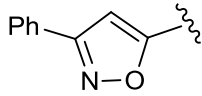
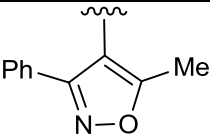
Введение карбонильной группы в О-линкер показало неоднозначные SAR-результаты: в случае этоксикарбонильной группы в третьем положении изоксазольного цикла такая модификация увеличивала активность против Коксаки-вируса В3 Нэнси (9.1 мкМ для COO-линкера **38a** и 18.96 мкМ для О-линкера **15b**), но для метильной группы вставка значительно снижала способность ингибировать репликацию изучаемого вируса (13.1 мкМ для COO-линкера и 4.6 мкМ для О-линкера). При включении карбамоильной группы (**48a,б**) вместо О-линкера противовирусная активность снова снижалась. Однако на соединении **49** такое структурное изменение отражалось положительно: производное имело хорошее значение  $CC_{50}$  (1689.6 мкМ) и  $IC_{50}$  (6.8 мкМ).

**Таблица 8.** Цитотоксичность и противоэнтеровирусная активность синтезированных аналогов изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола **32a,б**, **34**, **38a,б**, **48a,б**, **49**, **58a,б**, **65**, **67**, **68a,б** и плеконарила



№	Me или R <sub>1</sub> /R <sub>2</sub> /R <sub>8</sub>	X	n	CC <sub>50</sub> , мкМ	IC <sub>50</sub> в отношении Коксаки-вируса В3 Нэнси, мкМ
Плеконарил				2396.7	18.4
32a	OEt	S	3	484.8	21.0
32б	Me	S	3	2608.3	15.6
34	NMe <sub>2</sub>	S	3	2270.45	18.6
38a	OEt	COO	2	682.8	9.1
38б	Me	COO	2	464.2	13.1
48a	OEt	CONH	2	1724.6	18.2



№	Me или R <sub>1</sub> /R <sub>2</sub> /R <sub>8</sub>	X	n	CC <sub>50</sub> , мкМ	IC <sub>50</sub> в отношении Коксаки-вируса В3 Нэнси, мкМ
486	Me	CONH	2	1743.2	76.2
49	NMe <sub>2</sub>	CONH	2	1689.6	6.8
58a	NMe <sub>2</sub>	пиперазин	0	1867.1	9.1
586	Me	пиперазин	1	2455.2	41.7
65	OEt	пиперазин	0	53.2	48.7
67	OMe	пиперазин	1	203.8	3.9
68a		пиперазин	0	1522.4	620.5
686		пиперазин	0	2010.1	16.1

Далее мы исследовали влияние на вирусное ингибирование замены O-пропильного линкера пиперазином. Аналог без углеродного мостика, то есть без атома углерода между циклами пиперазина и изоксазола, имеющий диметилкарбамоильную группу, **58a**, был более активен (IC<sub>50</sub> = 9.1 мкМ), чем то же производное с этоксикарбонильной группой **65** (IC<sub>50</sub> = 48.7 мкМ). С другой стороны, SAR-анализ аналогов с одноуглеродной цепью между частями пиперазина и изоксазола **586** и **67** показало неопределённые результаты: **586** имело плохое значение IC<sub>50</sub> и хороший показатель CC<sub>50</sub>, тогда как соединение **67** показало самое высокое значение IC<sub>50</sub> в серии (3.9 мкМ), но оказалось цитотоксичным. Производное **686** с R<sub>8</sub> = 5-метил-3-фенилизоксазол-4-илом имело значение IC<sub>50</sub>, близкое к эталонному соединению (IC<sub>50</sub> = 16.1 мкМ для **686** и 18.4 мкМ для плеконарила), а производное **68a** с R<sub>8</sub> = 3-фенилизоксазол-5-илом было неактивно против Коксаки-вируса В3, кроме того оба соединения оказались неактивны в отношении вируса гриппа А

**Таблица 9.** Цитотоксичность и противогриппозная активность синтезированных пиперазиновых аналогов изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола **68a,б**

№	CC <sub>50</sub> , мкМ	IC <sub>50</sub> в отношении вируса гриппа А, мкМ
68a	1449.3	492.8
68б	603.6	603.6

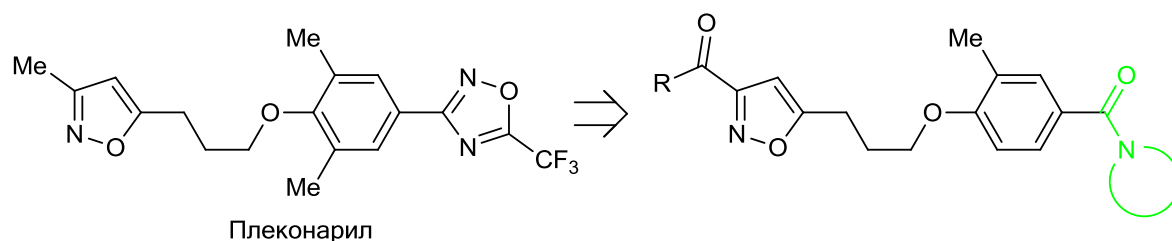
Таким образом, по результатам изучения взаимосвязи структуры полученных соединений с их противовирусной активностью можно заключить, что замещение в О-пропильном линкере атома кислорода на серу, включение в цепочку сложноэфирной и амидной групп, а также замещение алкильной цепочки на пиперазин приводило к уменьшению противовирусной активности аналогов изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола. Вероятно, это связано с созданием пространственных затруднений подобных модификаций в предполагаемом сайте действия соединений – гидрофобном кармане энтеровируса.

#### **2.4. Зависимость противовирусной активности от замены оксадиазольного фрагмента скелета изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола на алкил и ариламидаы**

В литературном обзоре было отмечено, что в проекте противовирусных WIN-соединений исследователи изучали эффект только гетероциклических и замещенных фенильных фрагментов на проявляющуюся ингибирующую активность, из которых наиболее приемлемым вариантом был выбран именно 5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол [59-63]. Тем не менее, было любопытно узнать, насколько важна роль такого гетероциклического фрагмента, для чего мы синтезировали ряд производных, в которых заменяли его на различные алкил и ариламидаы (рис. 5).

Если ранее (Схемы 1-4, 6, 8, 15, 36) для получения производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола использовался, в основном, линейный способ

синтеза, то для разработки данного типа аналогов мы применили способ конвергентный.



R = OEt, NMe<sub>2</sub>

Амин: морфолин, тиоморфолин, тиазолидин,

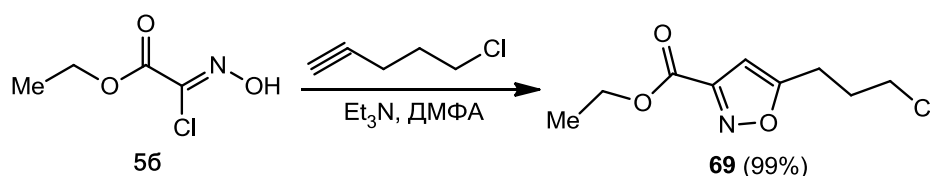
3-трифторметиланилин, 3-трифторметилбензиламин,

N,N-диметиламин, 2-хлорбензиламин, N-этил-N-метиламин

**Рисунок 5.** Четвёртый, заключительный этап SAR-исследования

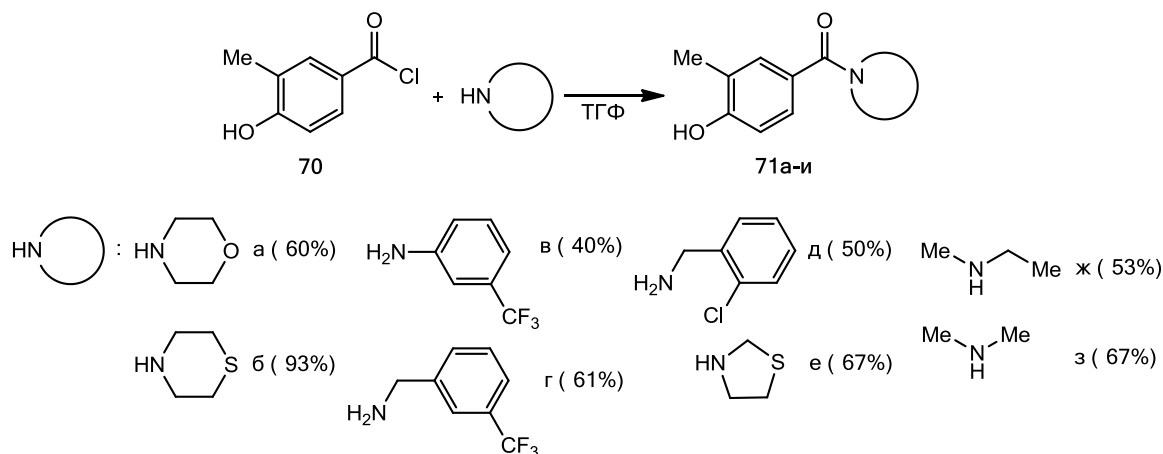
С одной стороны, 1,3-циклоприсоединение этилового эфира 2-хлор-2-(гидроксиимино)уксусной кислоты **56** к 5-хлоро-1-пентину в присутствии триэтиламина в среде ДМФА протекало с получением этилового эфира 5-(3-хлорпропил)изоксазол-3-карбоновой кислоты **69** в виде масла желтого цвета (Схема 38). <sup>1</sup>H ЯМР-спектр соединения характеризовался сигналом в виде синглета при δ 6.74, соответствующий единственному протону изоксазольного цикла.

**Схема 38**



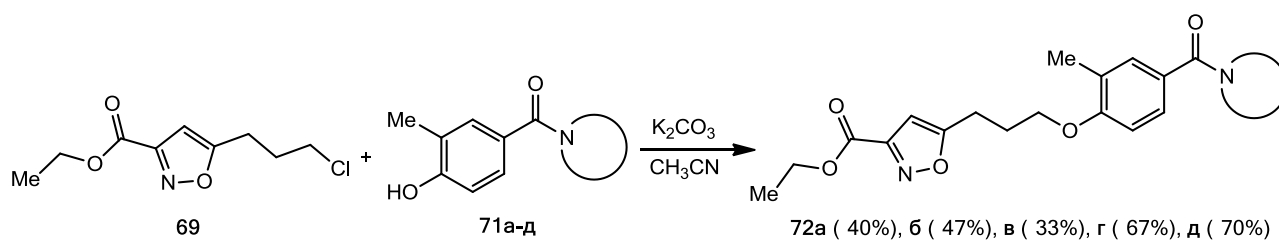
С другой стороны, хлорангидрид 4-гидрокси-3-метилбензойной кислоты **70**, получаемый по реакции нуклеофильного замещения 4-гидрокси-3-метилбензойной кислоты тионилхлоридом по известной методике из статьи *Kim J. et al.* [127], был обработан двукратным избытком соответствующего амина в ТГФ при комнатной температуре (Схема 39). Выпавший осадок соли амина был отфильтрован, а фильтрат был сконцентрирован в вакууме. Остаток растерт с водой и перекристаллизован из этанола или смеси гексан:этилацетат. Выходы продуктов **71a-з** составили от 40 до 93%.

## Схема 39



Собственно, взаимодействие этилового эфира 5-(3-хлорпропил)изоксазол-3-карбоновой кислоты **69** и 2-метил-4-(амин-4-илкарбонил)фенолов **71а-д**, протекающее по механизму нуклеофильного замещения в присутствии карбоната калия в среде ацетонитрила при кипячении, приводило к получению целевых продуктов **72а-д** (Схема 40).

## Схема 40

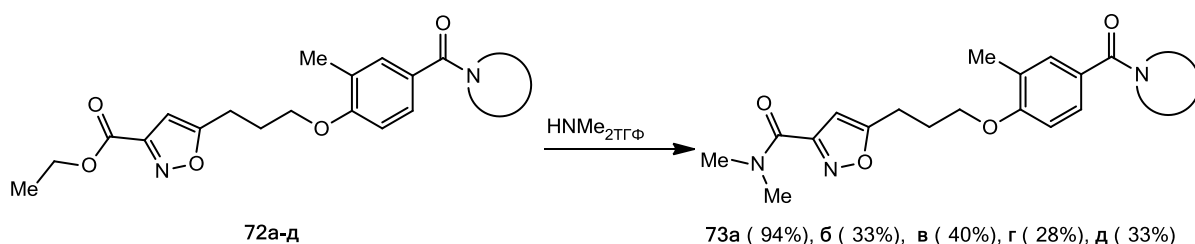


Аминолиз этилового эфира соединений **72а-д** был проведён путем их обработки 17%-ным раствором диметиламина в ТГФ. Реакции шли медленно – в течение 3-4 дней при нагревании до 100 °С в железном сосуде (Схема 41). Продукты были очищены на хроматографической колонке (элюент – гексан:этилацетат 1.5:1). На их протонных ЯМР-спектрах наблюдали появление двух сигналов в виде синглетов при  $\delta$  2.98-3.00 и 3.01-3.05, соответствующих двум метильным группам *N,N*-диметилкарбамоильного заместителя **73а-д**.

Проведя *SAR*-анализ **72а-д** и **73а-д** (данные ниже – Таблица 10), мы заметили, что соединения с диметилкарбамоильной группой в изоксазольном цикле (**73а-д**) в целом более активны, чем соединения с этоксикарбонильной группой в том же положении (**72а-д**), поэтому для синтеза еще нескольких примеров аналогов

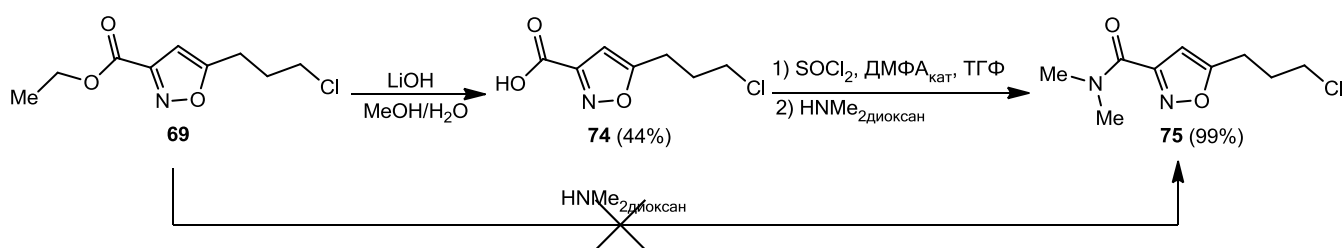
изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола мы оставили в качестве консервативного фрагмента *N,N*-диметилкарбамоильную группу.

### Схема 41



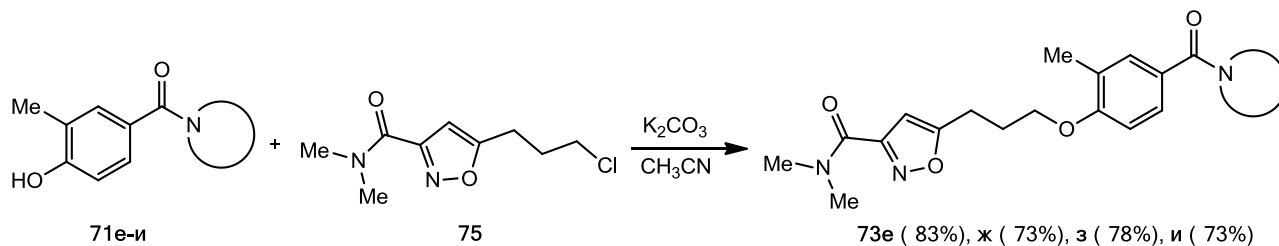
Для этого следовало заместить этокси-фрагмент изоксазола **69** на диметиламинный, однако обработка **69** раствором диметиламина в диоксане напрямую сопровождалась образованием большого количества примесей, в результате чего продукт выделить не удалось (Схема 42). Успешный синтез 5-(3-хлорпропил)-*N,N*-диметилизоксазол-3-карбоксамида **75** с количественным выходом был реализован при осуществлении основного гидролиза этилового эфира 5-(3-хлорпропил)изоксазол-3-карбоновой кислоты **69** до соответствующей кислоты **74** с последующим ее взаимодействием с тионилхлоридом и раствором диметиламина в диоксане.

### Схема 42



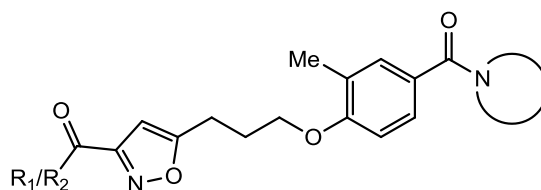
Последующая реакция соответствующих 2-метил-4-(амин-4-илкарбонил)фенолов **71e-z** и 5-(3-хлорпропил)-*N,N*-диметилизоксазол-3-карбоксамида **75** в присутствии карбоната калия в среде ацетонитрила при кипячении приводила к получению конечных аналогов изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола **73e-z** (Схема 43). Чистота и структура соединений были доказаны данными элементного анализа, а также масс-спектрометрии и  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии.

## Схема 43



Цитотоксичность и противовирусная активность полученных алкил- и ариламидных аналогов изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола **72а-д** и **73а-з** представлена в Таблице 10. Показано, что все тестируемые соединения были нетоксичными и демонстрировали  $CC_{50} > 600$  мкМ. Также можно отметить обнаруженную нами ранее пониженную активность аналогов с этоксикарбонильной группой в третьем положении изоксазольного цикла **72а-д** по сравнению с аналогами с *N,N*-диметилкарбамоильным заместителем в том же положении **73а-д**. Исключение составляло производное **72д** и **73д** с ((2-хлорбензил)амино)карбонильным фрагментом – замена этокси-группы на диметиламинную привела к существенному падению активности. Изменение атома кислорода в морфолине на атом серы привело к 4-кратному увеличению ингибирующей способности ( $IC_{50} = 4.7$  мкМ для **73а** и 1.7. мкМ для **73б**). Удаление метиленовой группы из **73г** также привело к увеличению активности: аналог **73в**, содержащий 3-трифторметиламинокарбонильную часть, демонстрировал  $IC_{50}$  в отношении Коксаки-вируса В3 Нэнси, равную 27.3 мкМ, тогда как показатель **73г** с 3-трифторметилбензиламинокарбонильным фрагментом был равен 102.2 мкМ. Между тем, такая модификация отрицательно сказалась на активности соединения **73е** с тиазолидинкарбонильным фрагментом, который ингибировал Коксаки-вирус с  $IC_{50} = 4.7$  мкМ, по сравнению с тиоморфолинкарбонильным аналогом **73б**, показавшем 50%-ную ингибирующую концентрацию в пределах 1.7. мкМ. В ряду алкиламидных аналогов **73ж** и **73з** отмечалось увеличение активности с уменьшением алкильной цепи, однако вещества были в несколько раз менее активны плеконарила.

**Таблица 10.** Цитотоксичность и противоэнтеровирусная активность алкил- и ариламинных аналогов изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола **72а-д** и **73а-з**



№	R <sub>1</sub> /R <sub>2</sub>	Амин	CC <sub>50</sub> , мкМ	IC <sub>50</sub> в отношении Коксаки-вируса ВЗ Нэнси, мкМ
72а	EtO	морфолин	745.45	87.7
72б	EtO	тиоморфолин	716.8	12.9
72в	EtO	3-трифторметиланилин	629.7	241.4
72г	EtO	3-трифторметилбензиламин	611.7	265.05
72д	EtO	2-хлорбензиламин	656.6	111.6
73а	Me <sub>2</sub> N	морфолин	1327.7	4.7
73б	Me <sub>2</sub> N	тиоморфолин	718.5	1.7
73в	Me <sub>2</sub> N	3-трифторметиланилин	631.0	27.3
73г	Me <sub>2</sub> N	3-трифторметилбензиламин	612.9	102.2
73д	Me <sub>2</sub> N	2-хлорбензиламин	658.0	658.0
73е	Me <sub>2</sub> N	тиазолидин	773.2	4.7
73ж	Me <sub>2</sub> N	<i>N</i> -этил- <i>N</i> -метиламин	2238.6	149.95
73з	Me <sub>2</sub> N	<i>N,N</i> -диметиламин	1713.9	72.3

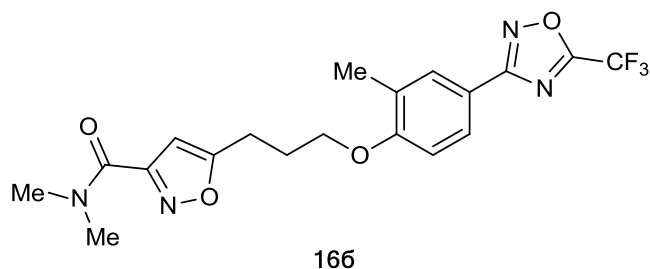
Таким образом, результаты анализа взаимосвязи структуры-активность показали, что соединение, содержащее диметилкарбамоильную группу в изоксазольном цикле и тиоморфолинкарбонильный фрагмент на месте 5-трифторметил-1,2,4-оксадиазола, превосходило соединения такого же строения с этим гетероциклом в отношении Коксаки-вируса ВЗ Нэнси (**166**, Таблица 3), что показывает его перспективность для дальнейшего скрининга на более широком диапазоне энтеро- и риновирусов.

## 2.5. Фармакокинетические исследования 3-(3-метил-4-(3-(3-*N,N*-диметилкарбамоил-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазола **166**

### 2.5.1. Изучение индукции изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4)

Потеря активности и измененная фармакокинетика сопутствующих лекарств из-за индукции цитохрома P450 является серьезной проблемой при разработке лекарств. Изофермент CYP3A4 высоко индуцируем и участвует в биотрансформации примерно половины всех лекарств, которые подвергаются окислительному метаболизму. Его индукция представляется одной из ключевых проблем капсид-связующего препарата плеконарила, которая была найдена в ходе клинических исследований: совместный прием пациентами-женщинами плеконарила и этинилэстрадиола приводил к нарушению менструального цикла и нежелательной беременности [26]. В этой связи мы изучили способность к индукции наиболее активного на данный момент соединения – 3-(3-метил-4-(3-(3-*N,N*-диметилкарбамоил-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазола **166** (рис. 6).

По методике, указанной в статье Lu C. *et al.* [128], соединение **166** было протестировано на криоконсервированных гепатоцитах при использовании рифампицина в качестве положительного контроля и мидазолама в качестве субстрата для фермента.



