

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092451 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.16

(22) Дата подачи заявки
2019.06.20

(51) Int. Cl. C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 261/20 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ

(31) 1810092.5

(32) 2018.06.20

(33) GB

(86) PCT/EP2019/066337

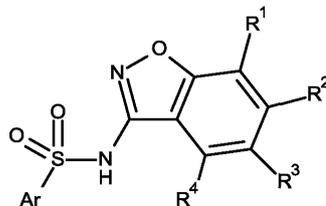
(87) WO 2019/243491 2019.12.26

(71) Заявитель:
СиТиЭксТи ПТИ ЛИМИТЕД (AU)

(72) Изобретатель:
Стаплл Пол Энтони, Лагиакос Хелен
Рейчел, Морроу Бенджамин Джозеф,
Фойтзик Ричард Чарльз, Хемли
Кэтрин Фей, Камерино Мишель Анг,
Бозикис Илва Элизабет Бергман,
Уокер Скотт Реймонд (AU)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Соединение формулы (I) или его фармацевтическая соль



(I).

202092451

A1

A1

202092451

СОЕДИНЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые действуют как ингибиторы лизинацетилтрансферазы (КАТ) семейства MYST.

5

Предпосылки создания изобретения

Семейство MYST является самым большим семейством КАТ и названо в честь представителей дрожжей и млекопитающих, у которых они были впервые обнаружены: MOZ, Ybf2/ Sas3, Sas2 и TIP60 (*Dekker 2014*). Белки MYST опосредуют многие биологические функции, включая регуляцию генов, репарацию ДНК, регуляцию клеточного цикла и развитие (*Avvakumov 2007; Voss 2009*). Белки КАТ семейства MYST играют ключевую роль в посттрансляционной модификации гистонов и, таким образом, оказывают серьезное влияние на структуру хроматина в ядре эукариотов (*Avvakumov 2007*). В настоящее время семейство включает пять КАТ млекопитающих: TIP60 (КАТ5; 10 НТАТIP; MIM 601409), MOZ (КАТ6А; MIM 601408; MYST3), MORF (КАТ6b; QKF; MYST4), HBO (КАТ8; HBO1; MYST2) и MOF (КАТ8; MYST1) (*Voss 2009*). Эти пять членов семейства MYST присутствуют у людей, и известно, что нарушение функционирования белков MYST связано с онкологическими заболеваниями (*Avvakumov 2007*). Наиболее часто используемые названия представителей семейства MYST:

15

Общее название	Название MYST	Систематическое название
MOF	MYST1	КАТ8
HBO	MYST2	КАТ7
MOZ	MYST3	КАТ6А
MORF	MYST4	КАТ6В
TIP60		КАТ5

20

Функциональные домены MYST

Белки MYST функционируют в мультисубъединичных белковых комплексах, включающих адаптеры, такие как белки ING, которые опосредуют связывание ДНК (*Avvakumov 2007*). Например, TIP60 связан с мультибелковым комплексом NuA4 (который включает более 16 членов) (*Zhang 2017*). Однако, также было сделано несколько сообщений о ДНК-связывающем мотиве «спираль-поворот-спираль» в пределах структуры самого белка MOZ (*Holbert 2007*), что свидетельствует о способности 25

связываться непосредственно с ДНК.

На ацетилтрансферазную активность белков MYST влияет домен MYST (каталитический домен). Домен MYST содержит мотив связывания ацетил-коэнзима А, который структурно консервативен с другими НАТ, и необычный цинковый палец C₂HC-типа (Voss 2009). Высококонсервативный домен MYST, включающий ацетил-КоА-связывающий мотив и цинковый палец, считается определяющим признаком этого семейства ферментов (Avvakumov 2007).

10 Роль белков MYST

Ацетилирование остатков гистонов обычно связано с активацией транскрипции. Однако в некоторых случаях белкам MYST также приписывают угнетение транскрипции (Voss 2009). Известно, что отдельные представители семейства MYST участвуют в широком спектре важных биохимических взаимодействий:

15 НВО1 активирует инициацию репликации ДНК (Avvakumov 2007; Aggarwal 2004; Doyon 2006; Iizuka 2006) посредством ацетилирования гистоновых субстратов, что, по-видимому, приводит к более доступной конформации хроматина (Avvakumov 2007, Iizuka 2006). Также известно, что НВО1 играет роль в патогенезе рака молочной железы, способствуя обогатлению раковых клеток, подобных стволовым (Duong 2013), и дестабилизируя эстрогеновый рецептор α (ER α) посредством убиквитинирования, которое происходит за счет гистон-ацетилирующей активности НВО1 (Iizuka 2013). НВО1 также участвует в развитии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) (Shi 2015).