**Рисунок 6.** Наиболее активное соединение в библиотеке соединений

При концентрациях равных 10 мкМ индукция гепатоцитов соединением **166** составляла 1.4х (7% от контроля) по сравнению с плеконарилом – 2.7х (30% от контроля) и положительным контролем – рифампицином – 6.6х. При концентрации



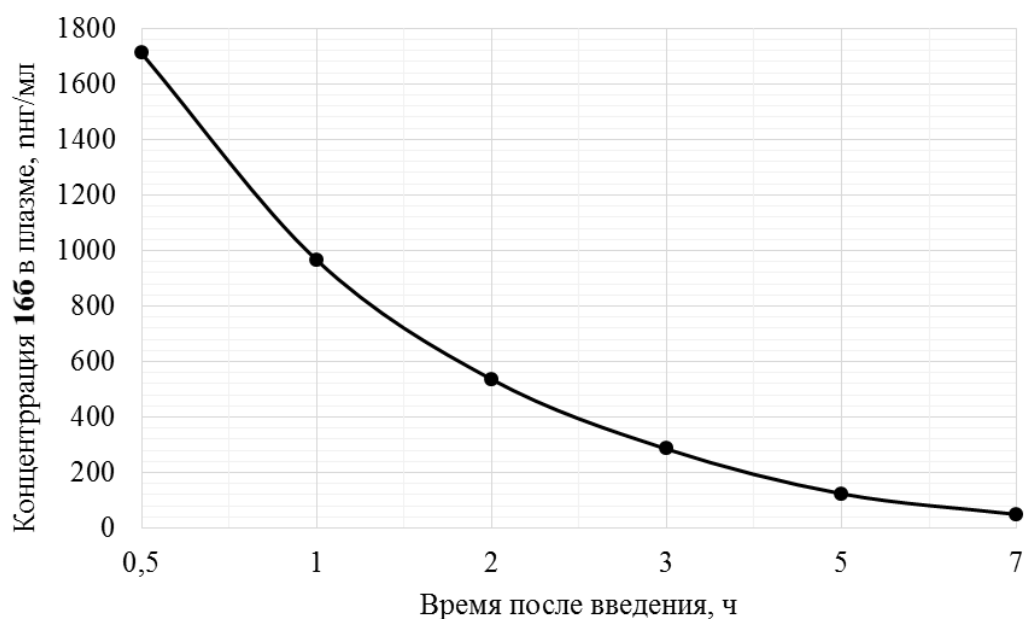
1 мкМ соединение **166** приводило к индукции в 1.2 раза (3% от контроля) по сравнению с плеконарилом – 1.7х (13% от контроля). Полученные результаты позволили заключить, что соединение **166** менее вероятно представляет риск индукции изофермента CYP3A4, влияющий на клиническое применение, по сравнению с плеконарилом.

### 2.5.2. Определение фармакокинетических параметров соединения **166**

Мы определяли фармакокинетические параметры **166** после внутрижелудочного введения в дозе 100 мг/кг в 0.5%-ной водной карбоксиметилцеллюлозной суспензии с одной каплей твин-80 у мышей. Подготовка мышей и образцов плазмы крови, описание, характеристики и условия применяемого оборудования и программ были приведены в статье [106]. Усредненные концентрации **166** представлены в таблице 11 и на рисунке 7.

**Таблица 11.** Средние концентрации **166** в плазме крови мышей после внутрижелудочного введения

Время, ч	0.50	1	2	3	5	7
С, нг/мл	1710.46	966.01	535.89	285.17	123.92	49.60



**Рисунок 7.** Усредненная фармакокинетическая кривая  
(n = 5, однократный прием **166** в дозе 100 мг/кг)

Результаты расчета фармакокинетических данных, представленные в таблице 12, позволяют заключить, что 3-(3-метил-4-(3-(3-*N,N*-диметилкарбамоил-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол **166** обладает хорошей биодоступностью, важной для клинического использования соединения.

**Таблица 12.** Фармакокинетические параметры **166** после внутрижелудочного введения в дозе 100 мг/кг

Параметр	AUC <sub>0-∞</sub> , нг/мл·ч	C <sub>max</sub> , нг/мл	T <sub>max</sub> , ч	CL, ч <sup>-1</sup>	k <sub>el</sub> , ч <sup>-1</sup>	T <sub>1/2</sub> , ч	MRT, ч	V <sub>d</sub> , л
Значение параметра	3015.5	1710.5±489.2	0.5	0.66	0.4373	1.58	2.15	1.52

### 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реагенты и растворители были приобретены у коммерческих поставщиков (AlfaAesar, Acros, Химмед) и использованы без дополнительной очистки.

Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР были зарегистрированы на спектрометрах Bruker AC-300 (рабочая частота 300 МГц) и Bruker AC-200 (рабочая частота 200 МГц) в растворителях  $\text{DMSO-}d_6$  или  $\text{CDCl}_3$ , химические сдвиги приведены в м.д. по шкале  $\delta$  относительно  $\text{Me}_4\text{Si}$ .

Масс-спектры соединений были записаны на квадрупольном масс-спектрометре Finnigan MAT INCO 50 (электронный удар, энергия ионизации 70 эВ) при прямом вводе образца в ионный источник.

Высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектроскопией была проведена на системе Agilent 1290 Infinity, состоящей из тройного квадрупольного масс-спектрометрического детектора Agilent 6460, бинарного насоса, дегазатора подвижной фазы, термостата колонок и автосемплера. Хроматографическое разделение осуществлялось на колонке Agilent Eclipse Plus C18 RRHD ( $2.1 \times 50$  мм, 1.8 мкм) при температуре 40 °С. Подвижная фаза состояла из элюента А: 0.1% муравьиной кислоты / вода – и элюента В: 0.1% муравьиной кислоты и 85% ацетонитрила в воде. Градиентный режим: 0.0-3.0 мин: 60% В (разделение), 3.0-4.0 мин: 60 → 97% В (промывка и регенерация), 4.0-6.0 мин: 97% В, 6.0-6.1 мин: 97 → 60% В, 6.1-9.0 мин: 60% В. Скорость потока подвижной фазы составляла 0.4 мл/мин. Объем вводимой пробы – 2 мкл. Масс-спектрометрическое детектирование проводили при положительной ионизации. Оптимальные параметры: напряжение на капилляре 3.5 кВ, газ-осушитель – азот, температура 350 °С и скорость потока – 12 л/мин.

Элементный состав синтезированных соединений определен на CHNS-анализаторе Elemental Analyzer EURO EA.

Контроль над ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществлялся с помощью тонкослойной хроматографии на пластинах Merck KGaA TLC Silicagel 60 F<sub>254</sub>. Пятна обнаруживали при облучении УФ-светом. Разделение смесей соединений

осуществляли методом колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 0.006-0.2 мм (70-230 размер пор)).

Исследования противовирусной активности синтезированных целевых соединений проводились в отделении вирусологии и антивирусной терапии университета г. Йены (г. Йена, Германия) и в лаборатории экспериментальной вирусологии НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (г. Санкт-Петербург, Россия). Описания используемых вирусов, методов определения цитотоксичности, анализов ингибирования цитопатического эффекта и сокращения вирусной выработки представлены в статьях [106, 129]. Анализ индукции изоферментов цитохрома P450 проводился компанией Eurofins Panlabs, Inc. (г. Сейнт Чарльз, США). Проведение эксперимента описано в статье [128]. Изучение фармакокинетических параметров осуществлялось в центре доклинических и клинических исследований научно-образовательного центра РУДН (г. Москва, Россия). Описание выбора экспериментальных мышей, введения препарата, сбора и подготовки образцов, условий HPLC-MS и расчета фармакокинетических параметров изложено в статье [106].

### 3.1. Общая методика получения бензонитрилов **2**, **12a-ж** и **29**

Смесь соответствующего бензонитрила **1**, или **11a-ж**, или **28** (1.0 моль), 5-хлоро-1-пентина (1.5 моль), растертого  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5.0 моль), KI (0.01 моль) в *N*-метилпирролидоне перемешивали при 65 °С в течение 24 ч. В реакционную массу добавляли охлажденную воду и перемешивали в ледяной бане в течение 2-3 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из минимального количества соответствующего растворителя.

#### 3.1.1. 3,5-Диметил-4-(пент-4-ин-1-илокси)бензонитрил **2**

Осадок белого цвета, выход 74 %, т.пл. 60-63 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 213.2750  $[\text{M}]^+$  (35).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.91 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.7$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.23 (6H, с,  $(\text{CH}_3)_2\text{Ph}$ ), 2.35 (2H, т,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.85 (1H, с,  $\text{CHCSCH}_2$ ), 4.15 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.54-7.69 (2H, м, H3, H5) м.д.

Найдено (%): С, 78.83; Н, 7.07; N, 6.58.  $C_{14}H_{15}NO$ . Вычислено (%): С, 78.84; Н, 7.09; N, 6.57.

### 3.1.2. 4-(Пент-4-ин-1-илокси)бензонитрил 12а

Осадок белого цвета, выход 70 %, т.пл. 86-89 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 185.2218  $[M]^+$  (44).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.89 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.7$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.30 (2H, т,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.81 (1H, с,  $CHCCH_2$ ), 4.05 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 7.03 (2H, д,  $J = 8.8$ , H2, H6), 7.50 (2H, д,  $J = 8.8$ , H3, H5) м.д.

Найдено (%): С, 77.83; Н, 5.98; N, 7.58.  $C_{12}H_{11}NO$ . Вычислено (%): С, 77.81; Н, 5.99; N, 7.56.

### 3.1.3. 3-Метил-4-(пент-4-ин-1-илокси)бензонитрил 12б

Осадок белого цвета, выход 92 %, т.пл. 84-86 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 199.2484  $[M]^+$  (69).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.91 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.16 (3H, с,  $CH_3Ph$ ), 2.34 (2H, т,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.81 (1H, с,  $CHCCH_2$ ), 4.09 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 7.09 (1H, д,  $J = 8.3$ , H6), 7.55-7.65 (2H, м, H3, H5) м.д.

Найдено (%): С, 78.37; Н, 6.56; N, 7.05.  $C_{13}H_{13}NO$ . Вычислено (%): С, 78.36; Н, 6.58; N, 7.03.

### 3.1.4. 3-Метокси-4-(пент-4-ин-1-илокси)бензонитрил 12в

Осадок белого цвета, выход 93 %, т.пл. 103-106 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 215.2478  $[M]^+$  (61).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.92 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.36 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.77 (1H, с,  $CHCCH_2$ ), 3.81 (3H, с,  $CH_3O$ ), 4.21 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 6.91 (1H, д,  $J = 8.1$ , H3), 7.47 (1H, д,  $J = 2.0$ , H6), 7.63 (1H, дд,  $J = 2.0, 8.1$ , H4) м.д.

Найдено (%): С, 72.55; Н, 6.08; N, 6.52.  $C_{13}H_{13}NO_2$ . Вычислено (%): С, 72.54; Н, 6.09; N, 6.51.

### 3.1.5. 3-Нитро-4-(пент-4-ин-1-илокси)бензонитрил 12г

Осадок белого цвета, выход 91 %, т.пл. 118-121 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 230.2194  $[M]^+$  (55).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.91 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.32 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.79 (1H, с,  $\text{CHCCCH}_2$ ), 4.32 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.21 (1H, д,  $J = 8.3$ , H6), 8.15 (1H, дд,  $J = 1.5, 8.3$ , H5), 8.45 (1H, д,  $J = 1.5$ , H3) м.д.

Найдено (%): С, 60.61; Н, 4.36; N, 12.19.  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено (%): С, 62.60; Н, 4.38; N, 12.17.

### 3.1.6. 3-Фтор-4-(пент-4-ин-1-илокси)бензонитрил 12д

Осадок белого цвета, выход 98 %, т.пл. 68-73 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 203.2123  $[\text{M}]^+$  (55).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.90 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.35 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.77 (1H, с,  $\text{CHCCCH}_2$ ), 4.18 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.09 (1H, д,  $J = 8.3$ , H6), 7.75 (1H, дд,  $J = 1.5, 8.3$ , H5), 7.77 (1H, д,  $J = 1.5$ , H3) м.д.

Найдено (%): С, 70.91; Н, 4.97; N, 6.89.  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}$ . Вычислено (%): С, 70.93; Н, 4.96; N, 6.89.

### 3.1.7. 3-Трифторметил-4-(пент-4-ин-1-илокси)бензонитрил 12е

Осадок белого цвета, выход 99 %, т.пл. 78-80 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 253.2198  $[\text{M}]^+$  (56).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.91 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.34 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.77 (1H, с,  $\text{CHCCCH}_2$ ), 4.21 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.10 (1H, д,  $J = 8.3$ , H6), 7.63 (1H, дд,  $J = 1.5, 8.3$ , H5), 7.72 (1H, д,  $J = 1.5$ , H3) м.д.

Найдено (%): С, 61.67; Н, 3.97; N, 5.54.  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$ . Вычислено (%): С, 61.66; Н, 3.98; N, 5.53.

### 3.1.8. 3-Метокси-5-нитро-4-(пент-4-ин-1-илокси)бензонитрил 12ж

Осадок белого цвета, выход 56 %, т.пл. 105-107 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 260.2454  $[\text{M}]^+$  (46).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.93 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.36 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.77 (1H, с,  $\text{CHCCCH}_2$ ), 3.77 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.21 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.11 (1H, д,  $J = 8.3$ , H6), 7.64 (1H, дд,  $J = 1.5, 8.3$ , H5), 7.71 (1H, д,  $J = 1.5$ , H3) м.д.

Найдено (%): С, 60.01; Н, 4.66; N, 10.74.  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено (%): С, 60.00; Н, 4.65; N, 10.76.

### 3.1.9. 3-Метил-4-(пент-4-ин-1-илтио)бензонитрил 29

Осадок белого цвета, выход 69 %, т.пл. 36-39 °С (MeOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 215.3140  $[M]^+$  (67).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.94 (2H, кв,  $J = 7.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 2.25 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.30 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 2.77 (1H, с,  $\text{CHCSCH}_2$ ), 3.15 (2H, т,  $J = 7.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 7.46 (1H, д,  $J = 8.8$ , H6), 7.62 (1H, дд,  $J = 8.8$ ,  $J = 0.5$ , H5), 7.63 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 72.54; Н, 6.06; N, 6.53.  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NS}$ . Вычислено (%): С, 72.52; Н, 6.09; N, 6.51.

## 3.2. Общая методика получения соединений 3, 13а-ж, 24, 30, 35, 44-1, 56, 57, 62

Смесь бензонитрила 2, или 12а-ж, или 29, или 11б, или 43, или 55, или 53б, или 61 (1.0 моль), гидрохлорида гидроксиламина (5.0 моль), растертого  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5.0 моль) в абсолютном этаноле перемешивали при кипении в течение 24 ч. Горячую реакцию массу отфильтровывали, а оставшийся осадок промывали горячим ацетоном. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме. Остаток затирали с водой, отфильтровывали и перекристаллизовывали из соответствующего растворителя или смеси растворителей. Для соединения 57, остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент – гексан:ацетон 2:1  $\rightarrow$  1:2). Собранные фракции концентрировали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из этанола.

### 3.2.1. N'-Гидрокси-3,5-диметил-4-(пент-4-ин-1-илокси)бензимидамид 3

Осадок белого цвета, выход 81 %, т.пл. 103-105 °С (EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 246.3049  $[M]^+$  (36).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.96 (2H, дт,  $J = 6.5$ , 7.5,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.29 (6H, с,  $(\text{CH}_3)_2\text{Ph}$ ), 2.46 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.77 (1H, с,  $\text{CHCSCH}_2$ ), 4.21 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.96 (1H, с, NOH), 5.08 (2H, уш.с,  $\text{NH}_2$ ), 7.33 (2H, м, H3, H5) м.д.

Найдено (%): С, 68.31; Н, 7.36; N, 11.44.  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено (%): С, 68.27; Н, 7.37; N, 11.37.

### 3.2.2. N'-Гидрокси-4-(пент-4-ин-1-илокси)бензимидамид 13а

Осадок белого цвета, выход 79 %, т.пл. 93-94 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 218.2518  $[M]^+$  (45).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.94 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.46 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.77 (1H, с,  $\text{CHCSCH}_2$ ), 4.16 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.95 (1H, с, NOH), 5.06 (2H, уш.с,  $\text{NH}_2$ ), 7.30 (2H, д,  $J = 8.8$ , H2, H6), 7.57 (2H, д,  $J = 8.8$ , H3, H5) м.д.

Найдено (%): C, 66.01; H, 6.46; N, 12.88.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено (%): C, 66.04; H, 6.47; N, 12.84.

### 3.2.3. *N'*-Гидрокси-3-метил-4-(пент-4-ин-1-илокси)бензимидамид 13б

Осадок белого цвета, выход 32 %, т.пл. 110 °С (с разлож.) (гексан/этилацетат).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 232.2783  $[\text{M}]^+$  (65).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.05 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.20 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.46 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.86 (1H, с,  $\text{CHCSCH}_2$ ), 4.18 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.94 (1H, уш.с, NOH), 6.81 (2H, м,  $\text{NH}_2$ ), 7.39 (1H, д,  $J = 8.3$ , H6), 7.49 (1H, д,  $J = 8.3$ , H5), 7.67 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): C, 67.21; H, 6.96; N, 12.08.  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено (%): C, 67.22; H, 6.94; N, 12.06.

### 3.2.4. *N'*-Гидрокси-3-метокси-4-(пент-4-ин-1-илокси)бензимидамид 13в

Осадок белого цвета, выход 67 %, т.пл. 82 °С (с разлож.) (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 248.2777  $[\text{M}]^+$  (66).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.96 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.46 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.77 (1H, с,  $\text{CHCSCH}_2$ ), 3.80 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.20 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.98 (1H, уш.с, NOH), 6.87 (2H, м,  $\text{NH}_2$ ), 7.87 (1H, д,  $J = 8.3$ , H6), 7.29 (1H, дд,  $J = 1.5, 8.3$ , H5), 7.40 (1H, д,  $J = 1.5$ , H3) м.д.

Найдено (%): C, 62.81; H, 6.53; N, 11.23.  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено (%): C, 62.89; H, 6.50; N, 11.28.

### 3.2.5. *N'*-Гидрокси-3-нитро-4-(пент-4-ин-1-илокси)бензимидамид 13г

Осадок белого цвета, выход 71 %, т.пл. 100-102 °С (гексан/этилацетат).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 263.2493  $[\text{M}]^+$  (61).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.98 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.46 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.77 (1H, с,  $\text{CHCSCH}_2$ ), 4.30 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.98 (1H, с,



NOH), 5.09 (2H, уш.с, NH<sub>2</sub>), 7.20 (1H, д,  $J = 8.3$ , H6), 7.84 (1H, дд,  $J = 1.5, 8.3$ , H5), 8.61 (1H, д,  $J = 1.5$ , H3) м.д.

Найдено (%): C, 54.76; H, 4.99; N, 15.95. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): C, 54.75; H, 4.98; N, 15.96.

### 3.2.6. N'-Гидрокси-3-фтор-4-(пент-4-ин-1-илокси)бензимидамид 13д

Осадок белого цвета, выход 86 %, т.пл. 93-97 °С (EtOH/H<sub>2</sub>O).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 236.2422 [M]<sup>+</sup> (42).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  1.97 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.46 (2H, т,  $J = 7.5$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.77 (1H, с, СНССН<sub>2</sub>), 4.19 (2H, т,  $J = 6.5$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.99 (1H, с, NOH), 5.05 (2H, уш.с, NH<sub>2</sub>), 6.92 (1H, д,  $J = 8.3$ , H6), 7.45 (1H, дд,  $J = 1.5, 8.3$ , H5), 7.52 (1H, д,  $J = 1.5$ , H3) м.д.

Найдено (%): C, 61.05; H, 5.50; N, 11.90. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено (%): C, 61.01; H, 5.55; N, 11.86.

### 3.2.7. N'-Гидрокси-3-трифторметил-4-(пент-4-ин-1-илокси)бензимидамид 13е

Осадок белого цвета, выход 44 %, т.пл. 118-121 °С (гексан/этилацетат).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 286.2497 [M]<sup>+</sup> (41).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  1.95 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.46 (2H, т,  $J = 7.5$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.77 (1H, с, СНССН<sub>2</sub>), 4.21 (2H, т,  $J = 6.5$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.93 (1H, с, NOH), 5.07 (2H, уш.с, NH<sub>2</sub>), 7.10 (1H, д,  $J = 8.3$ , H6), 7.52 (1H, дд,  $J = 1.5, 8.3$ , H5), 7.61 (1H, д,  $J = 1.5$ , H3) м.д.

Найдено (%): C, 54.50; H, 4.59; N, 9.75. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено (%): C, 54.55; H, 4.58; N, 9.79.

### 3.2.8. N'-Гидрокси-3-метокси-5-нитро-4-(пент-4-ин-1-илокси)бензимидамид 13ж

Осадок белого цвета, выход 67 %, т.пл. 128-130 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 293.2753 [M]<sup>+</sup> (37).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  1.98 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.47 (2H, т,  $J = 7.5$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.77 (1H, с, СНССН<sub>2</sub>), 3.78 (3H, с, CH<sub>3</sub>O), 4.29 (2H, т,  $J = 6.5$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.95 (1H, с, NOH), 5.08 (2H, уш.с, NH<sub>2</sub>), 7.03 (1H, д,  $J = 8.1$ , H2), 7.41 (1H, д,  $J = 2.0$ , H6) м.д.

Найдено (%): С, 53.30; Н, 5.19; N, 14.35.  $C_{13}H_{15}N_3O_5$ . Вычислено (%): С, 53.24; Н, 5.16; N, 14.33.

### 3.2.9. *N'*-Гидрокси-6-(пент-4-ин-1-илокси)никотинимидамид 24

Осадок белого цвета, выход 38 %, т.пл. 138-140 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 219.2398  $[M]^+$  (48).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.84 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.6$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.30 (2H, т,  $J = 7.6$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.78 (1H, с,  $CHCCH_2$ ), 4.29 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 4.98 (1H, с, NOH), 5.06 (2H, уш.с,  $NH_2$ ), 6.76 (1H, д,  $J = 7.8$ , H3), 7.95 (1H, дд,  $J = 1.5, 7.8$ , H4), 8.45 (д, 1H,  $J = 1.5$ , H6) м.д.

Найдено (%): С, 60.27; Н, 5.96; N, 19.19.  $C_{11}H_{13}N_3O_2$ . Вычислено (%): С, 60.26; Н, 5.98; N, 19.17.

### 3.2.10. *N'*-Гидрокси-3-метил-4-(пент-4-ин-1-илтио)бензимидамид 30

Осадок светло-желтого цвета, выход 92 %, т.пл. 64-68 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 248.3439  $[M]^+$  (54).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.86 (2H, кв,  $J = 7.3$ ,  $CH_2CH_2CH_2S$ ), 2.37 (2H, т,  $J = 7.3$ ,  $CH_2CH_2CH_2S$ ), 2.42 (3H, с,  $CH_3$ ), 2.77 (1H, с,  $CHCCH_2$ ), 3.25 (2H, т,  $J = 7.3$ ,  $CH_2CH_2CH_2S$ ), 4.96 (1H, с, NOH), 5.05 (2H, уш.с,  $NH_2$ ), 7.13 (1H, д,  $J = 8.78$ , H6), 7.29 (1H, дд,  $J = 8.4, J = 0.5$ , H5), 7.33 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 62.85; Н, 6.46; N, 11.29.  $C_{13}H_{16}N_2OS$ . Вычислено (%): С, 62.87; Н, 6.49; N, 11.28.

### 3.2.11. *N'*,4-Дигидрокси-3-метилбензимидамид 35

Осадок светло-бежевого цвета, выход 35 %, т.пл. 70-71 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 166.1772  $[M]^+$  (100).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.30 (3H, с,  $CH_3Ph$ ), 4.99 (1H, с, NOH), 5.09 (2H, уш.с,  $NH_2$ ), 6.83 (1H, д,  $J = 7.5$ , H6), 7.34 (1H, д,  $J = 7.5$ , H5), 7.51 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 57.80; Н, 6.08; N, 18.85.  $C_8H_{10}N_2O_2$ . Вычислено (%): С, 57.82; Н, 6.07; N, 16.86.

### 3.2.12. 4-(*Вос*-амино)-*N'*-гидрокси-3-метилбензимидамид 44-1

Осадок белого цвета, выход 58 %, т.пл. 74-77 °С (с разлож.) (ИПС).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 265.3083  $[M]^+$  (83).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.43 (9H, с, *m*-Bu), 2.22 (3H, с, CH<sub>3</sub>Ph), 4.94 (1H, с, NOH), 5.03 (2H, уш.с, NH<sub>2</sub>), 6.81 (1H, л,  $J = 7.5$ , H6), 7.24 (1H, л,  $J = 7.5$ , H5), 7.33 (1H, с, H3) м.д.  
Найдено (%): С, 58.80; Н, 7.31; N, 15.75. C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено (%): С, 58.85; Н, 7.22; N, 15.84.

**3.2.13. 5-(4-(4-(*N'*-Гидроксикарбамимидоил)-2-метилфенил)пиперазин-1-ил)-*N,N*-диметилизоксазол-3-карбоксамид 56**

Осадок белого цвета, выход 62 %, т.пл. 203-206 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 372.4216 [M]<sup>+</sup> (67).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.22 (3H, с, CH<sub>3</sub>Ph), 2.73 (6H, с, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.24 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.21 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.94 (1H, с, NOH), 5.01 (2H, уш.с, NH<sub>2</sub>), 5.80 (1H, с, изоксазол), 6.46 (1H, д,  $J = 8.0$ , H6), 7.26 (1H, д,  $J = 8.0$ , H5), 7.27 (1H, с, H3) м.д.  
Найдено (%): С, 58.00; Н, 6.53; N, 22.55. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено (%): С, 58.05; Н, 6.50; N, 22.57.

**3.2.14. *N'*-Гидрокси-3-метил-4-(4-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензимидамид 57**

Осадок белого цвета, выход 47 %, т.пл. 169-171 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 329.3968 [M]<sup>+</sup> (54).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.22 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 2.30 (3H, с, CH<sub>3</sub>Ph), 2.73 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.07 (4H, м, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.12 (2H, уш.с, NCH<sub>2</sub>), 4.96 (1H, с, NOH), 5.01 (2H, уш.с, NH<sub>2</sub>), 6.30 (1H, с, изоксазол), 6.46 (1H, д,  $J = 9.0$ , H6), 7.26 (1H, д,  $J = 9.0$ , H5), 7.27 (1H, с, H3) м.д.  
Найдено (%): С, 62.00; Н, 7.01; N, 21.29. C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено (%): С, 61.99; Н, 7.04; N, 21.26.

**3.2.15. 4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-*N'*-гидрокси-3-метилбензимидамид 62**

Осадок белого цвета, выход 50 %, т.пл. 230-235 °С (MeOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 276.3342 [M]<sup>+</sup> (61).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.93 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 2.22 (3H, с, CH<sub>3</sub>Ph), 3.29 (4H, уш.с, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.63 (4H, уш.с, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.96 (1H, с, NOH), 5.03 (2H, уш.с, NH<sub>2</sub>), 6.46 (1H, д,  $J = 7.9$ , H6), 7.26 (1H, д,  $J = 7.9$ , H5), 7.27 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 60.80; Н, 7.31; N, 20.24.  $C_{14}H_{20}N_4O_2$ . Вычислено (%): С, 60.85; Н, 7.30; N, 20.28.

### 3.3. Общая методика получения оксадиазолов 4, 14а-ж, 25, 31, 34, 36, 45, 58а,б, 63

К нагретому до 80-90 °С раствору 3, или 13а-ж, или 24, или 30, или 33, или 35, или 44, или 56, или 57, или 62 (1.0 ммоль) в пиридине осторожно добавляли по каплям трифторуксусный ангидрид (2.0 ммоль), перемешивали при той же температуре в течение 1-1.5 ч и выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические фазы промывали водой (3х), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с водой или гексаном (в случае 36 и 63) и оставляли в холодильнике на 2-4 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из соответствующего растворителя или смеси растворителей. Для соединений 14д и 25, остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент – гексан:этилацетат 2:1). Собранные фракции концентрировали в вакууме.

#### 3.3.1. 3-(3,5-Диметил-4-(пент-4-ин-1-илокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 4

Осадок белого цвета, выход 61 %, т.пл. 42-44 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 324.2977  $[M]^+$  (49).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.98 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.19 (6H, с,  $(CH_3)_2Ph$ ), 2.46 (2H, т,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.77 (1H, с,  $CHCCH_2$ ), 4.20 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 7.33 (2H, м, H3, H5) м.д.

Найдено (%): С, 59.29; Н, 4.60; N, 8.60.  $C_{16}H_{15}F_3N_2O_2$ . Вычислено (%): С, 59.26; Н, 4.66; N, 8.64.

#### 3.3.2. 3-(4-(Пент-4-ин-1-илокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 14а

Осадок белого цвета, выход 94 %, т.пл. 43-45 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 296.2445  $[M]^+$  (46).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.97 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.47 (2H, т,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.77 (1H, с,  $\text{CHCSCH}_2$ ), 4.18 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.27 (2H, д,  $J = 8.8$ , H2, H6), 7.86 (2H, д,  $J = 8.8$ , H3, H5) м.д.

Найдено (%): C, 56.79; H, 3.78; N, 9.40.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено (%): C, 56.76; H, 3.74; N, 9.46.

### 3.3.3. 3-(3-Метил-4-(пент-4-ин-1-илокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 14б

Масло бесцветное, выход 96 %.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 310.2711  $[\text{M}]^+$  (54).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.98 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.17 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.46 (2H, т,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.77 (1H, с,  $\text{CHCSCH}_2$ ), 4.19 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.08 (1H, д,  $J = 8.3$ , H6), 7.62-7.69 (2H, м, H3, H5) м.д.

Найдено (%): C, 58.05; H, 4.20; N, 9.05.  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено (%): C, 58.07; H, 4.22; N, 9.03.

### 3.3.4. 3-(3-Метокси-4-(пент-4-ин-1-илокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 14в

Осадок белого цвета, выход 78 %, т.пл. 67-71 °C (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 326.2705  $[\text{M}]^+$  (64).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.98 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.44 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.77 (1H, с,  $\text{CHCSCH}_2$ ), 3.84 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.19 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.03 (1H, д,  $J = 8.3$ , H6), 7.41 (1H, дд,  $J = 1.5, 8.3$ , H5), 7.52 (1H, д,  $J = 1.5$ , H3) м.д.

Найдено (%): C, 55.25; H, 4.08; N, 8.55.  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено (%): C, 55.22; H, 4.02; N, 8.59.

### 3.3.5. 3-(3-Нитро-4-(пент-4-ин-1-илокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 14г

Осадок белого цвета, выход 83 %, т.пл. 82-84 °C (гексан/этилацетат).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 341.2421  $[\text{M}]^+$  (69).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.99 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.35 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.81 (1H, с,  $\text{CHCCCH}_2$ ), 4.26 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.51 (1H, д,  $J = 8.3$ , Н6), 8.28 (1H, дд,  $J = 1.5, 8.3$ , Н5), 8.50 (1H, д,  $J = 1.5$ , Н3) м.д.

Найдено (%): С, 49.29; Н, 2.93; N, 12.33.  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено (%): С, 49.28; Н, 2.95; N, 12.31.

### 3.3.6. 3-(3-Фтор-4-(пент-4-ин-1-илокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 14д

Масло бесцветное, выход 91 %.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 314.2350  $[\text{M}]^+$  (72).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.97 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.47 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.77 (1H, с,  $\text{CHCCCH}_2$ ), 4.22 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.17 (1H, д,  $J = 8.3$ , Н6), 7.61 (1H, дд,  $J = 1.5, 8.3$ , Н5), 7.74 (1H, д,  $J = 1.5$ , Н3) м.д.

Найдено (%): С, 51.55; Н, 3.27; N, 8.86.  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено (%): С, 51.51; Н, 3.21; N, 8.91.

### 3.3.7. 3-(3-Трифторметил-4-(пент-4-ин-1-илокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 14е

Осадок белого цвета, выход 79 %, т.пл. 37-40 °С (EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 364.2425  $[\text{M}]^+$  (42).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.98 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.44 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.77 (1H, с,  $\text{CHCCCH}_2$ ), 4.23 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.28 (1H, д,  $J = 8.3$ , Н6), 7.70 (1H, дд,  $J = 1.5, 8.3$ , Н5), 7.89 (1H, д,  $J = 1.5$ , Н3) м.д.

Найдено (%): С, 49.45; Н, 2.79; N, 7.66.  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено (%): С, 49.46; Н, 2.77; N, 7.69.

### 3.3.8. 3-(3-Метокси-5-нитро-4-(пент-4-ин-1-илокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 14ж

Осадок белого цвета, выход 83 %, т.пл. 70-75 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 371.2681  $[\text{M}]^+$  (47).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.98 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.44 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.77 (1H, с,  $\text{CHCCCH}_2$ ), 3.84 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.19 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.03 (1H, д,  $J = 8.1$ , Н3), 7.41 (1H, д,  $J = 2.0$ , Н5) м.д.

Найдено (%): С, 48.45; Н, 3.20; N, 11.36.  $C_{15}H_{12}F_3N_3O_5$ . Вычислено (%): С, 48.53; Н, 3.26; N, 11.32.

### 3.3.9. 3-(6-(Пент-4-ин-1-илокси)пиридин-3-ил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 25

Масло бесцветное, выход 66 %.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 297.2326  $[M]^+$  (51).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.93 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.6$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.33 (2H, т,  $J = 7.6$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.80 (1H, с,  $CHCCH_2$ ), 4.42 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 7.03 (1H, д,  $J = 7.8$ , Н3), 8.28 (1H, дд,  $J = 1.5, 7.8$ , Н4), 8.82 (1H, д,  $J = 1.5$ , Н6) м.д.

Найдено (%): С, 52.55; Н, 3.37; N, 14.15.  $C_{13}H_{10}F_3N_3O_2$ . Вычислено (%): С, 52.53; Н, 3.39; N, 14.14.

### 3.3.10. 3-(3-Метил-4-(пент-4-ин-1-илтио)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 31

Осадок белого цвета, выход 54 %, т.пл. 49-52 °С (ИПС).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 294.2717  $[M]^+$  (76).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.86 (2H, кв,  $J = 7.2$ ,  $CH_2CH_2CH_2S$ ), 2.21 (3H, с,  $CH_3$ ), 2.37 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $CH_2CH_2CH_2S$ ), 2.77 (1H, с,  $CHCCH_2$ ), 3.25 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $CH_2CH_2CH_2S$ ), 7.47 (1H, д,  $J = 7.5$ , Н6), 7.59 (1H, д,  $J = 7.5$ , Н5), 7.64 (1H, с, Н3) м.д.

Найдено (%): С, 61.20; Н, 4.46; N, 9.54.  $C_{15}H_{13}F_3N_2O$ . Вычислено (%): С, 61.22; Н, 4.45; N, 9.52.

### 3.3.11. 3-(3-Метил-4-((3-(3-*N,N*-диметилкарбамоил-изоксазол-5-ил)тио)пропил)-фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 34

Осадок светло-бежевого цвета, выход 57 %, т.пл. 95.5-97 °С (гексан).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 440.4394  $[M]^+$  (84).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.05 (2H, кв,  $J = 7.2$ ,  $CH_2CH_2CH_2S$ ), 2.34 (3H, с,  $CH_3Ph$ ), 2.99 (3H, с,  $NCH_3$ ), 3.05 (3H, с,  $NCH_3$ ), 3.02 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $CH_2CH_2CH_2S$ ), 3.15 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $CH_2CH_2CH_2S$ ), 6.52 (1H, с, изоксазол), 7.47 (1H, с,  $J = 7.5$ , Н6), 7.85 (1H, д,  $J = 7.5$ , Н5), 7.87 (1H, с, Н3) м.д.

Найдено (%): С, 51.80; Н, 4.34; N, 12.73.  $C_{19}H_{19}F_3N_4O_3S$ . Вычислено (%): С, 51.81; Н, 4.35; N, 12.72.

**3.3.12. 2-Метил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенол 36**

Осадок белого цвета, выход 43 %, т.пл. 64-65 °С (гексан).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 244.1700  $[\text{M}]^+$  (64).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.19 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 7.05 (1H, д,  $J = 7.5$ , H6), 7.62 (1H, д,  $J = 7.5$ , H5), 7.99 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 49.20; Н, 2.90; N, 11.45.  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено (%): С, 49.19; Н, 2.89; N, 11.47.

**3.3.13. 3-(3-Метил-4-*N*-Вос-фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 45**

Осадок белого цвета, выход 48 %, т.пл. 104-106 °С (ИПС).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 343.3010  $[\text{M}]^+$  (58).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.43 (9H, с, *m*-Bu), 2.16 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 7.53 (1H, д,  $J = 7.5$ , H6), 7.62 (1H, д,  $J = 7.5$ , H5), 7.65 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 52.50; Н, 4.85; N, 12.35.  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено (%): С, 52.48; Н, 4.70; N, 12.24.

**3.3.14. *N,N*-Диметил-5-(4-(2-метил-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-фенил)пиперазин-1-ил)изоксазол-3-карбоксамид 58а**

Осадок белого цвета, выход 59 %, т.пл. 171-176 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 450.4143  $[\text{M}]^+$  (53).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.39 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.98 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3.04-3.11 (7H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{NCH}_3$ ), 3.52 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 5.54 (1H, с, изоксазол), 7.23 (1H, д,  $J = 8.0$ , H6), 7.86 (1H, д,  $J = 8.0$ , H5), 7.87 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 53.30; Н, 4.75; N, 18.65.  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ . Вычислено (%): С, 53.33; Н, 4.70; N, 18.66.

**3.3.15. 3-(3-Метил-4-(4-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)-5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол 58б**

Осадок белого цвета, выход 31 %, т.пл. 94-97 °С ( $\text{CCl}_4$ ).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 407.3896  $[\text{M}]^+$  (48).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.28 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 2.34 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 3.14 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.52 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 4.37 (2H, уш.с,  $\text{NCH}_2$ ), 6.55 (1H, с, изоксазол), 7.21 (1H, д,  $J = 9.0$ , H6), 7.86 (1H, д,  $J = 9.0$ , H5), 7.87 (1H, с, H3) м.д.



Найдено (%): С, 56.08; Н, 4.99; N, 17.15.  $C_{19}H_{20}F_3N_5O_2$ . Вычислено (%): С, 56.02; Н, 4.95; N, 17.19.

### 3.3.16. 1-(4-(2-Метил-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)этанон **63**

Осадок белого цвета, выход 62 %, т.пл. 65-71 °С (гексан).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 354.3270  $[M]^+$  (59).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.93 (3H, с,  $CH_3$ ), 2.21 (3H, с,  $CH_3Ph$ ), 3.30 (4H, уш.с,  $N(CH_2)_2$ ), 3.63 (4H, уш.с,  $N(CH_2)_2$ ), 7.00 (1H, д,  $J = 7.9$ , H6), 7.43 (1H, д,  $J = 7.9$ , H5), 7.56 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 54.28; Н, 4.89; N, 15.85.  $C_{16}H_{17}F_3N_4O_2$ . Вычислено (%): С, 54.24; Н, 4.84; N, 15.81.

## 3.4. Общая методика получения оксадиазолов **6а,б, 15а-ж, 26, 32а, 38а, 48а и 67**

К раствору сложного эфира 2-хлор-2-(гидроксиимино)уксусной кислоты **5а** или **5б** (3.0 ммоль) в ДМФА добавляли по каплям раствор **4**, или **14а-ж**, или **25**, или **31**, или **37**, или **47**, или **66** (1.0 ммоль), в ДМФА в течение 20-30 мин и перемешивали в течение 40-50 мин при комнатной температуре. К нагретой до 80-90 °С реакционной массе добавляли по каплям раствор триэтиламина (3.0 ммоль) в ДМФА в течение 1 ч. Смесь выдерживали в течение 1-2 ч при той же температуре и в течение 12 ч – при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические фазы промывали водой (3х), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с водой и оставляли в холодильнике на 2-4 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из соответствующего растворителя. Для соединения **26**, остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент –  $CHCl_3$ ). Собранные фракции концентрировали в вакууме. Остаток растирали с гексаном и перекристаллизовывали из него же.

### 3.4.1. 3-(3,5-Диметил-4-(3-(3-карбметокси-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол **6а**

Осадок белого цвета, выход 46 %, т.пл. 76-78 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 425.3585  $[M]^+$  (45).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.18 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.7$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.30 (6H, с,  $(\text{CH}_3)_2\text{Ph}$ ), 3.11 (2H, т,  $J = 7.7$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.84 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.89 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 6.80 (1H, с, изоксазол), 7.75 (2H, с, Н3, Н5) м.д.

Найдено (%): С, 53.60; Н, 4.37; N, 9.95.  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено (%): С, 53.65; Н, 4.27; N, 9.88.

### 3.4.2. 3-(3,5-Диметил-4-(3-(3-карбэтокси-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 6б

Осадок белого цвета, выход 45 %, т.пл. 74-76 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 439.3851  $[M]^+$  (59).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.31 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.18 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.7$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.30 (6H, с,  $(\text{CH}_3)_2\text{Ph}$ ), 3.11 (2H, т,  $J = 7.7$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.86 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.35 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.81 (1H, с, изоксазол), 7.75 (2H, с, Н3, Н5) м.д.

Найдено (%): С, 54.69; Н, 4.57; N, 9.55.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено (%): С, 54.67; Н, 4.59; N, 9.56.

### 3.4.3. 3-(4-(3-(3-Карбэтокси-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 15а

Осадок белого цвета, выход 58 %, т.пл. 71-75 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 411.3319  $[M]^+$  (53).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.31 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.16 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.00 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.14 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.35 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.76 (1H, с, изоксазол), 7.15 (2H, д,  $J = 8.8$ , Н2, Н6), 8.00 (2H, д,  $J = 8.8$ , Н3, Н5) м.д.

Найдено (%): С, 52.59; Н, 3.97; N, 10.25.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено (%): С, 52.56; Н, 3.92; N, 10.22.

### 3.4.4. 3-(3-Метил-4-(3-(3-карбэтокси-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 15б

Осадок белого цвета, выход 91 %, т.пл. 66-68 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 425.3585  $[M]^+$  (47).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.27 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.15-2.25 (5H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 3.02 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.18 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.35 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.78 (1H, с, изоксазол), 7.18 (1H, д,  $J = 8.3$ , H6), 7.80-7.90 (2H, м, H3, H5) м.д.

Найдено (%): C, 53.66; H, 4.25; N, 9.89.  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено (%): C, 53.65; H, 4.27; N, 9.88.

### 3.4.5. 3-(3-Метокси-4-(3-(3-карбэтокси-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 15в

Осадок белого цвета, выход 64 %, т.пл. 75-77 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 441.3579  $[\text{M}]^+$  (45).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.31 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.18 (2H, дт,  $J = 6.5$ , 7.5,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.02 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.86 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.13 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.35 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.78 (1H, с, изоксазол), 7.18 (1H, д,  $J = 8.1$ , H3), 7.51 (1H, д,  $J = 2.0$ , H6), 7.65 (1H, дд,  $J = 2.0$ , 8.1, H4) м.д.

Найдено (%): C, 51.66; H, 4.15; N, 9.59.  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$ . Вычислено (%): C, 51.70; H, 4.11; N, 9.52.

### 3.4.6. 3-(3-Нитро-4-(3-(3-карбэтокси-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 15г

Осадок белого цвета, выход 60 %, т.пл. 98-100 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 456.0893  $[\text{M}]^+$  (41).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.31 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.25 (2H, дт,  $J = 6.5$ , 7.5,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.02 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.35 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.42 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.75 (1H, с, изоксазол), 7.52 (1H, д,  $J = 8.3$ , H6), 8.26 (1H, дд,  $J = 1.5$ , 8.3, H5), 8.50 (1H, д,  $J = 1.5$ , H3) м.д.

Найдено (%): C, 47.39; H, 3.30; N, 12.30.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7$ . Вычислено (%): C, 47.38; H, 3.31; N, 12.28.

### 3.4.7. 3-(3-Фтор-4-(3-(3-карбэтокси-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 15д

Осадок белого цвета, выход 57 %, т.пл. 68-75 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 429.3224  $[\text{M}]^+$  (41).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.27 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.20 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.01 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.24 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.36 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.78 (1H, с, изоксазол), 7.45 (1H, т,  $J = 8.6$ , Н3), 7.79-7.91 (2H, м, Н4, Н6) м.д.

Найдено (%): С, 50.39; Н, 3.50; N, 9.73.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено (%): С, 50.36; Н, 3.52; N, 9.79.