25 TIP60 (KAT5) является наиболее изученным представителем семейства MYST. TIP60 играет важную роль не только в регуляции транскрипции, но и в процессе репарации повреждений ДНК, особенно двухцепочечных разрывов ДНК (DSB) (Gil 2017). TIP60 может ацетилировать p53, ATM и c-Myc. TIP60 и MOF специфически ацетилируют лизин 120 (K120) в p53 при повреждении ДНК (Avvakumov 2007). TIP60 также играет важную роль в биологии регуляторных Т-клеток (Treg). FOXP3 является главным регулятором в развитии и функции Treg, и было показано, что ацетилирование FOXP3 посредством TIP60 необходимо для активности FOXP3 (Li 2007, Xiao 2014). Подчеркивая это, условная делеция TIP60 у мышей приводит к летальному аутоиммунному заболеванию, похожему на цингу, имитирующему фенотип, наблюдаемый у мышей с

нокаутом гена FOXP3 (*Xiao 2014*). При злокачественном новообразовании клетки Treg могут способствовать прогрессированию опухоли, подавляя адаптивный противоопухолевый иммунитет.

5 MOF (белок «males absent on the first») первоначально был идентифицирован как один из компонентов дозовой компенсации у дрозофилы и был классифицирован как представитель семейства MYST на основании функциональных исследований и анализа секвенирования (*Su 2016*). Ортолог человека демонстрирует значительное сходство с MOF дрозофилы; он содержит сайт связывания ацетил-КоА, хромодомен (который
10 связывает гистоны) и цинковый палец C₂HC-типа (*Su 2016*). MOF является ключевым ферментом для ацетилирования гистона H4K16, а комплексы, содержащие MOF, участвуют в различных основных функциях клетки и связаны со злокачественными новообразованиями (*Su 2016*). Помимо глобального снижения ацетилирования гистонов, истощение MOF в клетках млекопитающих может привести к аномальной транскрипции
15 генов, в частности, вызывая аномальную экспрессию определенных генов-супрессоров опухолей или онкогенов, что дает возможность предположить критическую роль MOF в онкогенезе (*Su 2016*). Например, было показано, что КАТ-активность MOF необходима для поддержания лейкоза MLL-AF9 и может быть важной для множества подтипов ОМЛ (*Valerio 2017*).

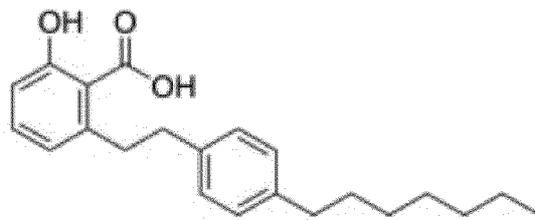
20 КАТ6В (Querkopf) был впервые идентифицирован при скрининге мутаций генов, регулирующих баланс между пролиферацией и дифференцировкой во время эмбрионального развития (*Thomas 2000*). Мыши, гомозиготные по мутантному аллелю КАТ6В, имеют серьезные дефекты в развитии коры головного мозга, возникающие в
25 результате серьезного снижения как пролиферации, так и дифференцировки, в частности, в популяции корковых предшественников во время эмбрионального развития. КАТ6В необходим для поддержания популяции нервных стволовых клеток у взрослых и является частью системы, регулирующей дифференцировку стволовых клеток в нейроны (*Merson 2006*). КАТ6В также мутирует при редких формах лейкозов (*Vizmanos 2003*).

30 Локус MOZ занимает 12-е место среди наиболее часто амплифицируемых областей среди всех типов злокачественных новообразований (*Zack 2013*). MOZ находится внутри ампликона 8p11-p12, который обнаруживается с частотой около 10–15% при различных злокачественных новообразованиях, особенно при раке молочной железы и яичников