#### **3.4.8. 3-(3-Трифторметил-4-(3-(3-карбэтокси-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 15е**

Осадок белого цвета, выход 99 %, т.пл. 76-78 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 479.3299  $[\text{M}]^+$  (46).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.31 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.17 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.01 (2H, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.25-4.40 (4H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.75 (1H, с, изоксазол), 7.51 (1H, д,  $J = 8.0$ , Н6), 8.20 (1H, с, Н3), 8.32 (1H, д,  $J = 8.0$ , Н5) м.д.

Найдено (%): С, 47.69; Н, 3.10; N, 8.73.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено (%): С, 47.61; Н, 3.15; N, 8.77.

#### **3.4.9. 3-(3-Метокси-5-нитро-4-(3-(3-карбэтокси-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 15ж**

Осадок белого цвета, выход 100 %, т.пл. 48-50 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 486.3555  $[\text{M}]^+$  (53).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.32 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.13 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.01 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.01 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.24 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.36 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.74 (1H, с, изоксазол), 7.86 (1H, д,  $J = 2.0$ , Н3), 8.08 (1H, д,  $J = 2.0$ , Н5) м.д.

Найдено (%): С, 46.99; Н, 3.56; N, 11.50.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_8$ . Вычислено (%): С, 46.92; Н, 3.52; N, 11.52.

#### **3.4.10. 3-(4-(3-(3-Карбэтокси-изоксазол-5-ил)пропокси)пиридин-3-ил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 26**

Осадок белого цвета, выход 10 %, т.пл. 45-48 °С (гексан).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 412.3200  $[\text{M}]^+$  (62).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.28 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.18 (2H, дт,  $J = 6.5$ , 7.6,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.00 (2H, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.28 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.45 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.75 (1H, с, изоксазол), 7.01 (1H, д,  $J = 7.8$ , H3), 8.29 (1H, дд,  $J = 1.5$ , 7.8, H4), 8.80 (д, 1H,  $J = 1.5$ , H6) м.д.

Найдено (%): С, 49.53; Н, 3.69; N, 13.57.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ . Вычислено (%): С, 49.52; Н, 3.67; N, 13.59.

#### 3.4.11. 3-(3-Метил-4-((3-(3-карбэтокси-изоксазол-5-ил)тио)пропил)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 32a

Осадок белого цвета, выход 40 %, т.пл. 97-103 °С (MeOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 441.4241  $[\text{M}]^+$  (65).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.27 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.05 (2H, кв,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 2.31 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 3.01 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.11 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 4.32 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.74 (1H, с, изоксазол), 7.47 (1H, д,  $J = 7.5$ , H6), 7.84 (2H, d,  $J = 8.5$ , H3, H5) м.д.

Найдено (%): С, 51.72; Н, 4.10; N, 9.50.  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено (%): С, 51.70; Н, 4.11; N, 9.52.

#### 3.4.12. Этиловый эфир 5-(3-(2-метил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенокси)-3-оксопропил)изоксазол-3-карбоновой кислоты 38a

Осадок белого цвета, выход 34 %, т.пл. 95-96 °С (гексан).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 439.3420  $[\text{M}]^+$  (41).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.32 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.20 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 3.20-3.27 (4H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 4.37 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.79 (1H, с, изоксазол), 7.33 (1H, д,  $J = 8.4$ , H6), 7.94 (1H, д,  $J = 8.4$ , H5), 8.01 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 51.92; Н, 3.75; N, 9.50.  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$ . Вычислено (%): С, 51.94; Н, 3.67; N, 9.56.

#### 3.4.13. Этиловый эфир 5-(3-((2-метил-4-(5-трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)амино)-3-оксопропил)изоксазол-3-карбоновой кислоты 48a

Осадок белого цвета, выход 78 %, т.пл. 166-168 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 438.3573  $[\text{M}]^+$  (56).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.31 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.31 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.89 (2H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.17 (2H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 4.36 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.70 (1H, с, изоксазол), 7.79 (1H, д,  $J = 8.8$ , H6), 7.87 (1H, дд,  $J = 1.8, 8.8$ , H5), 7.91 (1H, с, H3), 9.53 (1H, уш.с, NH) м.д.

Найдено (%): С, 52.15; Н, 3.95; N, 12.65.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ . Вычислено (%): С, 52.06; Н, 3.91; N, 12.78.

#### **3.4.14. Метилловый эфир 5-(4-(2-метил-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты 67**

Осадок белого цвета, выход 53 %, т.пл. 113-118 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 451.3991  $[\text{M}]^+$  (72).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.31 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.64 (4H, уш.с,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.97 (4H, уш.с,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.87 (2H, с,  $\text{PhCH}_2\text{N}$ ), 3.90 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 6.87 (1H, с, изоксазол), 7.17 (1H, д,  $J = 8.4$ , H6), 7.83 (1H, д,  $J = 8.4$ , H5), 7.84 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 52.15; Н, 4.11; N, 16.05.  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ . Вычислено (%): С, 52.18; Н, 4.15; N, 16.01.

#### **3.5. Методика получения 3-(3,5-диметил-4-(3-(3-карбизопропокси-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазола 7**

1) Раствор **66** (1.0 ммоль) и LiOH (1.6 ммоль) в смеси этанол-вода (1:1) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Оставшийся водный раствор подкисляли добавлением 6 М соляной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали большим количеством воды. Полученную кислоту использовали без дополнительной очистки.

2) Раствор полученной ранее кислоты и одной-двух капель  $\text{H}_2\text{SO}_4$  в изопропанолу перемешивали при кипении в течение 4 ч. После завершения реакции (контролировалась по ТСХ) реакционную смесь концентрировали в вакууме. Осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Осадок белого цвета, выход 78 %, т.пл. 69-74 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 453.4117  $[\text{M}]^+$  (54).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.42 (6H, д,  $J = 7.0$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.18 (2H, дт,  $J = 6.5$ , 7.5,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.30 (6H, с,  $(\text{CH}_3)_2\text{Ph}$ ), 3.11 (2H, т,  $J = 7.7$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.84 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.87 (1H, септ,  $J = 7.0$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 6.80 (1H, с, изоксазол), 7.75 (2H, с Н3, Н5) м.д.

Найдено (%): С, 55.69; Н, 4.80; N, 9.30.  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено (%): С, 55.63; Н, 4.89; N, 9.27.

### 3.6. Методика получения 3-(3,5-диметил-4-(3-(3-карбамоил-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазола 8а

Раствор **6б** (1.0 ммоль) и  $\text{NH}_3/\text{EtOH}$  перемешивали при кипении в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Осадок белого цвета, выход 64 %, т.пл. 147-152 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 410.3473  $[\text{M}]^+$  (67).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.23 (2H, дт,  $J = 6.5$ , 7.7,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.30 (6H, с,  $(\text{CH}_3)_2\text{Ph}$ ), 3.12 (2H, т,  $J = 7.7$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.80 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.62 (1H, с, изоксазол), 7.75 (3H, м, Н3, Н5, NH), 8.07 (1H, уш.с, NH) м.д.

Найдено (%): С, 52.72; Н, 4.15; N, 13.60.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено (%): С, 52.69; Н, 4.18; N, 13.65.

### 3.7. Общая методика получения (4-(3-(изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазолов 8б-г

Смесь **6б** (1.0 ммоль) и соответствующего амина (2.0 ммоль) в изопропанолe перемешивали при кипении в течение 18-36 ч. После завершения реакции (контролировалась по ТСХ) реакционную смесь охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

#### 3.7.1. 3-(3,5-Диметил-4-(3-(3-*N*-метилкарбамоил-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 8б

Осадок белого цвета, выход 67 %, т.пл. 121-123 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 424.3739  $[\text{M}]^+$  (78).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.13 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.7$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.30 (6H, с,  $(\text{CH}_3)_2\text{Ph}$ ), 2.75 (3H, д,  $J = 4.0$ ,  $\text{NCH}_3$ ), 3.12 (2H, т,  $J = 7.7$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.82 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.70 (1H, с, изоксазол), 7.75 (2H, с, H3, H5), 8.60 (1H, уш.д,  $J = 4.0$ , NH) м.д.

Найдено (%): C, 53.72; H, 4.55; N, 13.22.  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено (%): C, 53.77; H, 4.51; N, 13.20.

### 3.7.2. 3-(3,5-Диметил-4-(3-(3-*N*-этилкарбамоил-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 8в

Осадок белого цвета, выход 73 %, т.пл. 110-112 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 438.4007  $[\text{M}]^+$  (59).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.22 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.13 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.30 (6H, с,  $(\text{CH}_3)_2\text{Ph}$ ), 3.10 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.14 (2H, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.92 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.83 (1H, с, изоксазол), 7.70 (2H, с, H3, H5) м.д.

Найдено (%): C, 54.72; H, 4.85; N, 12.72.  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено (%): C, 54.79; H, 4.83; N, 12.78.

### 3.7.3. 3-(3,5-Диметил-4-(3-(3-*N*-бензилкарбамоил-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 8г

Осадок белого цвета, выход 52 %, т.пл. 102-104 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 500.4699  $[\text{M}]^+$  (42).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.13 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.7$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.30 (6H, с,  $(\text{CH}_3)_2\text{Ph}$ ), 3.14 (2H, т,  $J = 7.7$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.92 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.53 (2H, с,  $\text{NCH}_2$ ), 6.85 (1H, с, изоксазол), 7.26-7.31 (5H, м, Ph), 7.70 (2H, м, H3, H5) м.д.

Найдено (%): C, 60.02; H, 4.65; N, 11.12.  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено (%): C, 60.00; H, 4.63; N, 11.19.

## 3.8. Общая методика получения соединений 8д, 16а-ж, 20, 27, 33, 49, 55

Смесь **6б**, или **15а-ж**, или **18**, или **26**, или **32а**, или **48а**, или **53а** (1.0 ммоль) и 40%-ого водного раствора или 17%-ного диоксанового раствора диметиламина (5.0 ммоль) перемешивали при 50-60 °С в течение 1-12 ч. Охлажденную до комнатной



температуры реакцию массу концентрировали в вакууме. Остаток растирали с водой и оставляли в холодильнике на 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из соответствующего растворителя.

### **3.8.1. 3-(3,5-Диметил-4-(3-(3-*N,N*-диметилкарбамоил-изоксазол-5-ил)пропокси)-фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 8д**

Осадок белого цвета, выход 33 %, т.пл. 77-85 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 438.4005  $[M]^+$  (81).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.20 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.30 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.50 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.88-3.14 (8H, м,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.87 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.54 (1H, с, изоксазол), 7.75 (2H, с, H3, H5) м.д.

Найдено (%): С, 54.72; Н, 4.85; N, 12.72.  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено (%): С, 54.79; Н, 4.83; N, 12.78.

### **3.8.2. 3-(4-(3-(3-*N,N*-Диметилкарбамоил-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 16а**

Осадок белого цвета, выход 60 %, т.пл. 95-98 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 410.3473  $[M]^+$  (39).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.15 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.95 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3.00 (2H, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.05 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 4.20 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.50 (1H, с, изоксазол), 7.20 (2H, д,  $J = 7.50$ , H2, H6), 8.00 (2H, д,  $J = 7.5$ , H3, H5) м.д.

Найдено (%): С, 52.72; Н, 4.15; N, 13.70.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено (%): С, 52.69; Н, 4.18; N, 13.65.

### **3.8.3. 3-(3-Метил-4-(3-(3-*N,N*-диметилкарбамоил-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 16б**

Осадок белого цвета, выход 70 %, т.пл. 88-89 °С (EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 424.3739  $[M]^+$  (37).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.22 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.24 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 3.00 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3.05 (2H, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.10 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 4.20 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.50 (1H, с, изоксазол), 7.20 (1H, д,  $J = 8.8$ , H6), 7.80 (1H, д,  $J = 1.5$ , H5), 7.81 (1H, дд,  $J = 1.5, 8.8$ , H3) м.д.

Найдено (%): С, 53.78; Н, 4.50; N, 13.22.  $C_{19}H_{19}F_3N_4O_4$ . Вычислено (%): С, 53.77; Н, 4.51; N, 13.20.

### **3.8.4. 3-(3-Метокси-4-(3-(3-*N,N*-диметилкарбамоил-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 16в**

Осадок белого цвета, выход 53 %, т.пл. 92-94 °С (EtOH/H<sub>2</sub>O).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 440.3733 [M]<sup>+</sup> (94).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 2.18 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.6$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.98 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3.00 (2H, т,  $J = 7.6$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.11 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3.85 (3H, с, CH<sub>3</sub>O), 4.20 (2H, т,  $J = 6.5$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 6.50 (1H, с, изоксазол), 7.23 (1H, д,  $J = 8.8$ , H6), 7.51 (1H, д,  $J = 1.5$ , H3), 7.72 (1H, дд,  $J = 1.5, 8.8$ , H5) м.д.

Найдено (%): С, 53.78; Н, 4.50; N, 13.22.  $C_{19}H_{19}F_3N_4O_5$ . Вычислено (%): С, 51.82; Н, 4.35; N, 12.72.

### **3.8.5. 3-(3-Нитро-4-(3-(3-*N,N*-диметилкарбамоил-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 16г**

Осадок белого цвета, выход 37 %, т.пл. 62-64 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 455.3449 [M]<sup>+</sup> (52).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 2.20 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.6$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.98 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3.00 (2H, т,  $J = 7.6$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.05 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 4.40 (2H, т,  $J = 6.5$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 6.51 (1H, с, изоксазол), 7.55 (1H, д,  $J = 8.8$ , H6), 8.32 (1H, дд,  $J = 1.5, 8.8$ , H5), 8.50 (1H, д,  $J = 1.5$ , H3) м.д.

Найдено (%): С, 47.49; Н, 3.53; N, 15.40.  $C_{18}H_{16}F_3N_5O_6$ . Вычислено (%): С, 47.48; Н, 3.54; N, 15.38.

### **3.8.6. 3-(3-Фтор-4-(3-(3-*N,N*-диметилкарбамоил-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 16д**

Осадок белого цвета, выход 42 %, т.пл. 83-85 °С (гексан).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 428.3378 [M]<sup>+</sup> (29).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 2.21 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.6$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.99 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3.10 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3.05 (2H, т,  $J = 7.6$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.25 (2H, т,  $J = 6.5$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 6.52 (1H, с, изоксазол), 7.40 (1H, т,  $J = 8.3$ , H3), 7.80-7.90 (2H, м, H5, H6) м.д.

Найдено (%): С, 50.49; Н, 3.73; N, 13.00.  $C_{18}H_{16}F_3N_4O_4$ . Вычислено (%): С, 50.47; Н, 3.77; N, 13.08.

**3.8.7. 3-(3-Трифторметил-4-(3-(3-*N,N*-диметилкарбамоил-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 16е**

Осадок белого цвета, выход 71 %, т.пл. 160-162 °С (ИПС).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 478.3453  $[M]^+$  (68).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.17 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.6$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.95 (3H, с,  $NCH_3$ ), 2.98 (2H, т,  $J = 7.6$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 3.05 (3H, с,  $NCH_3$ ), 4.29 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 6.52 (1H, с, изоксазол), 7.54 (1H, д,  $J = 8.0$ , H6), 8.20 (1H, с, H3), 8.34 (1H, д,  $J = 8.0$ , H5) м.д.

Найдено (%): С, 47.19; Н, 3.36; N, 11.65.  $C_{19}H_{16}F_6N_4O_4$ . Вычислено (%): С, 47.11; Н, 3.37; N, 11.71.

**3.8.8. 3-(3-Метокси-5-нитро-4-(3-(3-*N,N*-диметилкарбамоил-изоксазол-5-ил)-пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 16ж**

Осадок белого цвета, выход 92 %, т.пл. 76-78 °С (EtOH/ $H_2O$ ).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 485.3709  $[M]^+$  (49).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.13 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.6$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.97 (3H, с,  $NCH_3$ ), 3.00 (2H, т,  $J = 7.6$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 3.03 (3H, с,  $NCH_3$ ), 4.00 (3H, с,  $CH_3O$ ), 4.25 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 6.50 (1H, с, изоксазол), 7.80 (1H, д,  $J = 2.0$ , H6), 8.07 (1H, д,  $J = 2.0$ , H4) м.д.

Найдено (%): С, 47.10; Н, 3.76; N, 14.45.  $C_{19}H_{18}F_3N_5O_7$ . Вычислено (%): С, 47.02; Н, 3.74; N, 14.43.

**3.8.9. 3-(3-Амино-4-(3-(3-*N,N*-диметилкарбамоил-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 20**

Осадок светло-коричневого цвета, выход 54 %, т.пл. 83-85 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 425.3618  $[M]^+$  (59).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.18 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.6$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.99 (3H, с,  $NCH_3$ ), 3.00 (2H, т,  $J = 7.6$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 3.05 (3H, с,  $NCH_3$ ), 4.15 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 5.15 (2H, уш.с,  $NH_2$ ), 6.50 (1H, с, изоксазол), 6.95 (1H, д,  $J = 8.0$ , H6), 7.25 (1H, д,  $J = 8.0$ , H5), 7.40 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 50.80; Н, 4.29; N, 16.47.  $C_{18}H_{18}F_3N_5O_4$ . Вычислено (%): С, 50.83; Н, 4.27; N, 16.46.

**3.8.10. 3-(4-(3-(3-*N,N*-Диметилкарбамоил-изоксазол-5-ил)пропокси)пиридин-3-ил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 27**

Осадок белого цвета, выход 25 %, т.пл. 74-75 °С (гексан).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 411.3352  $[M]^+$  (49).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.18 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.6$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.95 (2H, т,  $J = 7.6$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 3.00 (3H, с,  $NCH_3$ ), 3.05 (3H, с,  $NCH_3$ ), 4.45 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 6.51 (1H, с, изоксазол), 7.02 (1H, д,  $J = 7.8$ , Н3), 8.27 (1H, дд,  $J = 1.5, 7.8$ , Н4), 8.79 (1H, д,  $J = 1.5$ , Н6) м.д.

Найдено (%): С, 49.61; Н, 3.90; N, 17.05.  $C_{17}H_{16}F_3N_5O_4$ . Вычислено (%): С, 49.64; Н, 3.92; N, 17.03.

**3.8.11. 5-(3-((4-(*N'*-гидроксикарбамимидоил)-2-метилфенил)тио)пропил)-*N,N*-диметилизоксазол-3-карбоксамид 33**

Осадок белого цвета, выход 49 %, т.пл. 129-130 °С (гексан/этилацетат).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 362.4466  $[M]^+$  (59).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.98 (2H, кв,  $J = 7.5, J = 7.4$ ,  $CH_2CH_2CH_2S$ ), 2.27 (3H, с,  $CH_3Ph$ ), 3.00 (10H, м,  $(CH_3)_2N$ ,  $CH_2CH_2CH_2S$ ), 4.99 (1H, с,  $NOH$ ), 5.09 (2H, уш.с,  $NH_2$ ), 6.48 (1H, с, изоксазол), 7.25 (1H, д,  $J = 8.5$ , Н6), 7.49 (2H, д,  $J = 8.5$ , Н3, Н5) м.д.

**3.8.12. *N,N*-Диметил-5-(3-((2-метил-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-фенил)амино)-3-оксопропил)изоксазол-3-карбоксамид 49**

Осадок белого цвета, выход 63 %, т.пл. 169-174 °С (гексан/этилацетат).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 437.3725  $[M]^+$  (63).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.31 (3H, с,  $CH_3Ph$ ), 2.88 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $CH_2CH_2CO$ ), 3.00 (3H, с,  $NCH_3$ ), 3.11 (3H, с,  $NCH_3$ ), 3.15 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $CH_2CH_2CO$ ), 6.49 (1H, с, изоксазол), 7.80 (1H, д,  $J = 8.3$ , Н6), 7.87 (1H, дд,  $J = 2.0, 8.3$ , Н5), 7.91 (1H, с, Н3), 9.53 (1H, уш.с,  $NH$ ) м.д.

Найдено (%): С, 52.11; Н, 4.10; N, 16.05.  $C_{19}H_{18}F_3N_5O_4$ . Вычислено (%): С, 52.18; Н, 4.15; N, 16.01.

### 3.8.13. 5-(4-(4-Циано-2-метилфенил)пиперазин-1-ил)-*N,N*-диметилизоксазол-3-карбоксамид 55

Осадок белого цвета, выход 77 %, т.пл. 145-147 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 339.3916  $[M]^+$  (72).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.29 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.73 (6H, с,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.20 (4H, уш.т,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.21 (4H, уш.т,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 5.80 (1H, с, изоксазол), 6.60 (1H, д,  $J = 8.0$ , H6), 7.49 (1H, д,  $J = 8.0$ , H5), 7.64 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 63.75; Н, 6.29; N, 20.65.  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ . Вычислено (%): С, 63.70; Н, 6.24; N, 20.64.

### 3.9. Общая методика получения 4-(3-(изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазолов 10а-в

К раствору *N*-хлорсукцинимиды (2.0 ммоль) и 1-2 капль пиридина в ДМФА добавляли по каплям раствор соответствующего оксима бензальдегида **9а-в** в течение 20 мин при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 ч, после чего к смеси добавляли раствор **4** (1.0 ммоль) в ДМФА в течение 20 мин при той же температуре. К нагретой до 80-90 °С реакционной массе добавляли по каплям раствор триэтиламина (2.0 ммоль) в ДМФА в течение 1 ч и выдерживали 3-4 ч при той же температуре. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические фазы промывали водой (3х), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток отфильтровывали и перекристаллизовывали из соответствующего растворителя.

#### 3.9.1. 3-(3,5-Диметил-4-(3-(3-фенилизоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол 10а

Осадок белого цвета, выход 24 %, т.пл. 74-76 °С (гексан).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 443.4184  $[M]^+$  (54).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.20 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.30 (6H, с,  $(\text{CH}_3)_2\text{Ph}$ ), 3.10 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.92 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.93 (1H, с, изоксазол), 7.50 (2H, м, *m,n*-Ph), 7.75 (2H, с, H3, H5), 7.90 (2H, м, *o*-Ph) м.д.

Найдено (%): С, 62.39; Н, 4.50; N, 9.45.  $C_{23}H_{20}F_3N_3O_3$ . Вычислено (%): С, 62.30; Н, 4.55; N, 9.48.