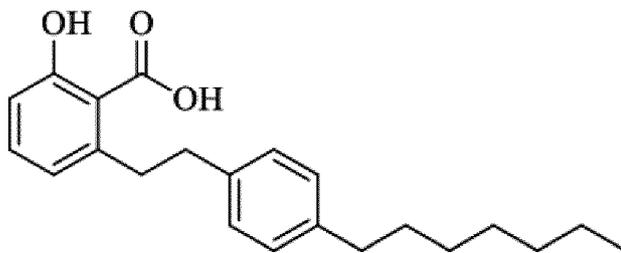
(Turner-Ivey 2014). MOZ был впервые идентифицирован как партнер слияния CREB-связывающего белка (СВР) во время исследования специфической хромосомной транслокации при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) (Avvakumov 2007; Borrow 1996). Активность MOZ КАТ необходима для стимуляции экспрессии белков MEIS1 и HOXA9, которые обычно сверхэкспрессируются при некоторых лимфомах и лейкозах. Наблюдается повышенная выживаемость MOZ^{+/-} гетерозиготных мышей в трансгенной модели В-клеточной лимфомы Eμ-Мус, где потеря одного аллеля MOZ приводит к биологически значимому снижению уровней Meis1 и Ноха9 в предшественниках В-клеток (Sheikh 2015).

10

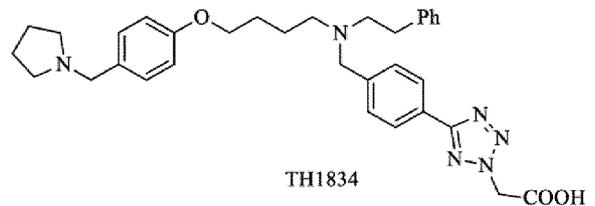
Известны ингибиторы некоторых MYST. Например, сообщается, что следующее производное анакардовой кислоты (Ghizzoni 2012) ингибирует TIP60 (IC₅₀ = 74 мкМ) и MOF (IC₅₀ = 47 мкМ):



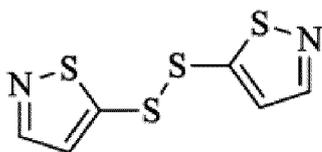
15 Другие известные ингибиторы включают (Zhang 2017):