### 3.9.2. 3-(4-(3-(3-(3,4-Диметоксифенил)изоксазол-5-ил)пропокси)-3,5-диметилфенил)-5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол 10б

Осадок белого цвета, выход 38 %, т.пл. 112-114 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 503.4704  $[M]^+$  (67).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.23 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.30 (6H, с,  $(CH_3)_2Ph$ ), 3.14 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 3.80 (3H, с,  $CH_3O$ ), 3.85 (3H, с,  $CH_3O$ ), 3.92 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 6.83 (1H, с, изоксазол), 7.08 (1H, d,  $J = 8.0$ , H2'), 7.41 (1H, d,  $J = 1.5$ , H6'), 7.44 (1H, дд,  $J = 1.5, 8.0$ , H5'), 7.75 (2H, с, H3, H5) м.д.

Найдено (%): С, 59.69; Н, 4.83; N, 8.45.  $C_{25}H_{24}F_3N_3O_5$ . Вычислено (%): С, 59.64; Н, 4.80; N, 8.35.

### 3.9.3. 3-(3,5-Диметил-4-(3-(3-(4-(трифторметокси)фенил)изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол 10в

Осадок белого цвета, выход 39 %, т.пл. 65-67 °С (EtOH/ $H_2O$ ).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 527.4158  $[M]^+$  (49).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.22 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.7$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.30 (6H, с,  $(CH_3)_2Ph$ ), 3.10 (2H, т,  $J = 7.7$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 3.94 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 6.93 (1H, с, изоксазол), 7.50 (2H, д,  $J = 8.4$ , H2', H6'), 7.75 (2H, с, H3, H5), 8.00 (2H, д,  $J = 8.4$ , H3', H5') м.д.

Найдено (%): С, 54.69; Н, 3.73; N, 7.95.  $C_{24}H_{19}F_6N_3O_4$ . Вычислено (%): С, 54.65; Н, 3.63; N, 7.97.

## 3.10. Методика получения 3-(3-амино-4-(3-(3-карбэтокси-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазола 18

Смесь 15г (1.0 ммоль) и  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  (5.0 ммоль) в этаноле перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную массу разбавляли водным раствором аммиака до сильнощелочной среды и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические фазы промывали водой (3х), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с водой и оставляли в холодильнике

на 2-3 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Осадок белого цвета, выход 93 %, т.пл. 56-58 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 426.3466  $[M]^+$  (61).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.31 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.17 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.05 (2H, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.10 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.35 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.10 (2H, уш.с,  $\text{NH}_2$ ), 6.74 (1H, с, изоксазол), 6.98 (1H, д,  $J = 8.0$ , Н6), 7.25 (1H, д,  $J = 8.0$ , Н5), 7.35 (1H, с, Н3) м.д.

Найдено (%): С, 50.75; Н, 4.07; N, 13.07.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ . Вычислено (%): С, 50.71; Н, 4.02; N, 13.14.

### 3.11. Общая методика получения 4-(3-(изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазолов 19а и 21а

Раствор **18** или **20** (1.0 ммоль) и уксусного ангидрида перемешивали при 80 °С в течение 2-2.5 ч. Охлажденную до комнатной температуры реакционную массу выливали в холодную воду и перемешивали в течение 1-2 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из соответствующего растворителя.

#### 3.11.1. 3-(3-Ацетиламино-4-(3-(3-карбэтокси-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 19а

Осадок белого цвета, выход 90 %, т.пл. 132-134 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 468.3833  $[M]^+$  (61).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.32 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.20 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.25 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.10 (2H, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.25 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.35 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.60 (1H, с, изоксазол), 7.25 (1H, д,  $J = 8.0$ , Н6), 7.85 (1H, д,  $J = 8.0$ , Н5), 8.80 (1H, с, Н3), 9.20 (1H, с, NH) м.д.

Найдено (%): С, 51.30; Н, 4.08; N, 11.97.  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$ . Вычислено (%): С, 51.29; Н, 4.09; N, 11.96.

#### 3.11.2. 3-(3-Ацетиламино-4-(3-(3-*N,N*-диметилкарбамоил-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 21а

Осадок белого цвета, выход 34 %, т.пл. 135-137 °С (гексан/этилацетат).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 467.3985  $[M]^+$  (60).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.20 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.26 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.98 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3.00 (2H, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.10 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 4.23 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.52 (1H, с, изоксазол), 7.26 (1H, д,  $J = 8.0$ , H6), 7.75 (1H, д,  $J = 8.0$ , H5), 8.75 (1H, с, H3), 9.20 (1H, уш.с, NH) м.д.

Найдено (%): С, 51.40; Н, 4.33; N, 14.97.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$ . Вычислено (%): С, 51.39; Н, 4.31; N, 14.98.

### 3.12. Общая методика получения 4-(3-(изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазолов 196 и 216

К раствору **18** или **20** (1.0 ммоль) в уксусной кислоты добавляли по каплям раствор 2,5-диметокситетрагидрофурана (1.1 ммоль) в уксусной кислоте при комнатной температуре, и затем перемешивали при 50 °С в течение 12-16 ч. Охлажденную до комнатной температуры реакционную массу выливали в холодную воду, перемешивали в течение 1 ч и оставляли в холодильнике на 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанол/вода. Для соединения **216**, охлажденную до комнатной температуры реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические фазы промывали водой (3х), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с водой и оставляли в холодильнике на 2-4 ч. Остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент – гексан:этилацетат 2:1). Собранные фракции концентрировали в вакууме.

#### 3.12.1. 3-(3-(1H-Пиррол-1-ил)-4-(3-(3-карбэтокси-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 196

Осадок светло-коричневого цвета, выход 17 %, т.пл. 95-97 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 476.4053  $[\text{M}]^+$  (47).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.27 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.17 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.95 (2H, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.20 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.35 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.25 (2H, м, H3', H4'), 6.55 (1H, с, изоксазол), 7.20 (2H, м, H2', H5'), 7.50 (1H, д,  $J = 8.0$ , H6), 7.90 (1H, с, H3), 8.00 (1H, д,  $J = 8.0$ , H5) м.д.



Найдено (%): С, 55.47; Н, 4.04; N, 11.75.  $C_{22}H_{19}F_3N_4O_5$ . Вычислено (%): С, 55.46; Н, 4.02; N, 11.76.

### 3.12.2. 3-(3-(1H-Пиррол-1-ил)-4-(3-(3-N,N-диметилкарбамоил-изоксазол-5-ил)-пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол 21б

Масло бесцветное, выход 40 %.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 475.4205  $[M]^+$  (52).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.17 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.6$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.93 (2H, т,  $J = 7.6$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 3.00 (3H, с,  $NCH_3$ ), 3.11 (3H, с,  $NCH_3$ ), 4.24 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 6.25 (2H, м, H3', H4'), 6.50 (1H, с, изоксазол), 7.20 (2H, м, H2', H5'), 7.49 (1H, д,  $J = 8.0$ , H6), 7.94 (1H, с, H3), 8.01 (1H, д,  $J = 8.0$ , H5) м.д.

Найдено (%): С, 55.59; Н, 4.23; N, 14.75.  $C_{22}H_{20}F_3N_5O_4$ . Вычислено (%): С, 55.58; Н, 4.24; N, 14.73.

### 3.13. Методика получения 3-(3-(((диметиламино)метилен)амино)-4-(3-(3-карбэтокси-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазола 19в

Раствор **18** (1.0 ммоль) и ДМФА-ДМА (1.4 ммоль) в этаноле перемешивали при кипении в течение 3.5-4 ч. Охлажденную до комнатной температуры реакцию массу выливали в холодную воду и перемешивали в течение 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из гексана. Осадок белого цвета, выход 13 %, т.пл. 79-82 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 481.4251  $[M]^+$  (45).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.32 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $CH_3CH_2O$ ), 2.12 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.6$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.98 (3H, с,  $NCH_3$ ), 3.00 (3H, с,  $NCH_3$ ), 3.05 (2H, т,  $J = 7.6$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 4.10 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 4.35 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $CH_3CH_2O$ ), 6.74 (1H, с, изоксазол), 7.18 (1H, д,  $J = 8.0$ , H6), 7.56 (1H, д,  $J = 8.0$ , H5), 7.45 (1H, с, H3), 7.75 (1H, с,  $NCH$ ) м.д.

Найдено (%): С, 52.40; Н, 4.60; N, 14.53.  $C_{21}H_{22}F_3N_5O_5$ . Вычислено (%): С, 52.39; Н, 4.61; N, 14.55.

### 3.14. Методика получения 6-(пент-4-ин-1-илокси)никотинитрила **23**

Смесь 6-хлороникотинитрила **22** (1.0 моль), 4-пентин-1-ола (1.2 моль), растертого  $K_2CO_3$  (2.0 моль) в ДМФА перемешивали при 100 °С в течение 8-9 ч. Охлажденную до комнатной температуры реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические фазы промывали водой (3х), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в  $CHCl_3$ , пропускали через воронку с силикагелем, концентрировали в вакууме. Остаток растирали с водой и оставляли в холодильнике на 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Осадок желтого цвета, выход 47 %, т.пл. 55-57 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 186.2099  $[M]^+$  (33).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ): 1.99 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.6$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.26 (2H, т,  $J = 7.6$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 2.75 (1H, с,  $CHCCH_2$ ), 4.26 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 7.00 (1H, д,  $J = 7.8$ , H3), 8.01 (1H, дд,  $J = 1.5, 7.8$ , H4), 8.52 (1H, д,  $J = 1.5$ , H6) ppm.

Найдено (%): С, 70.96; Н, 5.39; N, 15.03.  $C_{11}H_{10}N_2O$ . Вычислено (%): С, 70.95; Н, 5.41; N, 15.04.

### 3.15. Общая методика получения соединений **32б**, **38б**, **48б**

К смеси *N*-хлоросукцинимиды (2.5 ммоль) в ДМФА и 1-2 капель пиридина добавляли по каплям раствор ацетальдоксима (2.5 ммоль) в ДМФА в течение 10-15 мин. После перемешивания смеси в течение 1 ч при комнатной температуре добавляли по каплям **31**, или **37**, или **47** (1.0 ммоль) в ДМФА в течение 15-20 мин. К нагретой до 85-90 °С массе добавляли по каплям триэтиламин (2.5 ммоль) в ДМФА в течение 30-40 мин и выдерживали при той же температуре в течение 1-1.5 ч. Охлажденную до комнатной температуры реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические фазы промывали водой (3х), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с водой и перекристаллизовывали из соответствующего растворителя.

**3.15.1. 3-(3-Метил-4-((3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропил)тио)фенил)-5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол 32б**

Осадок белого цвета, выход 32 %, т.пл. 60-66 °С (гексан).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 383.3880  $[\text{M}]^+$  (41).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.00 (5H, кв,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 2.18 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 2.35 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.89 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.13 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 6.14 (1H, с, изоксазол), 7.48 (1H, д,  $J = 7.5$ , H6), 7.85 (1H, д,  $J = 7.5$ , H5), 7.87 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 53.24; Н, 4.20; N, 10.97.  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено (%): С, 53.26; Н, 4.21; N, 10.96.

**3.15.2. 2-Метил-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фениловый эфир 3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропионовой кислоты 38б**

Осадок белого цвета, выход 29 %, 67-70 °С (гексан).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 381.3060  $[\text{M}]^+$  (53).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.18 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 2.35 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 3.20-3.27 (4H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6.14 (1H, с, изоксазол), 7.48 (1H, д,  $J = 7.5$ , H6), 7.85 (1H, д,  $J = 7.5$ , H5), 7.87 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 53.53; Н, 3.68; N, 11.10.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено (%): С, 53.55; Н, 3.70; N, 11.02.

**3.15.3. N-(2-Метил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-(3-метилизоксазол-5-ил)пропанамид 48б**

Осадок белого цвета, выход 83 %, т.пл. 176-180 °С (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 380.3212  $[\text{M}]^+$  (68).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.19 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 2.31 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.82 (2H, т,  $J = 7.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.05 (2H, т,  $J = 7.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6.13 (1H, с, изоксазол), 7.81 (1H, д,  $J = 8.5$ , H6), 7.87 (1H, дд,  $J = 1.8, 8.5$ , H5), 7.91 (1H, с, H3), 9.49 (1H, уш.с, NH) м.д.

Найдено (%): С, 53.63; Н, 3.88; N, 14.80.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено (%): С, 53.69; Н, 3.98; N, 14.73.

### 3.16. Методика получения 2-метил-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фениловый эфир 4-пентиновой кислоты 37

Раствор **36** (1.0 ммоль), 4-пентиновой кислоты (2.0 ммоль) и ДЦК (2.0 ммоль) в пиридине перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную массу разбавляли хлороформом, отфильтровывали от ДЦМ. Маточный раствор промывали 3%-ной соляной кислотой (4х), водой (4х) и отфильтровывали через подушку силикагеля. Объединенные фракции продукта концентрировали в вакууме. Далее использовали без дополнительной очистки. Осадок белого цвета, выход 72 %, т.пл. 54-57 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 324.2546  $[M]^+$  (78).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.22 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.51-2.56 (2H, кв,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.82 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.86 (1H, с,  $\text{CHCCCH}_2$ ), 7.32 (1H, д,  $J = 8.4$ , H6), 7.94 (1H, д,  $J = 8.4$ , H5), 8.01 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): C, 55.60; H, 3.48; N, 8.65.  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено (%): C, 55.56; H, 3.42; N, 8.64.

### 3.17. Общая методика получения соединений 41 и 47

К раствору амина **40** или **46** (1.0 моль) и DMAP (1.3 моль) в дихлорметане последовательно добавляли одной порцией 4-пентиновую кислоту (1.1 моль) и EDCI (1.3 моль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Дихлорметановый раствор промывали 3%-ным водным раствором HCl (3х), водой (3х), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с водой и оставляли в холодильнике на 2-3 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

#### 3.17.1. N-(4-циано-2-метилфенил)пент-4-инамид 41

Осадок белого цвета, выход 56 %, т.пл. 137-141 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 212.2472  $[M]^+$  (43).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.27 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.56 (2H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.61 (2H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.78 (1H, с,  $\text{CHCCCH}_2$ ), 6.85 (1H, д,  $J = 8.8$ , H6), 7.59 (1H, д,  $J = 8.8$ , H5), 7.74 (1H, с, H3), 9.48 (1H, уш.с, NH) м.д.

### 3.17.2. *N*-(2-метил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пент-4-инамид **47**

Осадок белого цвета, выход 38 %, т.пл. 165-170 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 323.2699  $[M]^+$  (65).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.16 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.50-2.57 (2H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.62 (2H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.78 (1H, с,  $\text{CHCCCH}_2$ ), 7.32 (1H, д,  $J = 8.8$ , H6), 7.61 (1H, д,  $J = 8.8$ , H5), 7.70 (1H, с, H3), 9.42 (1H, уш.с, NH) м.д.

Найдено (%): С, 55.63; Н, 3.78; N, 13.15.  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено (%): С, 55.73; Н, 3.74; N, 13.00.

### 3.18. Методика получения 4-Вос-амино-3-метилбензонитрила **43**

Смесь 4-амино-3-метилбензонитрила **40** (1.0 моль) и Вос-ангидрида (3.0 моль) перемешивали при 95 °С в течение 36 ч. Реакционную массу растворяли в метаноле, перемешивали при кипении и концентрировали в вакууме. Процедуру повторяли 3 раза. Остаток растирали с гексаном и оставляли в холодильнике на 2-3 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Осадок белого цвета, выход 93 %, т.пл. 89-94 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 232.2783  $[M]^+$  (37).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.43 (9H, с, *m*-Bu), 2.28 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 6.88 (1H, д,  $J = 7.5$ , H6), 7.60 (1H, д,  $J = 7.5$ , H5), 7.74 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 67.23; Н, 6.98; N, 12.11.  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено (%): С, 67.22; Н, 6.94; N, 12.06.

### 3.19. Методика получения 2-метил-4-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)анилин **46**

Смесь оксадиазола **45** (1.0 ммоль) и трифторуксусной кислоты (10.0 ммоль) в дихлорметане перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную массу концентрировали в вакууме. Остаток растирали с водой и оставляли в холодильнике на 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси гексан/этилацетат. Осадок белого цвета, выход 99 %, т.пл. 118 °С (с разлож.).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 243.1852  $[M]^+$  (81).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.23 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 5.27 (2H, уш.с,  $\text{NH}_2$ ), 6.71 (1H, д,  $J = 7.5$ , H6), 7.58 (1H, д,  $J = 7.5$ , H5), 7.64 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 49.33; Н, 3.38; N, 17.11.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено (%): С, 49.39; Н, 3.32; N, 17.28.

### 3.20. Общая методика получения соединений 53а,б, 65

Смесь пиперазина **50** или **64** (1.0 моль), изоксазола **51** или **52** (1.0 моль) и растертого  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.0 моль) в ацетонитриле перемешивали при кипении в течение 24-48 ч. Горячую реакцию смесь отфильтровывали, а оставшийся осадок промывали ацетонитрилом. Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из этанола. Для соединения **65**, остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент – гексан:ацетон 2:1). Собранные фракции концентрировали в вакууме, а остаток перекристаллизовывали из этанола.

#### 3.20.1. Этиловый эфир 5-(4-(4-циано-2-метилфенил)пиперазин-1-ил)изоксазол-3-карбоновой кислоты 53а

Осадок светло-бежевого цвета, выход 40 %, т.пл. 124-125 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 340.3764  $[M]^+$  (42).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.29 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.32 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 3.05 (4H, уш.с,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.52 (4H, уш.с,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 4.35 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.75 (1H, с, изоксазол), 7.19 (1H, д,  $J = 7.9$ , H6), 7.61 (1H, д,  $J = 7.9$ , H5), 7.63 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 63.53; Н, 5.98; N, 16.41.  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено (%): С, 63.52; Н, 5.92; N, 16.46.

#### 3.20.2. 3-Метил-4-(4-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензонитрил 53б

Осадок желтого цвета, выход 56 %, т.пл. 86-92 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 296.3669  $[M]^+$  (57).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.29 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 2.30 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.72 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.02 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 4.12 (2H, уш.с,  $\text{NCH}_2$ ), 6.30 (1H, с, изоксазол), 6.60 (1H, д,  $J = 9.0$ , H6), 7.49 (1H, д,  $J = 9.0$ , H5), 7.64 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 68.83; Н, 6.88; N, 18.91.  $C_{17}H_{20}N_4O$ . Вычислено (%): С, 68.89; Н, 6.80; N, 18.90.

### 3.20.3. Этиловый эфир 5-(4-(2-метил-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)изоксазол-3-карбоновая кислота **65**

Осадок белого цвета, выход 80 %, т.пл. 121-125 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 451.3991  $[M]^+$  (46).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.30 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $CH_3CH_2O$ ), 2.38 (3H, с,  $CH_3Ph$ ), 3.07 (4H, уш.с,  $N(CH_2)_2$ ), 3.54 (4H, уш.с,  $N(CH_2)_2$ ), 4.32 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $CH_3CH_2O$ ), 5.80 (1H, с, изоксазол), 7.23 (1H, д,  $J = 7.9$ , H6), 7.86 (1H, д,  $J = 7.9$ , H5), 7.87 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 53.23; Н, 4.48; N, 15.89.  $C_{20}H_{20}F_3N_5O_4$ . Вычислено (%): С, 53.22; Н, 4.47; N, 15.51.

### 3.21. Методика получения 1-(4-(4-бromo-2-метилфенил)пиперазин-1-ил)этанона **60**

Смесь пиперазина **59** (1.0 моль) и  $As_2O$  (5.0 моль) перемешивали при 60-65 °С в течение 4-5 ч. Реакционную массу выливали в холодную воду и перемешивали в течение 2 ч. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола. Осадок белого цвета, выход 58 %, т.пл. 120-121 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 297.1909  $[M]^+$  (73).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.93 (3H, с,  $CH_3$ ), 2.14 (3H, с,  $CH_3Ph$ ), 3.12 (4H, уш.с,  $N(CH_2)_2$ ), 3.63 (4H, уш.с,  $N(CH_2)_2$ ), 6.47 (1H, д,  $J = 7.9$ , H6), 6.83 (1H, д,  $J = 7.9$ , H5), 6.85 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 52.53; Н, 5.78; N, 9.49.  $C_{13}H_{17}BrN_2O$ . Вычислено (%): С, 52.54; Н, 5.77; N, 9.43.

### 3.22. Методика получения 4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-3-метилбензонитрила **61**

Смесь **60** (1.0 моль) и  $CuCN$  (1.4 моль) в *N*-метилпирролидоне перемешивали при 150 °С в течение 4 ч. Охлажденную до комнатной температуры реакционную массу разбавляли 3%-ной соляной кислотой и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические фазы промывали водой (3х), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с водой и отфильтровывали. Далее

использовали без дополнительной очистки. Осадок белого цвета, выход 72 %, т.пл. 230-235 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 243.3043  $[M]^+$  (69).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.93 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 2.29 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 3.32 (4H, уш.с,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.63 (4H, уш.с,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 6.60 (1H, д,  $J = 7.9$ , H6), 7.49 (1H, д,  $J = 7.9$ , H5), 7.64 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 69.13; Н, 7.08; N, 17.29.  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено (%): С, 69.11; Н, 7.04; N, 17.27.

### 3.23. Методика получения 3-(3-метил-4-(пиперазин-1-ил)фенил)-5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазола 64

К раствору **63** (1.0 ммоль) в этаноле добавляли одной порцией концентрированную соляную кислоту (3 мл) и перемешивали при кипении в течение 4 ч. Охлажденную до комнатной температуры реакционную массу нейтрализовывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические фазы промывали водой (3х), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент –  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  10:1). Осадок белого цвета, выход 65 %, т.пл. 78-80 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 312.2903  $[M]^+$  (52).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.87 (1H, с, NH), 2.23 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 2.82 (4H, уш.с,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.08 (4H, уш.с,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 7.00 (1H, д,  $J = 7.9$ , H6), 7.43 (1H, д,  $J = 7.9$ , H5), 7.56 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 53.87; Н, 4.88; N, 17.99.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ . Вычислено (%): С, 53.84; Н, 4.84; N, 17.94.

### 3.24. Методика получения 3-(3-метил-4-(4-(проп-2-ин-1-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазола 66

Смесь **64** (1.0 ммоль), пропаргил бромида (1.3 ммоль), растертого  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.0 ммоль) и KI (0.01 ммоль) в ацетонитриле перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. Горячую реакционную массу отфильтровывали, а оставшийся осадок промывали



горячим ацетонитрилом. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме. Остаток затирали с водой и отфильтровывали. Далее использовали без дополнительной очистки. Осадок желтого цвета, выход 77 %, т.пл. 75-82 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 350.3383  $[M]^+$  (71).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.23 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.54 (4H, уш.с,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.79 (1H, с,  $\text{CH}_2\text{CCH}_2$ ), 3.12 (4H, уш.с,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.33 (2H, с,  $\text{NCH}_2$ ), 7.00 (1H, д,  $J = 7.9$ , H6), 7.43 (1H, д,  $J = 7.9$ , H5), 7.56 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 58.23; Н, 4.88; N, 15.92.  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ . Вычислено (%): С, 58.28; Н, 4.89; N, 15.99.

### 3.25. Общая методика получения соединений 68а,б

К раствору пиперазина **64** (1.0 моль) и DMAP (1.3 моль) в дихлорметане последовательно добавляли одной порцией 3-фенилизоксазол-5-карбоновую кислоту (**а**) или 5-метил-3-фенилизоксазол-4-карбоновую кислоту (**б**) (1.0 моль) и EDCI (1.3 моль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Дихлорметановый раствор промывали 3%-ным водным раствором HCl (3х), водой (3х), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с водой и оставляли в холодильнике на 2-3 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

#### 3.25.1. (4-(2-Метил-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)(3-фенилизоксазол-5-ил)метанон 68а

Осадок белого цвета, выход 44 %, т.пл. 134-138 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 483.4425  $[M]^+$  (52).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.39 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 3.05 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.84 (4H, уш.т,  $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$ ), 7.24 (1H, д,  $J = 8.5$ , H6), 7.55 (3H, м,  $m,n\text{-Ph}$ ), 7.59 (1H, с, изоксазол), 7.86 (1H, д,  $J = 8.5$ , H5), 7.87 (1H, с, H3), 7.96 (2H, м,  $o\text{-Ph}$ ) м.д.

Найдено (%): С, 59.67; Н, 4.19; N, 14.42.  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ . Вычислено (%): С, 59.63; Н, 4.17; N, 14.49.

### 3.25.2. (5-Метил-3-фенилизоксазол-4-ил)(4-(2-метил-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метанон 68б

Осадок белого цвета, выход 38 %, т.пл. 119-125 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 497.4691  $[\text{M}]^+$  (64).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.39 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.57 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 2.87-4.07 (8H, м,  $\text{CON}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ ), 6.92 (1H, д,  $J = 7.9$ , H6), 7.51 (3H, м,  $m,n\text{-Ph}$ ), 7.52 (1H, с, изоксазол), 7.70 (2H, м,  $o\text{-Ph}$ ), 7.92 (1H, д,  $J = 8.5$ , H5), 7.94 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 60.37; Н, 4.42; N, 14.02.  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ . Вычислено (%): С, 60.36; Н, 4.46; N, 14.08.

### 3.26. Получение этилового эфира 5-(3-хлорпропил)изоксазол-3-карбоновой кислоты 69

К раствору этилового эфира хлоро(гидроксиимино)уксусной кислоты **5a** (3.0 моль) в ДМФА добавляли по каплям раствор 5-хлоро-1-пентина (1.0 моль) в ДМФА в течение 20-30 мин при комнатной температуре и выдерживали дополнительно в течение 45-60 мин при той же температуре. К нагретой до 80-90 °С смеси добавляли по каплям раствор триэтиламина (3.0 моль) в ДМФА в течение 60-90 мин. Реакционную массу выдерживали в течение 1-2 ч при той же температуре. Охлажденную до комнатной температуры реакционную массу разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические фазы промывали водой (3х), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток пропускали через подушку силикагеля (элюент – хлороформ). Собранные фракции концентрировали в вакууме. Масло желтого цвета, выход 99 %.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 217.6495  $[\text{M}]^+$  (71).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-}d_6$ ):  $\delta$  1.31 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.11 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 2.99 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.69 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 4.35 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.74 (1H, с, изоксазол) м.д.

Найдено (%): С, 49.65; Н, 5.54; N, 6.43.  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ . Вычислено (%): С, 49.67; Н, 5.56; N, 6.44

### 3.27. Общая методика получения 2-метил-4-(амин-4-илкарбонил)фенолов 71а-з

К раствору свежеприготовленного хлорангида 4-гидрокси-3-метил-бензойной кислоты **70** (1.0 ммоль) в ТГФ добавляли по каплям соответствующий амин (2.0 ммоль) и перемешивали в течение 16-18 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали, фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали с водой и перекристаллизовывали из соответствующего растворителя.

#### 3.27.1. 2-Метил-4-(морфолин-4-илкарбонил)фенол 71а

Осадок белого цвета, выход 60 %, т.пл. 163-165 °С (гексан/этилацетат).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 221.2524  $[M]^+$  (66).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.25 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 3.53-3.68 (8H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 5.35 (1H, уш.с, OH), 6.88 (1H, д,  $J = 8.6$ , H6), 7.51 (1H, с, H3), 7.71 (1H, д,  $J = 8.6$ , H5) м.д.

Найдено (%): С, 65.15; Н, 6.84; N, 6.34.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ . Вычислено (%): С, 65.14; Н, 6.83; N, 6.33

#### 3.27.2. 2-Метил-4-(тиоморфолин-4-илкарбонил)фенол 71б

Осадок белого цвета, выход 93 %, т.пл. 172-177 °С (гексан/этилацетат).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 237.3180  $[M]^+$  (69).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.26 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 3.29 (4H, м,  $(\text{CH}_2)_2\text{S}$ ), 3.53 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 5.37 (1H, уш.с, OH), 6.89 (1H, д,  $J = 8.9$ , H6), 7.53 (1H, с, H3), 7.74 (1H, д,  $J = 8.9$ , H5) м.д.

Найдено (%): С, 60.72; Н, 6.36; N, 5.92.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ . Вычислено (%): С, 60.73; Н, 6.37; N, 5.90.

#### 3.27.3. 4-Гидрокси-3-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]бензамид 71в

Осадок белого цвета, выход 40 %, т.пл. 163-164 °С (гексан/этилацетат).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 295.2565  $[M]^+$  (56).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.23 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 5.32 (1H, уш.с, OH), 6.88 (1H, д,  $J = 8.2$ , H6), 7.38 (1H, д,  $J = 7.7$ ,  $\text{CF}_3\text{Ph-H6}$ ), 7.43 (1H, т,  $J = 8.0$ ,  $\text{CF}_3\text{Ph-H3}$ ), 7.48 (1H, с, H3), 7.52 (1H, д,  $J = 8.2$ , H5), 7.57 (1H, д,  $J = 8.4$ ,  $\text{CF}_3\text{Ph-H4}$ ), 7.72 (1H, с,  $\text{CF}_3\text{Ph-H6}$ ), 9.25 (1H, с, NH) м.д.

Найдено (%): С, 61.00; Н, 4.11; N, 4.48.  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$ . Вычислено (%): С, 61.02; Н, 4.10; N, 4.47.

**3.27.4. 4-Гидрокси-3-метил-*N*-[3-(трифторметил)бензил]бензамид 71г**

Осадок белого цвета, выход 61 %, т.пл. 130-133 °С (гексан/этилацетат).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 309.2831  $[M]^+$  (61).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.25 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 4.52 (2H, д,  $J = 5.9$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 5.36 (1H, уш.с, OH), 6.74 (1H, д,  $J = 8.4$ , H6), 7.44-7.62 (4H, м,  $\text{CF}_3\text{Ph-H}$ ), 7.69 (1H, с, H3), 7.70 (1H, д,  $J = 8.4$ , H5), 8.81 (1H, уш.с, NH) м.д.

Найдено (%): С, 62.14; Н, 4.57; N, 4.52.  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$ . Вычислено (%): С, 62.13; Н, 4.56; N, 4.53.

**3.27.5. *N*-(2-Хлорбензил)-4-гидрокси-3-метилбензамид 71д**

Осадок белого цвета, выход 50 %, т.пл. 176-177 °С (гексан/этилацетат).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 275.7302  $[M]^+$  (54).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.23 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 4.50 (2H, д,  $J = 5.9$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 5.37 (1H, уш.с, OH), 6.74 (1H, д,  $J = 8.1$ , H6), 7.00-7.25 (4H, м,  $\text{ClPh-H}$ ), 7.57 (1H, с, H3), 7.67 (1H, д,  $J = 8.1$ , H5), 8.80 (1H, уш.с, NH) м.д.

Найдено (%): С, 65.32; Н, 5.13; N, 5.06.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ . Вычислено (%): С, 65.34; Н, 5.12; N, 5.08.

**3.27.6. (4-Гидрокси-3-метилфенил)(тиазолидин-3-ил)метанон 71е**

Осадок белого цвета, выход 67 %, т.пл. 203-205 °С (гексан/этилацетат).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 223.2914  $[M]^+$  (68).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.25 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 3.48 (2H, т,  $J = 7.4$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.77 (2H, т,  $J = 7.4$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.79 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{S}$ ), 5.39 (1H, уш.с, OH), 6.88 (1H, д,  $J = 8.4$ , H6), 7.51 (1H, с, H3), 7.71 (1H, д,  $J = 8.4$ , H5) м.д.

Найдено (%): С, 59.12; Н, 5.83; N, 6.26.  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ . Вычислено (%): С, 59.17; Н, 5.87; N, 6.27.

**3.27.7. *N*-этил-4-гидрокси-*N*,3-диметилбензамид 71ж**

Осадок белого цвета, выход 53 %, т.пл. 149-151 °С (гексан/этилацетат).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 193.2423  $[M]^+$  (67).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.22 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.27 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.72 (3H, с,  $\text{CONCH}_3$ ), 3.21 (2H, к,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.31 (1H, уш.с, OH), 6.88 (1H, д,  $J = 8.4$ , H6), 7.50 (1H, с, H3), 7.65 (1H, д,  $J = 8.4$ , H5) м.д.

Найдено (%): С, 68.32; Н, 7.83; N, 7.20.  $C_{11}H_{15}NO_2$ . Вычислено (%): С, 68.37; Н, 7.82; N, 7.25.

### 3.27.8. 4-Гидрокси-*N,N*,3-триметилбензамид 71з

Осадок белого цвета, выход 67 %, т.пл. 216-217 °С (с разлож.) (EtOH).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 179.2157  $[M]^+$  (49).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.26 (3H, с,  $CH_3Ph$ ), 2.67 (6H, с,  $PhCONMe_2$ ), 5.39 (1H, уш.с, OH), 6.88 (1H, д,  $J = 8.4$ , H6), 7.50 (1H, с, H3), 7.65 (1H, д,  $J = 8.4$ , H5) м.д.

Найдено (%): С, 67.08; Н, 7.33; N, 7.86.  $C_{10}H_{13}NO_2$ . Вычислено (%): С, 67.02; Н, 7.31; N, 7.82.

### 3.28. Общая методика получения соединений 72а-д и 73е-з

Смесь этилового эфира 5-(3-хлорпропил)изоксазол-3-карбоновой кислоты **69** или 5-(3-хлоропропил)-*N,N*-диметилизоксазол-3-карбоксамиды **75** (4.0 ммоль), 2-метил-4-(амин-4-илкарбонил)фенолов **71а-з** (1.0 ммоль), растертого  $K_2CO_3$  (2.5 ммоль), KI (0.01 моль) в ацетонитриле перемешивали при кипении в течение 2-6 дней. Кипящую реакцию массу отфильтровывали от неорганического осадка, промывали горячим ацетоном и концентрировали в вакууме. Остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент – гексан:этилацетат 1.5:1  $\rightarrow$  1:1 (**72а,б**), 3:1  $\rightarrow$  2:1 (**72в-д**) или 1:1 (**73е,ж**),  $CHCl_3:MeOH$  15:1  $\rightarrow$  10:1 (**73з**)). Собранные фракции концентрировали в вакууме. Остаток растирали с водой (**72а,б**) или гексаном (**72в-д**) и перекристаллизовывали из минимального количества соответствующего растворителя (**72а,б**) или смеси растворителей (**72в-д**).

#### 3.28.1. Этиловый эфир 5-(3-(2-метил-4-(морфолин-4-илкарбонил)феноксипропил)изоксазол-3-карбоновой кислоты 72а

Осадок белого цвета, выход 40 %, т.пл. 87-90 °С (ИПС).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 402.4409  $[M]^+$  (56).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.29 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $CH_3CH_2O$ ), 2.09-2.20 (5H, м,  $CH_2CH_2CH_2O$ ,  $CH_3Ph$ ), 3.02 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 3.39-3.61 (8H, м,  $N(CH_2)_2O$ ), 4.05 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 4.34 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $CH_3CH_2O$ ), 6.75 (1H, с, изоксазол), 6.94 (1H, д,  $J = 8.6$ , H6), 7.90 (1H, с, H3), 7.91 (1H, д,  $J = 8.6$ , H5) м.д.

Найдено (%): С, 62.67; Н, 6.50; N, 6.97.  $C_{21}H_{26}N_2O_6$ . Вычислено (%): С, 62.67; Н, 6.51; N, 6.96.

### 3.28.2. Этиловый эфир 5-(3-(2-метил-4-(тиоморфолин-4-илкарбонил)фенокси)пропил)изоксазол-3-карбоновой кислоты 72б

Осадок белого цвета, выход 47 %, т.пл. 51-55 °С (ИПС).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 418.5065  $[M]^+$  (54).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.30 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $CH_3CH_2O$ ), 2.10-2.23 (5H, м,  $CH_2CH_2CH_2O$ ,  $CH_3Ph$ ), 2.61 (4H, м,  $(CH_2)_2S$ ), 3.03 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 3.39-3.61 (4H, м,  $N(CH_2)_2$ ), 3.71 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 4.35 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $CH_3CH_2O$ ), 6.73 (1H, с, изоксазол), 6.94 (1H, д,  $J = 8.9$ , H6), 7.18 (1H, с, H3), 7.20 (1H, д,  $J = 8.9$ , H5) м.д.

Найдено (%): С, 60.28; Н, 6.25; N, 6.68.  $C_{21}H_{26}N_2O_5S$ . Вычислено (%): С, 60.27; Н, 6.26; N, 6.69.

### 3.28.3. Этиловый эфир 5-(3-(2-метил-4-(((3-(трифторметил)фенил)амино)карбонил)фенокси)пропил)изоксазол-3-карбоновой кислоты 72в

Осадок белого цвета, выход 33 %, т.пл. 92-94 °С (гексан/этилацетат).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 476.4450  $[M]^+$  (76).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.30 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $CH_3CH_2O$ ), 2.13-2.25 (5H, м,  $CH_2CH_2CH_2O$ ,  $CH_3Ph$ ), 3.05 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 4.14 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 4.35 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $CH_3CH_2O$ ), 6.73 (1H, с, изоксазол), 7.06 (1H, д,  $J = 8.2$ , H6), 7.41 (1H, д,  $J = 7.7$ ,  $CF_3Ph-H6$ ), 7.57 (1H, т,  $J = 8.0$ ,  $CF_3Ph-H3$ ), 7.82 (1H, с, H3), 7.84 (1H, д,  $J = 8.2$ , H5), 8.04 (1H, д,  $J = 8.4$ ,  $CF_3Ph-H4$ ), 8.22 (1H, с,  $CF_3Ph-H6$ ), 10.27 (1H, уш.с, NH) м.д.

Найдено (%): С, 60.51; Н, 4.86; N, 5.89.  $C_{24}H_{23}F_3N_2O_5$ . Вычислено (%): С, 60.50; Н, 4.87; N, 5.88.

### 3.28.4. Этиловый эфир 5-(3-(2-метил-4-(((3-(трифторметил)бензил)амино)карбонил)фенокси)пропил)изоксазол-3-карбоновой кислоты 72г

Осадок белого цвета, выход 67 %, т.пл. 83-87 °С (гексан/этилацетат).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 490.4716  $[M]^+$  (62).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.30 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $CH_3CH_2O$ ), 2.10-2.22 (5H, м,  $CH_2CH_2CH_2O$ ,  $CH_3Ph$ ), 3.03 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 4.14 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $CH_2CH_2CH_2O$ ), 4.35

(2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.53 (2H, д,  $J = 5.9$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 6.72 (1H, с, изоксазол), 6.99 (1H, д,  $J = 8.2$ , H6), 7.52-7.65 (4H, м,  $\text{CF}_3\text{Ph-H}$ ), 7.71 (1H, с, H3), 7.73 (1H, д,  $J = 8.2$ , H5), 8.88 (1H, уш.с, NH) м.д.

Найдено (%): C, 61.20; H, 5.12; N, 5.70.  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено (%): C, 61.22; H, 5.14; N, 5.71.

### 3.28.5. Этиловый эфир 5-(3-(4-(((2-хлорбензил)амино)карбонил)-2-метилфеноксипропил)изоксазол-3-карбоновой кислоты 72д

Осадок белого цвета, выход 70 %, т.пл. 117-120 °С (гексан/этилацетат).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 456.9187  $[\text{M}]^+$  (43).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.30 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.10-2.22 (5H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 3.03 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.10 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.34 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.51 (2H, д,  $J = 5.9$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 6.72 (1H, с, изоксазол), 6.99 (1H, д,  $J = 8.1$ , H6), 7.22-7.45 (4H, м,  $\text{CPh-H}$ ), 7.73 (1H, с, H3), 7.75 (1H, д,  $J = 8.1$ , H5), 8.81 (1H, уш.с, NH) м.д.

Найдено (%): C, 63.07; H, 5.52; N, 6.14.  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5$ . Вычислено (%): C, 63.09; H, 5.51; N, 6.13.

### 3.28.6. *N,N*-Диметил-5-(3-(2-метил-4-(тиазолидин-3-карбонил)феноксипропил)изоксазол-3-карбоксамид 73е

Масло бесцветное, выход 83 %.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 403.4952  $[\text{M}]^+$  (55).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.10-2.24 (5H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.99 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3.03 (4H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.05 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3.76 (2H, т,  $J = 6.2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 4.09 (2H, т,  $J = 6.2$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.58 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{S}$ ), 6.53 (1H, с, изоксазол), 6.97 (1H, д,  $J = 8.3$ , H6), 7.36 (1H, с, H3), 7.38 (1H, д,  $J = 8.3$ , H5) м.д.

Найдено (%): C, 59.57; H, 6.22; N, 10.44.  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено (%): C, 59.53; H, 6.25; N, 10.41.

### 3.28.7. 5-(3-(4-(Этил(метил)карбамоил)-2-метилфеноксипропил)-*N,N*-диметил-изоксазол-3-карбоксамид 73ж

Масло бесцветное, выход 78 %.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 373.4461  $[\text{M}]^+$  (68).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1.08 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.10-2.24 (5H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.89 (3H, с,  $\text{CONCH}_3$ ), 2.99 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3.01 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.05 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3.34 (2H, к,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.07 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.53 (1H, с, изоксазол), 6.93 (1H, д,  $J = 9.0$ , H6), 7.17 (1H, с, H3), 7.18 (1H, д,  $J = 9.0$ , H5) м.д.

Найдено (%): С, 64.37; Н, 7.22; N, 11.24.  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено (%): С, 64.32; Н, 7.29; N, 11.25.

### 3.28.8. 5-(3-(4-(Диметилкарбамоил)-2-метилфенокси)пропил)- $N,N$ -диметилизоксазол-3-карбоксамид 73з

Масло бесцветное, выход 73 %.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 359.4195  $[\text{M}]^+$  (59).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.10-2.24 (5H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.94 (6H, с,  $\text{PhCONMe}_2$ ), 2.99 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3.01 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.05 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 4.07 (2H, т,  $J = 6.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.52 (1H, с, изоксазол), 6.93 (1H, д,  $J = 8.7$ , H6), 7.19 (1H, с, H3), 7.22 (1H, д,  $J = 8.7$ , H5) м.д.

Найдено (%): С, 63.47; Н, 7.02; N, 11.64.  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено (%): С, 63.49; Н, 7.01; N, 11.69.

### 3.29. Методика получения 5-(3-хлоропропил)- $N,N$ -диметилизоксазол-3-карбоксамида 75

1) Раствор **69** (1.0 моль) и LiOH (1.2 моль) в смеси этанол-вода (3:1) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Оставшийся водный раствор подкисляли добавлением 6 М соляной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали большим количеством воды. Осадок белого цвета, выход 44 %, т.пл. 113-117 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 189.5963  $[\text{M}]^+$  (54).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.16 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 2.97 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.70 (2H, т,  $J = 6.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 6.68 (1H, с, изоксазол), 10.11 (1H, уш.с, OH) м.д.



Найдено (%): С, 44.37; Н, 4.22; N, 7.34.  $C_7H_8ClNO_3$ . Вычислено (%): С, 44.34; Н, 4.25; N, 7.39.

2) Раствор полученной ранее кислоты (1.0 моль), тионилхлорида (3.0 моль) и одной-двух капель ДМФА в ТГФ перемешивали при кипении в течение 4 ч. Реакционную массу концентрировали в вакууме и далее использовали без очистки.

3) К раствору свежеприготовленного хлорангидрида 5-(3-хлоропропил)изоксазол-3-карбоновой кислоты (1.0 ммоль) в диоксане добавляли по каплям 17%-ный диоксановый раствор диметиламина (2.0 ммоль) и перемешивали в течение 16-18 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали, фильтрат концентрировали в вакууме. Бесцветное масло, выход 99 %.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 216.6647  $[M]^+$  (54).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.16 (2H, дт,  $J = 6.5, 7.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2Cl$ ), 2.73 (6H, с,  $N(CH_3)_2$ ), 3.01 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $CH_2CH_2CH_2Cl$ ), 3.61 (2H, т,  $J = 6.6$ ,  $CH_2CH_2CH_2Cl$ ), 6.64 (1H, с, изоксазол) м.д.

Найдено (%): С, 49.87; Н, 6.02; N, 12.94.  $C_9H_{13}ClN_2O_2$ . Вычислено (%): С, 49.89; Н, 6.05; N, 12.93.

### 3.30. Общая методика получения соединений 73а-д

Смесь 72а-д (1.0 ммоль) и 17%-ного раствора диметиламина в ТГФ (5.0 ммоль) перемешивали при 100 °С в течение 3-4 дней. Реакционную массу концентрировали в вакууме. Остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент – гексан:этилацетат 1.5:1) Собранные фракции концентрировали в вакууме. Остаток растирали с гексаном и перекристаллизовывали два раза из минимального количества смеси гексан/этилацетат (за исключением 73а).