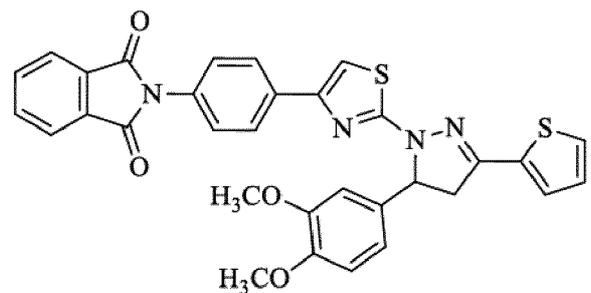
соединение 20/MG149



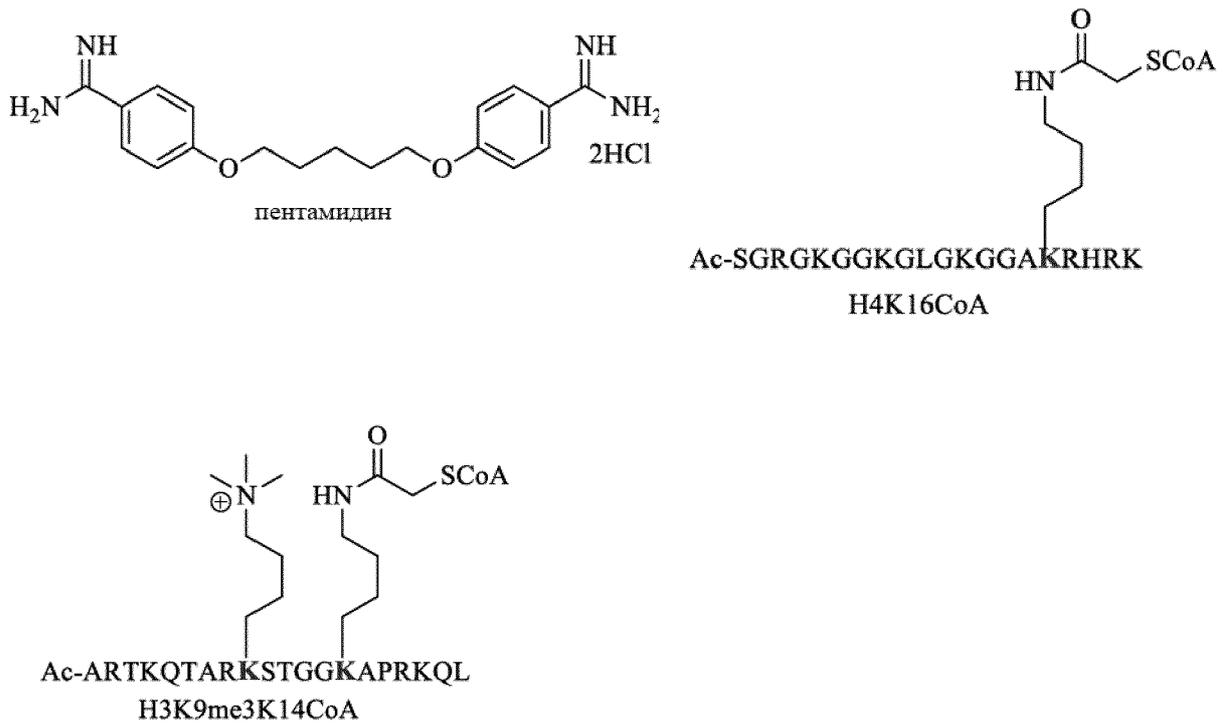
TH1834



NU9056



соединение а



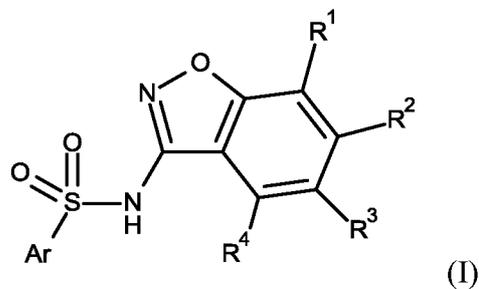
В свете установленной роли КАТ в целом и MYST в частности при таких заболеваниях, как злокачественные новообразования, существует потребность в новых ингибиторах этих белков.

5

Раскрытие изобретения

В настоящем изобретении предложены соединения, ингибирующие активность одного или более КАТ из семейства MYST, т. е. TIP60, KAT6B, MOZ, HBO1 и MOF.

- 10 В первом аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе терапии:



где:

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из:

- 15 (i) H;

(ii) C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного:

гидрокси,

C₁₋₂ алкокси, необязательно замещенного одной или более фторогруппами,

NH₂,

5 фенилом,

C₅₋₆ гетероарилом,

C₁₋₄ алкилкарбамоилом,

ациламидо или

одной или более фторогруппами;

10 **(iii)** C₁₋₃ алкокси, необязательно замещенного C₃₋₆ циклоалкилом или одной или более фторогруппами;

(iv) C₃₋₆ циклоалкила;

(v) галогена;

(vi) COR^C, где R^C выбран из NR^{N1}R^{N2}, где R^{N1} и R^{N2} независимо выбраны из H и

15 метила;

(vii) циано, NH₂ или NO₂; и

(viii) фенила или C₅₋₆ гетероарила, необязательно замещенного метилом, циано, гидрокси или метокси;

Ar представляет собой фенильную, нафтильную или C₅₋₁₀ гетероарильную группу, причем

20 группы необязательно замещены одной или более группами, выбранными из:

(i) C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного гидрокси, C₁₋₂ алкокси, NH₂, C₁₋₄ алкилкарбамоилом или одной или более фторогруппами;

(ii) C₃₋₆ циклоалкила;

(iii) гидрокси; циано; NR^{N3}R^{N4}, где R^{N3} и R^{N4} независимо выбраны из H и метила;

25 или ациламидо;

(iv) галогена;

(v) C₁₋₃ алкокси, необязательно замещенного гидрокси, C(O)NH₂, C₃₋₆ циклоалкилом, фенилом, C₅₋₆ гетероарилом или одной или более фторогруппами;

(vi) фенокси, необязательно замещенного фтором;

30 **(vii)** фенила или C₅₋₆ гетероарила;

(viii) SF₅ или SO₂CH₃;

(ix) -(CH₂)_n-Y-, где Y представляет собой O или CH₂ и n равно 2 или 3; или

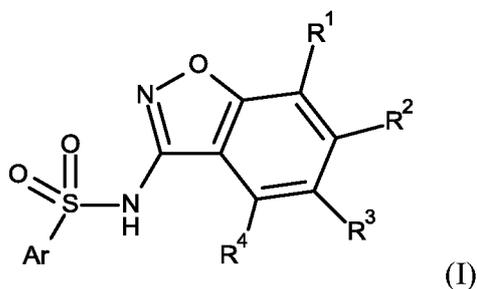
(x) сложного эфира C₁₋₄ алкила.

В первом аспекте также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль согласно представленному определению, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

5
 Во втором аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения онкологического заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, соединения или его фармацевтически приемлемой соли согласно определению, представленному в первом аспекте изобретения, или фармацевтической композиции по первому аспекту
 10 изобретения. Во втором аспекте настоящего изобретения также предложено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли согласно определению, представленному в первом аспекте изобретения, в производстве лекарственного средства для лечения онкологического заболевания, и соединения или его фармацевтически приемлемой соли, согласно определению, представленному в первом аспекте изобретения,
 15 или их фармацевтической композиции для применения в лечении онкологического заболевания.