#### 3.30.1. *N,N*-Диметил-5-(3-(2-метил-4-(морфолин-4-илкарбонил)фенокси)пропил)изоксазол-3-карбоксамид 73а

Масло бесцветное, выход 94 %.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 401.4562  $[M]^+$  (60).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.09-2.20 (5H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.98 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3.02 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.04 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3.42-3.70 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 4.05 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.52 (1H, с, изоксазол), 6.95 (1H, д,  $J = 8.7$ , H6), 7.20 (1H, д,  $J = 8.7$ , H5), 7.23 (1H, с, H3) м.д.

Найдено (%): С, 62.80; Н, 6.73; N, 10.41.  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено (%): С, 62.83; Н, 6.78; N, 10.47.

### 3.30.2. *N,N*-Диметил-5-(3-(2-метил-4-(тиоморфолин-4-илкарбонил)феноксипропил)изоксазол-3-карбоксамид 73б

Осадок белого цвета, выход 33 %, т.пл. 76-82 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 417.5218  $[\text{M}]^+$  (67).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.10-2.20 (5H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.61 (4H, м,  $(\text{CH}_2)_2\text{S}$ ), 2.99 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3.03 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.05 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3.70 (4H, уш.с,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 4.08 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.52 (1H, с, изоксазол), 6.95 (1H, д,  $J = 9.1$ , H6), 7.18 (1H, с, H3), 7.20 (1H, д,  $J = 9.1$ , H5) м.д.

Найдено (%): С, 60.40; Н, 6.53; N, 10.07.  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено (%): С, 60.41; Н, 6.52; N, 10.06.

### 3.30.3. *N,N*-Диметил-5-(3-(2-метил-4-((3-(трифторметил)фенил)карбамоил)феноксипропил)изоксазол-3-карбоксамид 73в

Осадок белого цвета, выход 40 %, т.пл. 147-152 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 475.4603  $[\text{M}]^+$  (57).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.10-2.26 (5H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.99 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3.05 (2H, т,  $J = 6.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.06 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 4.14 (2H, т,  $J = 6.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.52 (1H, с, изоксазол), 7.06 (1H, д,  $J = 8.6$ , H6), 7.42 (1H, д,  $J = 7.7$ ,  $\text{CF}_3\text{Ph-H6}$ ), 7.58 (1H, т,  $J = 8.0$ ,  $\text{CF}_3\text{Ph-H3}$ ), 7.84 (1H, с, H3), 7.85 (1H, д,  $J = 8.5$ , H5), 8.04 (1H, д,  $J = 8.1$ ,  $\text{CF}_3\text{Ph-H4}$ ), 8.22 (1H, с,  $\text{CF}_3\text{Ph-H6}$ ), 10.30 (1H, уш.с, NH) м.д.

Найдено (%): С, 60.61; Н, 5.07; N, 8.86.  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено (%): С, 60.63; Н, 5.09; N, 8.84.

### 3.30.4. *N,N*-Диметил-5-(3-(2-метил-4-((3-(трифторметил)бензил)карбамоил)феноксипропил)изоксазол-3-карбоксамид 73г

Осадок бежевого цвета, выход 28 %, т.пл. 124-129 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 489.4868  $[M]^+$  (46).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.10-2.22 (5H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.99 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3.03 (2H, т,  $J = 6.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.05 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 4.11 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.53 (2H, д,  $J = 5.9$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 6.51 (1H, с, изоксазол), 7.00 (1H, д,  $J = 8.4$ , H6), 7.52-7.66 (4H, м,  $\text{CF}_3\text{Ph-H}$ ), 7.72 (1H, с, H3), 7.73 (1H, д,  $J = 8.4$ , H5), 8.88 (1H, уш.с, NH) м.д.

Найдено (%): C, 61.31; H, 5.37; N, 8.59.  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено (%): C, 61.34; H, 5.35; N, 8.58.

**3.30.5. *N,N*-Диметил-5-(3-(4-(((2-хлорбензил)амино)карбонил)-2-метилфенокси)-пропил)изоксазол-3-карбоксамид 73д**

Осадок белого цвета, выход 33 %, т.пл. 124-127 °С.

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 455.9339  $[M]^+$  (72).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.11-2.22 (5H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 3.00 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3.01 (2H, т,  $J = 6.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.06 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 4.12 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.52 (2H, д,  $J = 5.9$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 6.51 (1H, с, изоксазол), 7.00 (1H, д,  $J = 8.1$ , H6), 7.22-7.47 (4H, м,  $\text{ClPh-H}$ ), 7.74 (1H, с, H3), 7.75 (1H, д,  $J = 8.1$ , H5), 8.78 (1H, уш.с, NH) м.д.

Найдено (%): C, 63.21; H, 5.77; N, 9.23.  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4$ . Вычислено (%): C, 63.22; H, 5.75; N, 9.22.

## ВЫВОДЫ

1. Проведен структурный дизайн и предложены схемы препаративного получения оригинальных соединений на основе скаффолда изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола. Получена библиотека из более чем 60 ранее неизвестных органических соединений, которые содержат различные виды заместителей в четырех структурных фрагментах используемого скелета – изоксазольном цикле, алкильном линкере, фенильном кольце и оксадиазольном цикле, – и потенциально обладают ингибирующей способностью в отношении изучаемых энтеро- и риновирусов.

2. Впервые методом прямого аминлиза этоксикарбонильной группы изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазолов получены производные, содержащие в изоксазольном кольце фармакофорные карбамоильный, метилкарбамоильный и диметилкарбамоильный заместители, и показана их перспективность в качестве противовирусных агентов.

3. Разработаны методики направленного синтеза и получены неописанные ранее аналоги изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазолов, содержащие линкерный атом серы. Впервые описано раскрытие оксадиазольного цикла под действием нуклеофила (водного раствора диметиламина) при нагревании.

4. Изучена взаимосвязь структуры синтезированных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазолов с их противовирусной активностью и показано, что недоступные ранее изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазолы с небольшими функциональными группами, такими как метил- и нитро-, в третьем положении фенильного кольца проявляют более высокую ингибирующую способность, чем соединения с объемными заместителями. Обнаружено, что производные, имеющие *N,N*-диметилкарбамоильный заместитель в третьем положении изоксазольного кольца, обладают высокой активностью в отношении широкого спектра энтеро- и риновирусов и преодолевают вирусную резистентность.

5. Обнаружен ряд соединений-лидеров в классе производных изоксазол-5-илпропокси-фенил-1,2,4-оксадиазола, имеющих диметилкарбамоильный заместитель в изоксазольном цикле и метильную группу в фенильном кольце или тиоморфолинкарбонильный фрагмент на месте оксадиазольного цикла, которые обладают высокой ингибирующей способностью с широким спектром действия; они переданы для проведения доклинических исследований.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ АНГЛИЙСКИХ СОКРАЩЕНИЙ И ИХ ПЕРЕВОД

Ac – acetyl, ацетил, ацетильная группа

AUC – area under curve, площадь под фармакокинетической кривой

Boc – *tert*-butoxycarbonyl, *трет*-бутоксикарбонил

*t*Bu / *m*-Bu – *tert*-butyl, трет-бутил

CAR – coxsackievirus–adenovirus receptor, рецептор Коксаки- и аденовируса

CC<sub>50</sub> – half-maximal cytotoxic concentration, полумаксимальная цитотоксическая концентрация

C<sub>max</sub> – maximal concentration, максимальная концентрация

CVB3 – Coxsackievirus B3, Коксаки-вирус B3

CL – total clearance, полный клиренс

CPE (cytopathic effect)-inhibition assay – анализ ингибирования цитопатического эффекта

CYP – cytochrome, цитохром

DAF – decay-accelerating factor, фактор ускорения распада компонента

DCC – *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide, *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид

1,1-DCE / 1,1-ДХЭ – 1,1-dichloroethene, 1,1-дихлорэтен, винилиденхлорид

DCM / ДХМ – dichloromethane, дихлорметан

DCU – *N,N'*-dicyclohexylurea, *N,N'*-дициклогексилмочевина

DIPEA – *N,N*-diisopropylethylamine, диизопропилэтиламин

DMAP – 4-dimethylaminopyridine, 4-диметиламинопиридин

DMF / ДМФА – dimethylformamide, диметилформамид

DMF-DMA / ДМФА-ДМА – *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal, диметилформамид диметилацеталь

DMSO / ДМСО – dimethylsulfoxide, диметилсульфоксид

EDCI – 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида

EDU – 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrolyzed urea derivative, мочевины 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида

Et – ethyl, этил, этильная группа

FDA – Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

HRV – human rhinovirus, риновирус человека / человеческий риновирус

HPLC-MS – high-performance liquid chromatography-mass spectrometry, высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией

IC<sub>50</sub> – half-maximal inhibitory concentration, полумаксимальная концентрация ингибирования

ICAM – intercellular adhesion molecule, молекула межклеточной адгезии

*i*Pr / *u*-Pr – isopropyl, изопропил, изопропильная группа

Viral yield reduction analysis – анализ сокращения вирусной выработки

VP1-4 – viral proteins 1-4, вирусные белки 1-4

$k_{el}$  – elimination constant, константа элиминации

LDL-R – low-density lipoprotein receptor, рецептор липопротеинов низкой плотности

Me – methyl, метил, метильная группа

MIC – minimum inhibitory concentration, минимальная ингибирующая концентрация

MRT – mean residence time, среднее время удержания препарата в организме

NBS – *N*-bromosuccinimide, *N*-бромсукцинимид

NCS – *N*-chlorosuccinimide, *N*-хлорсукцинимид

NMP – *N*-methyl-2-pyrrolidone, *N*-метил-2-пирролидон

Ph – phenyl, фенил, фенильное кольцо

PTSA – *p*-toluenesulfonic acid, *p*-толуолсульфоукислота

rt – room temperature, комнатная температура

SAR – structure-activity relationship, взаимосвязь структура-активность

TEA – triethanolamine, триэтаноламин

THF / ТГФ – tetrahydrofuran, тетрагидрофуран

$T_{max}$  – time to maximum concentration – время достижения максимальной концентрации

$T_{1/2}$  – half-life time, период полувыведения

$V_d$  – volume of distribution, объем распределения

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pitkäranta A., Hayden F.G. Rhinoviruses: important respiratory pathogens // *Ann Med.* – 1998. – Vol. 30, No. 6. – P. 529-537.
2. Monto A.S., Fendrick A.M., Sarnes M.W. Respiratory illness caused by picornavirus infection: a review of clinical outcomes // *Clin. Ther.* – 2001. – Vol. 23. – P. 1615-1627.
3. Friedlander S.L., Busse W.W. The role of rhinovirus in asthma exacerbations // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116, No. 2. – P. 267-273.
4. Thibaut H.J., Lacroix C., De Palma A.M., Franco D., Decramer M., Neyts J. Toward antiviral therapy/prophylaxis for rhinovirus-induced exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: challenges, opportunities, and strategies // *Rev. Med. Virol.* – 2016. – Vol. 26, No. 1. – P. 21-33.
5. Chiu W.Y., Lo Y.H., Yeh T.C. Coxsackievirus associated hand, foot and mouth disease in an adult // *QJM.* – 2016. – Vol. 109, No. 12. – P. 823-824.
6. Wang Y., Zou G., Xia A., Wang X., Cai J., Gao Q., Yuan S., He G., Zhang S., Zeng M., Altmeyer R. Enterovirus 71 infection in children with hand, foot, and mouth disease in Shanghai, China: epidemiology, clinical feature and diagnosis // *Viol. J.* – 2015. – Vol. 12. – Article number: 83.
7. Wang S.M., Liu C.C. Enterovirus 71: epidemiology, pathogenesis and management // *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2009. – Vol. 7, No. 6. – P. 735-742.
8. Wright P.W., Strauss G.H., Langford M.P. Acute hemorrhagic conjunctivitis // *Am. Fam. Physician.* – 1992. – Vol. 45, No. 1. – P. 173-178.
9. Langford M.P., Anders E.A., Burch M.A. Acute hemorrhagic conjunctivitis: anti-coxsackievirus A24 variant secretory immunoglobulin A in acute and convalescent tear // *Clin. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 9. – P. 1665-1673.
10. Скрипченко Н.В., Сорокина М.Н., Иванова В.В., Команцев В.Н. Острые вялые параличи у детей в современных условиях // *Рос. вестн. перинатол. и педиат.* – 1999. – № 3. – С. 31-35.
11. Chen I.-Ju, Hu S.-C., Hung K.-L., Lo C.-W. Acute flaccid myelitis associated with enterovirus D68 infection // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97, No. 36. – e11831.

12. Knoester M., Helfferich J., Poelman R., Van Leer-Buter C., Brouwer O., Niesters H. Twenty-nine Cases of Enterovirus-D68–associated Acute Flaccid Myelitis in Europe 2016 // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2019. – Vol. 38, No. 1. – P. 16-21.
13. Ramsingh AI. CVB-induced pancreatitis and alterations in gene expression // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2008. – Vol. 323. – P. 241-258.
14. Rotbart H.A. Enteroviral infections of the central nervous system // *Clin. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 20, No. 4. – P. 971-981.
15. Lee B.E., Davies H.D. Aseptic meningitis // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 20, No. 3. – P. 272-277.
16. Michos A.G., Syriopoulou V.P., Hadjichristodoulou C., Daikos G.L., Lagona E., Douridas P., Mostrou G., Theodoridou M. Aseptic meningitis in children: analysis of 506 cases // *PLoS One.* – 2007. – Vol. 2, No. 7. – e674.
17. Fowlkes A.L., Honarmand S., Glaser C., Yagi S., Schnurr D., Oberste M.S., Anderson L., Pallansch M.A., Khetsuriani N. Enterovirus-associated encephalitis in the California encephalitis project, 1998-2005 // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 198, No. 11. – P. 1685-1691.
18. Kim K.S., Hufnagel G., Chapman N.M., Tracy S. The group B coxsackieviruses and myocarditis // *Rev. Med. Virol.* – 2001. – Vol. 11. – P. 355-368.
19. Knipe D.M., Howley P., Pallansch M.A. Enteroviruses: Polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. В: Knipe D.M., Howley P. (ред.) *Fields Virology: 6th ed.* – Lippincott Williams & Wilkins, 2013. – Vol. 2. – P. 490-530.
20. Turner R.B., Lee W.-M. Rhinovirus. В: Richman D.D., Whitley R.J., Hayden F.G. (ред.) *Clinical virology: 3rd ed.* – ASM Press, 2009. – P. 1063-1082.
21. Lee W.M., Kiesner C., Pappas T., Lee I., Grindle K., Jartti T., Jakiela B., Lemanske R.F., Shult P.A., Gern J.E. A diverse group of previously unrecognized human rhinoviruses are common causes of respiratory illnesses in infants // *PLoS ONE.* – 2007. – Vol. 2, No. 10. – Article number: e966.
22. World Health Organization: Poliomyelitis [Электронный ресурс]: статья. URL: [www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/en/](http://www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/en/) (дата обращения 19.09.2019).



23. Wang X., An Z., Huo D., Jia L., Li J., Yang Y., Liang Z., Wang Q., Wang H. Enterovirus A71 vaccine effectiveness in preventing enterovirus A71 infection among medically-attended hand, foot, and mouth disease cases, Beijing, China // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2019. – Vol. 15, No. 5. – P. 1183-1190.
24. Mao Q.Y., Wang Y., Bian L., Xu M., Liang Z. EV71 vaccine, a new tool to control outbreaks of hand, foot and mouth disease (HFMD) // *Expert Rev. Vaccines.* – 2016. – Vol. 15, No. 5. – P. 599-606.
25. Rotbart H.A. Treatment of picornavirus infections // *Antiviral Res.* – 2002. – Vol. 53. – P. 83-98.
26. Hayden F.G., Herrington D.T., Coats T.L., Kim K., Cooper E.C., Villano S.A., Liu S., Hudson S., Pevear D.C., Collett M., McKinlay M. Efficacy and safety of oral pleconaril for treatment of colds due to picornaviruses in adults: results of 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 36, No. 12. – P. 1523-1532.
27. Senior K. FDA panel rejects common cold treatment // *Lancet Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 2. – P. 264.
28. Genetic Engineering & Biotechnology News: Aviragen Antiviral Drug Vapendavir Fails Phase IIb Study in Asthma Patients [Электронный ресурс]: статья. URL: [www.genengnews.com/topics/drug-discovery/aviragen-antiviral-drug-vapendavir-fails-phase-iib-study-in-asthma-patients/](http://www.genengnews.com/topics/drug-discovery/aviragen-antiviral-drug-vapendavir-fails-phase-iib-study-in-asthma-patients/) (дата обращения 19.09.2019).
29. Collett M.S., Hincks J.R., Benschop K., Duizer E., Avoort H. van der, Rhoden E., Liu H., Oberste M.S., McKinlay M.A., Hartford M. Antiviral activity of pocapavir in a randomized, blinded, placebo-controlled human oral poliovirus vaccine challenge model // *J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 215, No. 3. – P. 335-343.
30. Tuthill T. J., Gropelli E., Hogle J. M., Rowlands D.J. Picornaviruses. В: Johnson J. (ред). *Cell Entry by Non-Enveloped Viruses. Current Topics in Microbiology and Immunology.* – Springer, 2010. – Vol. 343. – P. 43-89.
31. De Palma A.M., Vliegen I., De Clercq E., Neyts J. Selective inhibitors of picornavirus replication // *Med. Res. Rev.* – 2008. – Vol. 28, No. 6. – P. 823-884.

32. Rossmann M.G. The canyon hypothesis // *Viral Immunol.* – 1989. – Vol. 2, No. 3. – P. 143-161.
33. Rossmann M.G., He Y., Kuh R.J. Picornavirus-receptor interactions // *Trends in Microbiology.* – 2002. – Vol. 10, No.7. – P. 324-331.
34. Ledford R.M., Patel N.R., Demenczuk T.M., Watanyar A., Herberitz T., Collett M.S., Pevear D.C. VP1 sequencing of all human rhinovirus serotypes: insights into genus phylogeny and susceptibility to antiviral capsid-binding compounds // *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78, No. 7. – 3663-3674.
35. Oliveira M.A., Zhao R., Lee W.M., Kremer M.J., Minor I., Rueckert R.R., Diana G.D., Pevear D.C., Dutko F.J., McKinlay M.A. The structure of human rhinovirus 16 // *Structure.* – 1993. – Vol. 1, No. 1. – P. 51-68.
36. Liu Y., Hill M.G., Klose T., Chen Z., Watters K., Bochkov Y.A., Jiang W., Palmenberg A.C., Rossmann M.G. Atomic structure of a rhinovirus C, a virus species linked to severe childhood asthma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2016. – Vol. 113, No. 32. – P. 8997-9002.
37. Baggen J., Thibaut H.J., Strating J.R.P.M., Kuppeveld F.J.M. The life cycle of non-polio enteroviruses and how to target it // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2018. – Vol. 16, No. 6. – P. 368-381.
38. Diana G.D., Salvador U.J., Zalay E.S., Johnson R.E., Collins J.C., Johnson D., Hinshaw W.B., Lorenz R.R., Thielking W.H., Pancic F. Antiviral activity of some beta-diketones. 1. Aryl alkyl diketones. In vitro activity against both RNA and DNA viruses // *J. Med. Chem.* – 1977. – Vol. 20. – P. 750-756.
39. Diana G.D., Salvador U.J., Zalay E.S., Carabateas P.M., Williams G.L., Collins J.C., Pancic F. Antiviral activity of some beta-diketones. 2. Aryloxy alkyl diketones. In vitro activity against both RNA and DNA viruses // *J. Med. Chem.* – 1977. – Vol. 20. – P. 757-761.
40. Diana G.D., Carabateas P.M., Salvador U.J., Williams G.L., Zalay E.S., Pancic F., Steinberg B.A., Collins J.C. Antiviral activity of some beta-diketones. 3. Aryl bis(beta-diketones). Antiherpetic activity // *J. Med. Chem.* – 1978. – Vol. 21. – P. 689-692.

41. Diana G.D., Carabateas P.M., Johnson R.E., Williams G.L., Pancic F., Collins J.C. Antiviral activity of some beta-diketones. 4. Benzyl diketones. In vitro activity against both RNA and DNA viruses // *J. Med. Chem.* – 1978. – Vol. 21. – P. 889-894.
42. Diana G.D., Salvador U.J., Zalay E.S, Carabateas P.M., Williams G.L., Collins J.C., Pancic F. Antiviral activity of some beta-diketones. 2. Aryloxy alkyl diketones. In vitro activity against both RNA and DNA viruses // *J. Med. Chem.* – 1977. – Vol. 20. – P. 757-761.
43. McSharry J.J., Caliguiri L.A., Eggers H.J. Inhibition of uncoating of poliovirus by arildone, a new antiviral drug // *Virology.* – 1979. – Vol. 97. – P. 307-315.
44. Kim K.S., Sapienza V.J., Carp R.I. Antiviral activity of arildone on deoxyribonucleic acid and ribonucleic acid viruses // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1980. – Vol. 18, No. 2. – P. 276-280.
45. Caliguiri L.A., McSharry J.J., Lawrence G.W. Effect of arildone on modifications of poliovirus in vitro // *Virology.* – 1980. – Vol. 105. – P. 86-93.
46. McKinlay M.A., Miralles J.V., Brisson C.J., Pancic F. Prevention of human poliovirus-induced paralysis and death in mice by the novel antiviral agent arildone // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1982. – Vol. 22. – P. 1022-1025.
47. Diana G.D., McKinlay M.A., Brisson C.J., Zalay E.S., Miralles J.V., Salvador U.J. Isoxazoles with antipicornavirus activity // *J. Med. Chem.* – 1985. – Vol. 28. – P. 748-752.
48. Diana G.D., McKinlay M.A., Otto M.J., Akullian V., Oglesby C. (4,5-Dihydro-2-oxazolyl)phenoxyalkylisoxazoles. Inhibitors of picornavirus uncoating // *J. Med. Chem.* – 1985. – Vol. 28. – P. 1906-1910.
49. Otto M.J., Fox M.P., Fancher M.J., Kuhrt M.F., Diana G.D., McKinlay M.A. In vitro activity of WIN 51711, a new broad-spectrum antipicornavirus drug // *Antimicro. Agents Chemother.* – 1985. – Vol. 27. – P. 883-886.
50. McKinlay M.A., Frank J.A., Benziger D.P., Steinberg B.A. Use of WIN 51711 to prevent echovirus type 9-induced paralysis in suckling mice // *J. Infect. Dis.* – 1986. – Vol. 154. – P. 676-681.
51. McKinlay M.A., Steinberg B.A. Oral efficacy of WIN 51711 in mice infected with human poliovirus // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1986. – Vol. 29. – P. 30-32.