Как описано ниже, при лечении онкологического заболевания соединение согласно определению, представленному в первом аспекте, можно вводить одновременно или
 20 последовательно с лучевой терапией и/или химиотерапией.

В третьем аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



25 где:
 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из:

(i) H;

(ii) C_{1-3} алкила, необязательно замещенного:

гидроксид,

30 C_{1-2} алкокси, необязательно замещенного одной или более фторогруппами,

NH₂,
 фенолом,
 C₅₋₆ гетероарилом,
 C₁₋₄ алкилкарбамоилом,
 ациламидо или

- 5 одной или более фторогруппами;
- (iii) C₁₋₃ алкокси, необязательно замещенного C₃₋₆ циклоалкилом или одной или более фторогруппами;
- (iv) C₃₋₆ циклоалкила;
- 10 (v) галогена;
- (vi) COR^C, где R^C выбран из NR^{N1}R^{N2}, где R^{N1} и R^{N2} независимо выбраны из H и метила;
- (vii) циано, NH₂ или NO₂; и
- (viii) фенила или C₅₋₆ гетероарила, необязательно замещенного метилом, циано,
 15 гидроксидом или метокси;

Ag представляет собой фенильную, нафтильную или C₅₋₁₀ гетероарильную группу, причем группы необязательно замещены одной или более группами, выбранными из:

- (i) C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного гидроксидом, C₁₋₂ алкокси, NH₂, C₁₋₄ алкилкарбамоилом или одной или более фторогруппами;
- 20 (ii) C₃₋₆ циклоалкила;
- (iii) гидроксидом; циано; NR^{N3}R^{N4}, где R^{N3} и R^{N4} независимо выбраны из H и метила; или ациламидо;
- (iv) галогена;
- (v) C₁₋₃ алкокси, необязательно замещенного гидроксидом, C(O)NH₂, C₃₋₆
 25 циклоалкилом, фенолом, C₅₋₆ гетероарилом или одной или более фторогруппами;
- (vi) фенокси, необязательно замещенного фтором;
- (vii) фенила или C₅₋₆ гетероарила;
- (viii) SF₅ или SO₂CH₃;
- (ix) -(CH₂)_n-Y-, где Y представляет собой O или CH₂ и n равно 2 или 3; или
 30 (x) сложного эфира C₁₋₄ алкила;

при условии, что:

- (a) по меньшей мере один из R¹, R², R³ и R⁴ не представляет собой H, и необязательно, что R³ не представляет собой CF₃; или
- (b) R⁴ представляет собой OMe; или

- (с) R^4 представляет собой Cl, и либо R^1 , R^2 и R^3 представляют собой H, либо R^2 представляет собой C1–3 алкил или бром, и R^1 и R^3 представляют собой H; или
 (d) R^3 представляет собой C1–3 алкил, и R^1 , R^2 и R^4 представляют собой H.

- 5 В четвертом аспекте настоящего изобретения предложен синтез соединений согласно определению, представленному в первом или третьем аспектах изобретения, как описано ниже.

Определения

- 10 Если не указано иное, термин «замещенный» в контексте настоящего документа относится к исходной группе, которая имеет один или более заместителей. Термин «заместитель» используется в настоящем документе в общепринятом смысле и относится к химическому фрагменту, который ковалентно присоединен к исходной группе или, при
 15 необходимости, конденсирован с ней. Фраза «необязательно замещенная» в контексте настоящего документа относится к исходной группе, которая может быть незамещенной или может быть замещенной.

- C_{5-12} гетероарил: термин « C_{5-12} гетероарил» в контексте настоящего документа относится к одновалентному фрагменту, полученному посредством удаления атома водорода из
 20 ароматической структуры, имеющей от 5 до 12 атомов в кольце, из которых от 1 до 3 атомов в кольце представляют собой гетероатомы. Термин «ароматическая структура» используется для обозначения одиночного кольца или конденсированных кольцевых систем, обладающих ароматическими свойствами, а термин «кольцевой гетероатом» относится к атому азота, кислорода или серы.

- 25 В этом контексте приставки (например C_{5-12} , C_{5-6} и т. п.) обозначают количество атомов, составляющих ароматическую структуру, или диапазон количества атомов, составляющих ароматическую структуру, будь то атомы углерода или гетероатомы.

- 30 Примеры структур C_{5-12} гетероарила включают, без ограничений, полученные из:
 N_1 : пиррола (азола) (C_5), пиридина (азина) (C_6); пиридона (C_6); индола (C_9); хинолина (C_{10});
 O_1 : фурана (оксола) (C_5);
 S_1 : тиофена (тиола) (C_5);

N_1O_1 : оксазола (C_5), изоксазола (C_5), изоксазина (C_6);

N_2O_1 : оксадиазола (фуразана) (C_5);

N_1S_1 : тиазола (C_5), изотиазола (C_5);

N_2S_1 : тиадиазола (C_5)

- 5 N_2 : имидазола (1,3-диазола) (C_5), пиразола (1,2-диазола) (C_5), пиридазина (1,2-диазина) (C_6), пиримидина (1,3-диазина) (C_6) (например, цитозина, тимина, урацила), пиразина (1,4-диазина) (C_6); бензимидазола (C_9)

N_3 : триазола (C_5), триазина (C_6).

- 10 Галоген: термин «галоген» в контексте настоящего документа, относится к группе выбранной из фтора, хлора, брома и йода.

Циано: термин «циано» в контексте настоящего документа относится к группе $-C\equiv N$.

- 15 Гидрокси: термин «гидроксил» в контексте настоящего документа относится к группе $-OH$.

- 20 Фенил: термин «фенил» в контексте настоящего документа относится к одновалентному фрагменту, полученному посредством удаления атома водорода из единственной ароматической кольцевой структуры, содержащей 6 атомов углерода в кольце ($-C_6H_5$).

- Фенокси: термин «фенокси» в контексте настоящего документа относится к одновалентному фрагменту, полученному посредством удаления атома водорода от атома кислорода в феноле ($-O-C_6H_5$).

- 25 C_{1-4} алкил: термин « C_{1-4} алкил» в контексте настоящего документа относится к одновалентному фрагменту, полученному посредством удаления атома водорода от атома углерода насыщенного углеводородного соединения, содержащего от 1 до 4 атомов углерода.

- 30 Примеры насыщенных алкильных групп включают, без ограничений, метил (C_1), этил (C_2), пропил (C_3) и бутил (C_4).

Примеры насыщенных линейных алкильных групп включают, без ограничений, метил

(C₁), этил (C₂), н-пропил (C₃) и н-бутил (C₄).

Примеры насыщенных разветвленных алкильных групп включают *изо*-пропил (C₃), *изо*-бутил (C₄), *втор*-бутил (C₄) и *трет*-бутил (C₄).

5

C₃₋₆ циклоалкил: термин «C₃₋₆ циклоалкил» в контексте настоящего документа относится к одновалентному фрагменту, полученному посредством удаления атома водорода от атома углерода насыщенного циклического углеводородного соединения, содержащего от 3 до 6 атомов углерода. Примеры групп C₃₋₆ циклоалкила включают, без ограничений, циклопропил (C₃), циклобутил (C₄), циклопентил (C₅) и циклогексил (C₆).

10

C₁₋₄ алкокси: термин «C₁₋₄ алкокси» в контексте настоящего документа относится к одновалентному фрагменту, полученному посредством удаления атома водорода от атома кислорода насыщенного спиртового соединения, содержащего от 1 до 4 атомов углерода. Он может быть представлен как -O-C₁₋₄ алкил. Примеры групп C₁₋₄ алкокси включают, без ограничений, метокси (C₁), этокси (C₂), пропилокси (C₃) и бутилокси (C₄).

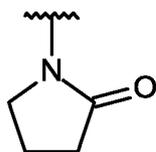
15

C₁₋₄ алкилкарбамоил: -NHC(=O)OR, где R представляет собой C₁₋₄ алкильную группу согласно определению, представленному выше. Примеры C₁₋₄ алкилкарбамоила включают, без ограничений, -N(H)C(=O)OCH₃, -N(H)C(=O)OCH₂CH₃ и -N(H)C(=O)OC(CH₃)₃.