52. Diana G.D., Oglesby R.C., Akullian V., Carabateas P.M., Cutcliffe D., Mallamo J.P., Otto M.J., McKinlay M.A., Maliski E.G., Michalec S.J. Structure-activity studies of 5-[[4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)phenoxy]alkyl]-3-methylisoxazoles: inhibitors of picornavirus uncoating // *J. Med. Chem.* – 1987. – Vol. 30, No. 2. – P. 383-388.
53. Diana G.D., Cutcliffe D., Oglesby R.C., Otto M.J., Mallamo J.P., Akullian V., McKinlay M.A. Synthesis and structural activity studies of some disubstituted phenylisoxazoles against human picornaviruses // *J. Med. Chem.* – 1989. – Vol. 32. – P. 450-455.
54. Woods M.G., Diana G.D., Rogge M.C., Otto M.J., Dutko F.J., McKinlay M.A. In vitro and in vivo activities of WIN 54954, a new broad-spectrum antipicornavirus drug // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1989. – Vol. 33. – P. 2069-2074.
55. See D.M., Tilles J.G. Treatment of Coxsackievirus A9 myocarditis in mice with WIN 54954 // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1992. – Vol. 36. – P. 425-428.
56. See D.M., Tilles J.G. WIN 54954 treatment of mice infected with a diabetogenic strain of group B coxsackievirus // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1993. – Vol. 37. – P. 1593-1598.
57. Turner R.B., Dutko F.J., Goldstein N.H., Lockwood G., Hayden F.G. Efficacy of oral WIN 54954 for prophylaxis of experimental rhinovirus infection // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1993. – Vol. 37. – P. 297-300.
58. Diana G.D., Cutcliffe D., Volkots D.L., Mallamo J.P., Bailey T.R., Vescio N., Oglesby R.C., Nitz T.J., Wetzel J., Giranda V. Antipicornavirus Activity of Tetrazole Analogues Related to Disoxaril // *J. Med. Chem.* – 1993 – Vol. 36, No. 22. – P. 3240-3250.
59. Guiles J.W., Diana G.D., Pevear D.C. [(Biaryloxy)alkyl]isoxazoles: Picornavirus Inhibitors // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 38, No. 14. – P. 2780-2783.
60. Bailey T.R., Diana G.D., Kowalczyk P.J., Akullian V., Eissenstat M.A., Cutcliffe D., Mallamo J.P., Carabateas P.M., Pevear D.C. Antirhinoviral Activity of Heterocyclic Analogs of Win 54954 // *J. Med. Chem.* – 1992. – Vol. 35. – P. 4628-4633.
61. Diana G.D., Volkots D.L., Nitz T.J., Bailey T.R., Long M.A., Vescio N., Aldous S., Pevear D.C., Dutko F.J. Oxadiazoles as Ester Bioisosteric Replacements in Compounds

Related to Disoxaril. Antirhinovirus Activity // *J. Med. Chem.* – 1994. – Vol. 37, No. 15. – P. 2421-2436.

62. Bailey T.R., Diana G.D., Mallamo J.P., Vescio N., Draper T.L., Carabateas P.M., Long M.A., Giranda V.L., Dutko F.J., Pevear D.C. An Evaluation of the Antirhinoviral Activity of Acylfuran Replacements for 3-Methylisoxazoles. Are 2-Acetylfurans Bioisosteres for 3-Methylisoxazoles? // *J. Med. Chem.* – 1994. – Vol. 37, No. 24. – P. 4177-4184.

63. Bailey T.B., Diana G.D., Draper T.L., Vescio N., Nitz T.J., Pevear D.P., Dutko F.J. 3-Pyridines as replacements for an isoxazole ring: The antirhinoviral activity of pyridine analogues related to disoxaril // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1995. – Vol. 5, No. 9. – P. 985-990.

64. Diana G.D., Rudewicz P., Pevear D.C., Nitz T.J., Aldous S.C., Aldous D.J., Robinson D.T., Draper T., Dutko F.J. Picornavirus Inhibitors: Trifluoromethyl Substitution Provides a Global Protective Effect against Hepatic Metabolism // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 38, No. 8. – P. 1355-1371.

65. Schiff G.M., Sherwood J.R. Clinical activity of pleconaril in an experimentally induced coxsackievirus A21 respiratory infection // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 181, No. 1. – P. 20-26.

66. Nowak-Wegrzyn A., Phipatanakul W., Winkelstein J.A., Forman M.S., Lederman H.M. Successful treatment of enterovirus infection with the use of pleconaril in 2 infants with severe combined immunodeficiency // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 32, No. 1. – P. E13-14.

67. Aradottir E., Alonso E.M., Shulman S.T. Severe neonatal enteroviral hepatitis treated with pleconaril // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2001. – Vol. 20, No. 4. – P. 457-459.

68. Bauer S., Gottesman G., Sirota L., Litmanovitz I., Ashkenazi S., Levi I. Severe Coxsackie virus B infection in preterm newborns treated with pleconaril // *Eur. J. Pediatr.* – 2002. – Vol. 161, No. 9. – P. 491-493.

69. Abzug M.J., Cloud G., Bradley J., Sánchez P.J., Romero J., Powell D., Lepow M., Mani C., Capparelli E.V., Blount S., Lakeman F., Whitley R.J., Kimberlin D.W. Double

blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2003. – Vol. 22, No. 4. – P. 335-341.

70. Schmidtke M., Wutzler P., Zieger R., Riabova O.B., Makarov V.A. New pleconaril and [(biphenyloxy)propyl]isoxazole derivatives with substitutions in the central ring exhibit antiviral activity against pleconaril-resistant coxsackievirus B3 // *Antiviral Res.* – 2009. – Vol. 81, No. 1. – P. 56-63.

71. Shia K.S., Li W.T., Chang C.M., Hsu M.C., Chern J.H., Leong M.K., Tseng S.N., Lee C.C., Lee Y.C., Chen S.J., Peng K.C., Tseng H.Y., Chang Y.L., Tai C.L., Shih S.R. Design, synthesis, and structure-activity relationship of pyridyl imidazolidinones: A novel class of potent and selective human enterovirus 71 inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45. – P. 1644-1655.

72. Shih S., Tsai M., Tseng S., Won K.F., Shia K.S., Li W.T., Chern J.H., Chen G.W., Lee C.C., Lee Y.C., Peng K.C., Chao Y.S. Mutation in Enterovirus 71 Capsid Protein VP1 Confers Resistance to the Inhibitory Effects of Pyridyl Imidazolidinone Mutation in Enterovirus 71 Capsid Protein VP1 Confers Resistance to the Inhibitory Effects of Pyridyl Imidazolidinone // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48. – P. 3523-3529.

73. Chern J.H., Lee C.C., Chang C.S., Lee Y.C., Tai C.L., Lin Y.T., Shia K.S., Lee C.Y., Shih S.R. Synthesis and antienteroviral activity of a series of novel, oxime ether-containing pyridyl imidazolidinones // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14. – P. 5051-5056.

74. Chang C.S., Lin Y., Shih S., Lee C.C., Lee Y.C., Tai C.L., Tseng S.N., Chern J.H. Design, Synthesis, and Antipicornavirus Activity of 1-[5-(4-Aryloxy)alkyl]-3-pyridin-4-ylimidazolidin-2-one Derivatives // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48. – P. 3522-3535.

75. Chen T.C., Liu S.C., Huang P.N. Antiviral activity of pyridyl imidazolidinones against enterovirus 71 variants // *J. Biomed. Sci.* – 2008. – Vol. 15. – P. 291-300.

76. Ho J.Y., Chern J.H., Hsieh C.F., Liu S.T., Liu C.J., Wang Y.S., Kuo T.W., Hsu S.J., Yeh T.K., Shih S.R., Hsieh P.W., Chiu C.H., Horng J.T. In vitro and in vivo studies of a potent capsid binding inhibitor of enterovirus 71 // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2016. – Vol. 71. – P. 1922-1932.

77. Stokbroekx R.A., Van Der Aa M.J.M., Willems J.J.M., Luyckx M.G.M. Anti-virally active pyridazinamines // Патент EP0156433A3. – 1985.
78. Andries K., Dewindt B., De Brabander M., Stokbroekx R., Janssen P.A. In vitro activity of R 61837, a new antirhinovirus compound // Arch. Virol. – 1988. – Vol. 101. – P. 155-167.
79. al-Nakib W., Higgins P.G., Barrow G.I., Tyrrell D.A., Andries K., Vanden Bussche G., Taylor N., Janssen P.A. Suppression of colds in human volunteers challenged with rhinovirus by a new synthetic drug (R61837) // Antimicrob. Agents Chemother. – 1989. – Vol. 33, No. 4. – P. 522-555.
80. Andries K., Dewindt B., Snoeks J., Willebrords R., van Eemeren K., Stokbroekx R., Janssen P.A. In vitro activity of pirodavir (R 77975), a substituted phenoxy-pyridazinamine with broad-spectrum antipicornaviral activity // Antimicrob. Agents Chemother. – 1992. – Vol. 36. – P. 100-107.
81. Hayden F.G., Andries K., Janssen P.A. Safety and efficacy of intranasal pirodavir (R77975) in experimental rhinovirus infection // Antimicrob. Agents Chemother. – 1992. – Vol. 36. – P. 727-732.
82. Hayden F.G., Hipskind G.J., Woerner D.H., Eisen G.F., Janssen M., Janssen P.A., Andries K. Intranasal pirodavir (R77975) treatment of rhinovirus colds // Antimicrob. Agents Chemother. – 1995. – Vol. 39. – P. 290-294.
83. Andries K. Discovery of pirodavir, a broad-spectrum inhibitor of rhinoviruses In: Adams J., Merluzzi V.J. (eds.) The search for antiviral drugs. – Birkhauser Boston, 1993. – P. 179-209.
84. Watson K.G., Brown R.N., Cameron R., Chalmers D.K., Hamilton S., Jin B., Krippner G.Y., Luttick A., McConnell D.B., Reece P.A., Ryan J., Stanislawski P.C., Tucker S.P., Wu W.-Y., Barnard D.L., Sidwell R.W. An orally bioavailable oxime ether capsid binder with potent activity against human rhinovirus // J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 46. – P. 3181-3184.
85. Barnard D.L., Hubbard V.D., Smee D.F., Sidwell R.W., Watson K.G., Tucker S.P., Reece P.A. In vitro activity of expanded-spectrum pyridazinyl oxime ethers related to

pirodavir: Novel capsid-binding inhibitors with potent antipicornavirus activity // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48. – P. 1766-1772.

86. Brown R.N., Cameron R., Chalmers D.K., Hamilton S., Luttick A., Krippner G.Y., McConnell D.B., Nearn R., Stanislawski P.C., Tucker S.P., Watson K.G. 2-Ethoxybenzoxazole as a bioisosteric replacement of an ethyl benzoate group in a human rhinovirus (HRV) capsid binder // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15. – P. 2051-2055.

87. Matz M. Vapendavir significantly improves upper respiratory symptoms of naturally acquired rhinovirus infection in asthmatic adults: Results of a phase 2 clinical trial // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42. – P. 1493.

88. Annual report pursuant to Section 13 or 15(d) of the securities exchange act of 1934 [Электронный ресурс]: статья. URL: [www.sec.gov/Archives/edgar/data/72444/000143774917015526/avir20170630\\_10k.htm](http://www.sec.gov/Archives/edgar/data/72444/000143774917015526/avir20170630_10k.htm) (дата обращения 19.09.2019).

89. Rozhon E., Cox S., Buontempo P.J., O'Connell J., Slater W., DeMartino J., Schwartz J., Miller G., Arnold E., Zhang A. SCH 38057: A picornavirus capsid-binding molecule with antiviral activity after the initial stage of viral uncoating // *Antiviral Res.* – 1993. – Vol. 21. – P. 15-35.

90. Cox S., Buontempo P.J., Wright-Minogue J., DeMartino J.L., Skelton A.M., Ferrari E., Schwartz J., Rozhon E.J., Linn C.C., Girijavallabhan V., O'Connell J.F. Antipicornavirus activity of SCH 47802 and analogs: In vitro and in vivo studies // *Antiviral Res.* – 1996. – Vol. 32. – P. 71-79.

91. Girijavallabhan V.M., Ganguly A.K., Versace R.W. Certain substituted phenoxy-methyl phenyl-methoxy benzenes having antiviral activity // Патент US5350772A. – 1994.

92. Buontempo P.J., Cox S., Wright-Minogue J., DeMartino J.L., Skelton A.M., Ferrari E., Albin R., Rozhon E.J., Girijavallabhan V., Modlin J.F., O'Connell J.F. SCH 48973: a Potent, Broad-Spectrum, Antienterovirus Compound // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1997. – Vol. 41, No. 6. – P. 1220-1225.



93. Torres-Torres S., Myers A.L., Klatte J.M., Rhoden E.E., Oberste M.S., Collett M.S., McCulloh R.J. First use of investigational antiviral drug pocapavir (v-073) for treating neonatal enteroviral sepsis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2015. – Vol. 34, No. 1. – P. 52-54.
94. Oberste M.S., Moore D., Anderson B., Pallansch M.A., Pevear D.C., Collett M.S. In vitro antiviral activity of V-073 against polioviruses // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – Vol. 53, No. 10. – P. 4501-4503.
95. Makarov V.A., Braun H., Richter M., Riabova O.B. Pyrazolopyrimidines: potent inhibitors targeting the capsid of rhino- and enteroviruses // *ChemMedChem.* – 2015. – Vol. 10, No. 10. – P. 1629-1634.
96. Wald J., Pasin M., Richter M., Walther C., Mathai N., Kirchmair J., Makarov V.A., Goessweiner-Mohr N., Marlovits T.C., Zanella I., Real-Hohn A., Verdaguer N., Blaas D., Schmidtke M. Cryo-EM structure of pleconaril-resistant rhinovirus-B5 complexed to the antiviral OBR-5-340 reveals unexpected binding site // *PNAS.* – 2019. – Vol. 116, No. 38. – P. 19109-19115.
97. Braun H., Kirchmair J., Williamson M.J., et al. Molecular mechanism of a specific capsid binder resistance caused by mutations outside the binding pocket // *Antiviral Res.* – 2015. – Vol. 123. – P. 138-145.
98. Salorinne K., Lahtinen T., Marjomäkib V., Häkkinen H. Polymorphic and solvate structures of ethyl ester and carboxylic acid derivatives of WIN 61893 analogue and their stability in solution // *CrystEngComm.* – 2014. – Vol. 16, No. 38. – P. 9001-9009.
99. Zysman-Colman E., Arias K., Siegel J.S. Synthesis of arylbromides from arenes and N-bromosuccinimide (NBS) in acetonitrile – A convenient method for aromatic bromination // *Can. J. Chem.* – 2009. – Vol. 87, No. 2. – P. 440-447.
100. Friedman L., Shechter H. Dimethylformamide as a Useful Solvent in Preparing Nitriles from Aryl Halides and Cuprous Cyanide; Improved Isolation Techniques // *J. Org. Chem.* – 1961. – Vol. 26, No. 7. – P. 2522-2524.
101. Srivastava R.M., Pereira M.C., Faustino W.W.M., Coutinho K., dos Anjos J.V., de Melo S.J. Synthesis, mechanism of formation, and molecular orbital calculations of arylamidoximes // *Monatsh. Chem.* – 2009. – Vol. 140, No. 11. – P. 1319-1324.

102. Kozikowski A.P., Adamcz M. Methods for the stereoselective cis-cyanohydroxylation and -carboxyhydroxylation of olefins // *J. Org. Chem.* – 1983. – Vol. 48, No. 3. – P. 366-372.
103. Fischer E., Speier A. Darstellung der Ester // *Chemische Berichte.* – 1895 – Vol. 28. – P. 3252-3258.
104. Shuvalov V.Y., Shestakov A.N., Kulakova L.A., Kuratova A.K., Vorontsova M.A. Synthesis of 4-nitro- $\gamma$ -carbolines by Graebe–Ullmann reaction // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2019. – Vol. 55, No. 9. – P. 844-850.
105. Said S.B., Skarżewski J., Młchowski J. Oxidative Conversion of Aldoximes into Carboxylic Acid Esters // *Synth. Commun.* – 1992. – Vol. 22, No. 13. – P. 1851-1862.
106. Egorova A., Kazakova E., Jahn B., Ekins S., Makarov V., Schmidtke M. Novel pleconaril derivatives: influence of substituents in the isoxazole and phenyl rings on the antiviral activity against enteroviruses // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 188, 112007.
107. Steinkopf W., Jurgens B. Über die Konstitution der aci-Nitrokorper // *J. Prakt. Chem.* – 1911. – Vol. 84. – P. 686-713.
108. Kikuchi C., Tabata Y., Yamakawa T., Matsuhira T., Watanabe N., Kubota N., Kaneda K. PDE4 inhibitor // Патент US9890142B2. – 2014.
109. Clauson-Kaas N., Tyle Z. Preparation of Cis- and Trans 2,5-Dimethoxy-2-(acetamidomethyl)-2,5-dihydrofuran, of Cis- and Trans 2,5-Dimethoxy-2-(acetamidomethyl)-tetrahydrofuran and of 1-Phenyl-2-(acetamidomethyl)-pyrrole. // *Acta Chem. Scand.* – 1952. – Vol. 6. – P. 667-670.
110. Chapter 146. Clauson-Kaas Reaction. B: Wang Z. (ред.) *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents.* – John Wiley & Sons, 2009. – P. 665-667.
111. Abdulla R.F., Brinkmeyer R.S. The chemistry of formamide acetals // *Tetrahedron.* – 1979. – Vol. 35, No. 14. – P. 1675-1735.
112. Campaigne E. Adrien Albert and the Rationalization of Heterocyclic chemistry. *J. Chem. Educ.* – 1986. – Vol. 63, No.10. – P. 860-863.
113. Forrest H.S., Walker J. Chemotherapeutic agents of the sulphone type. Part V. 2: 5-Disubstituted derivatives of pyridine // *J. Chem. Soc.* – 1948. – P. 1935-1945.

114. Ramachandran U., Mital A., Bharatam P.V., Khanna S., Rao P.R., Srinivasan K., Kumar R., Chawla H.P., Kaul C.L., Raichur S., Chakrabarti R. Studies on some glitazones having pyridine as the linker unit // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 12, No. 4. – P. 655-662.
115. Newman M.S., Hetzel F.W. Thiophenols from phenols: 2-naphthalenethiol // *Org. Synth.* – 1971. – Vol. 51. – P. 139.
116. Neises B., Steglich W. Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids // *Angew. Chem. Int.* – 1978. – Vol. 17, No. 7. – P. 522-524.
117. Gu T., Rachwal B., Siddiqui O., Rachwal S., Kitahara I., Simavoryan S., Wang P., Yamamoto M. Chromophores for photochromic compositions useful for three dimensional display applications // Патент US20170044373A1. – 2015.
118. Alexander M.D., McDonald J.J., Ni Y., Niu D., Petter R.C., Qiao L., Singh J., Wang T., Zhu Z. M<sub>2</sub> inhibitors and uses thereof // Патент WO2014149164A1. – 2014.
119. Chapter 7. Protection for the Amino Group. B: Wuts P.G.M., Greene T.W. (ред.) *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis.* – John Wiley & Sons, 2006. – P. 696-926.
120. Shendage D.M., Fröhlich R., Haufe G. Highly Efficient Stereoconservative Amidation and Deamidation of  $\alpha$ -Amino Acids // *Org. Lett.* – 2004. – Vol. 6, No. 21. – P. 3675-3678.
121. Liu K.G., Robichaud A.J. A general and convenient synthesis of N-aryl piperazines // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46. – P. 7921-7922.
122. Piotrowski D.W., Rogers B.N., McWhorter W.W., Walker D.P., Corbett J.W., Groppi V.E., Rudmann D.G. Positive allosteric modulators of the nicotinic acetylcholine receptor // Патент WO2003093250A2. – 2002.
123. Li W.T., Hwang D.R., Chen C.P., Shen C.W., Huang C.L., Chen T.W., Lin C.H., Chang Y.L., Chang Y.Y., Lo Y.K., Tseng H.Y., Lin C.C., Song J.S., Chen H.C., Chen S.J., Wu S.H., Chen C.T. Synthesis and biological evaluation of N-heterocyclic indolyl glyoxylamides as orally active anticancer agents // *J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 46, No. 9. – P. 1706-1715.

124. Aggen J.B., Dairaghi D.J., McMaster B.E., Pennell A.M.K., Sen S., Wright J.J.K. 1-Aryl-4-substituted piperazine derivatives for use as ccr1 antagonists for the treatment of inflammation and immune disorders // Патент EP1531822A1. – 2003.
125. Ge Z., Ji Q., Chen C., Liao Q., Wu H., Liu X., Huang Y., Yuan L., Liao F. Synthesis and biological evaluation of novel 3-substituted amino-4-hydroxylcoumarin derivatives as chitin synthase inhibitors and antifungal agents // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – 2016. – Vol. 31, No. 2. – P. 219-228.
126. Cheng H., Wan J., Lin M.I., Liu Y., Lu X., Liu J., Xu Y., Chen J., Tu Z., Cheng Y.S., Ding K. Design, synthesis, and in vitro biological evaluation of 1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide derivatives as new anti-influenza A agents targeting virus nucleoprotein // J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 55. – P. 2144-2153.
127. Kim J., Shin J.S., Ahn S., Han S.B., Jung Y.S. 3-Aryl-1,2,4-oxadiazole derivatives active against human rhinovirus // ACS Med. Chem. Lett. – 2018. – Vol. 9, No. 7. – P. 667-672.
128. Lu C., Li A.P. Species comparison in P450 induction: effects of dexamethasone, omeprazole, and rifampin on P450 isoforms 1A and 3A in primary cultured hepatocytes from man, Sprague-Dawley rat, minipig, and beagle dog // Chem. Biol. Interact. – 2001. – Vol. 134, No. 3. – P. 271-281.
129. Volobueva A., Egorova A., Galochkina A., Ekins S., Zarubaev V., Makarov V. The Evolution of Pleconaril: modified O-alkyl linker analogs have biological activity towards Coxsackievirus B3 Nancy // Molecules. – 2020.