20

Ациламидо: -NR(C=O)R', где R и R' независимо выбраны из H и C₁₋₄ алкила согласно определению, представленному выше. R и R' могут также представлять собой -(CH₂)_n-, где n равно 3 или 4. Примеры группы ациламидо включают, без ограничений, -N(H)C(=O)CF₃, N(H)C(=O)Me, и:

25



30

Сложный эфир C₁₋₄ алкила: термин «сложный эфир C₁₋₄ алкила» в контексте настоящего документа относится к одновалентному фрагменту, полученному посредством удаления атома водорода от атома кислорода насыщенного соединения карбоновой кислоты, имеющего от 1 до 5 атомов углерода. Он может быть представлен как -O-C(O)-C₁₋₄ алкил. Примеры групп сложного эфира C₁₋₄ алкила включают, без ограничений, ацетокси (-O-

C(O)-CH₃), пропаноилокси (-O-C(O)-CH₂CH₃), бутаноилокси (-O-C(O)-CH₂CH₂CH₃) и пентаноилокси (-O-C(O)-CH₂CH₂CH₂CH₃).

Включение других форм

- 5 Если не указано иное, в приведенное выше описание включены хорошо известные ионные, солевые, сольватные и защищенные формы этих заместителей. Например, ссылка на карбоновую кислоту (-COOH) также включает анионную (карбоксилатную) форму (-COO⁻), ее соль или сольват, а также обычные защищенные формы. Подобным образом ссылка на аминогруппу включает протонированную форму (-N⁺HR¹R²), соль или
- 10 сольват аминогруппы, например, гидрохлоридную соль, а также обычные защищенные формы аминогруппы. Подобным образом ссылка на гидроксильную группу также включает анионную форму (-O⁻), ее соль или сольват, а также обычные защищенные формы.

15 **Соли**

Может быть удобным или желательным получить, очистить и/или использовать соответствующую соль активного соединения, например фармацевтически приемлемую соль. Примеры фармацевтически приемлемых солей описаны в публикации *Berge 1977*.

- 20 Например, если соединение является анионным или имеет функциональную группу, которая может быть анионной (например, -COOH может представлять собой -COO⁻), то соль может быть образована с подходящим катионом. Примеры подходящих неорганических катионов включают, без ограничений, ионы щелочных металлов, такие как Na⁺ и K⁺, катионы щелочноземельных металлов, такие как Ca²⁺ и Mg²⁺ и другие
- 25 катионы, такие как Al³⁺. Примеры подходящих органических катионов включают, без ограничений, ион аммония (т. е. NH₄⁺) и замещенные ионы аммония (например NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺). Примерами некоторых подходящих замещенных ионов аммония являются ионы, полученные из: этиламина, диэтиламина, дциклогексиламина, триэтиламина, бутиламина, этилендиамина, этаноламина, диэтаноламина, пиперазина,
- 30 бензиламина, фенилбензиламина, холина, меглумина и трометамина, а также аминокислот, таких как лизин и аргинин. Примером обычного иона четвертичного аммония является N(CH₃)₄⁺.

Если соединение является катионным или имеет функциональную группу, которая может быть катионной (например -NH_2 может представлять -NH_3^+), то соль может быть образована с подходящим анионом. Примеры подходящих неорганических анионов включают, без ограничений, анионы, полученные из следующих неорганических кислот:

5 хлористоводородная, бромистоводородная, йодистоводородная, серная, сернистая, азотная, азотистая, фосфорная и фосфористая.

Примеры подходящих органических анионов включают, без ограничений, соли, полученные из следующих органических кислот: 2-ацетилоксибензойной, уксусной,

10 аскорбиновой, аспарагиновой, бензойной, камфорсульфоновой, коричной, лимонной, эдетовой, этандисульфоновой, этансульфоновой, фумаровой, глюкогептоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гидроксималеиновой, гидроксинафталинкарбоновой, изэтионовой, молочной, лактобионовой, лауриновой, малеиновой, яблочной, метансульфоновой, муциновой, олеиновой, щавелевой,

15 пальмитиновой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фенилсульфоновой, пропионовой, пировиноградной, салициловой, стеариновой, янтарной, сульфаниловой, винной, толуолсульфоновой трифторуксусной кислоты и валериановой. Примеры подходящих полимерных органических анионов включают, без ограничений, полученные из следующих полимерных кислот: дубильной кислоты, карбоксиметилцеллюлозы.

20

Сольваты

Может быть удобным или желательным получить, очистить и/или использовать соответствующий сольват активного соединения. Термин «сольват» используется в настоящем документе в обычном смысле для обозначения комплекса растворенного

25 вещества (например, активного соединения, соли активного соединения) и растворителя. Если растворителем является вода, сольват можно удобно называть гидратом, например моногидратом, дигидратом, тригидратом и т. д.

Изомеры

30 Некоторые соединения по изобретению могут существовать в одной или более конкретных геометрических, оптических, энантиомерных, диастериомерных, эпимерных, атроповых, стереоизомерных, таутомерных, конформационных или аномерных формах, включая, без ограничений, цис- и транс-формы; E- и Z-формы; c-, t-, и r- формы; эндо- и

экзо-формы; R-, S- и мезо-формы; D- и L-формы; d- и l-формы; (+) и (-) формы; кето-, енольные и енолатные формы; син- и анти-формы; синклинальные и антиклинальные формы; α - и β -формы; аксиальные и экваториальные формы; формы ванны, кресла, твист-форма, форма конверта и полукресла; и их комбинации, которые далее в настоящем документе обозначаются общим термином «изомеры» (или «изомерные формы»).

Термин «хиральный» относится к молекулам, которые обладают свойством неналожения зеркального изображения партнера, тогда как термин «ахиральный» относится к молекулам, которые являются налагающимися на зеркальное изображение их партнера.

Термин «стереоизомер» относится к соединениям, которые имеют одинаковый химический состав, но отличаются расположением атомов или групп в пространстве.

«Диастереомер» относится к стереоизомеру с двумя или более центрами хиральности, молекулы которого не являются зеркальными изображениями друг друга. Диастереомеры имеют разные физические свойства, например, температуры плавления, температуры кипения, спектральные свойства и реакционные способности. Смеси диастереомеров можно разделить в ходе аналитических процедур с высоким разрешением, таких как электрофорез и хроматография.

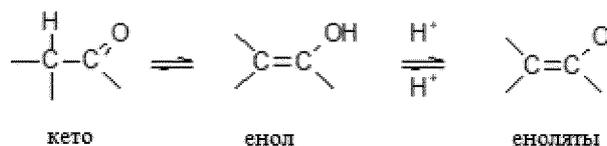
«Энантиомеры» относятся к двум стереоизомерам соединения, которые являются неналагающимися зеркальными изображениями друг друга.

Стереохимические определения и обозначения, используемые в данном документе, как правило применяют согласно публикации S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; и Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Соединения по изобретению могут содержать центры асимметрии или хиральные центры, и, следовательно, существуют в разных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений по изобретению, включая, без ограничений, диастереомеры, энантиомеры и атропоизомеры, а также их смеси, такие как рацемические смеси, являются частью настоящего изобретения. Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, т. е. они обладают способностью вращать плоскость плоскополяризованного света. При описании оптически активного соединения

- приставки *D* и *L*, или *R* и *S*, используют для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального (-ых) центра (-ов). Приставки *d* и *l* или (+) и (-) используют для обозначения знака направления вращения плоскополяризованного света соединением, причем (-) или *l* означает, что соединение является левовращающим.
- 5 Соединение с приставкой (+) или *d* является правовращающим. Для приведенной химической структуры эти стереоизомеры являются одинаковыми за исключением того, что они представляют собой зеркальные изображения друг друга. Также конкретный стереоизомер может называться энантиомером, и смесь таких изомеров часто называется энантиомерной смесью. Смесь энантиомеров в соотношении 50 : 50 называется
- 10 рацемической смесью или рацематом, и она может встречаться в химической реакции или способе, когда отсутствует стереоселективность или стереоспецифичность. Термины «рацемическая смесь» и «рацемат» относятся к эквимольной смеси двух энантиомерных соединений без оптической активности.
- 15 В настоящем изобретении атом углерода, с которым связаны R^1 и Cu может быть стереохимическим центром, т. е. когда, R^1 не представляет собой H, а R^1 и Cu различны. Соединения по настоящему изобретению могут представлять собой рацемическую смесь или могут быть в энантиомерном избытке или по существу энантиомерно чистыми.
- 20 Следует отметить, что, за исключением случаев, описанных ниже для таутомерных форм, специально исключенных из термина «изомеры», используемого в настоящем документе, они являются структурными (или конституционными) изомерами (то есть изомерами, которые различаются связями между атомами, а не просто положением атомов в пространстве). Например, ссылку на метоксигруппу $-OCH_3$ не следует толковать как
- 25 ссылку на ее структурный изомер, гидроксиметильную группу, $-CH_2OH$. Подобным образом, ссылку на орто-хлорфенил не следует рассматривать как ссылку на его структурный изомер, мета-хлорфенил. Однако ссылка на класс структур может включать структурно изомерные формы, попадающие в этот класс (например, C_{1-7} алкил включает *n*-пропил и изопропил; бутил включает *n*-, изо-, втор- и трет-бутил; метоксифенил
- 30 включает орто-, мета- и пара-метоксифенил).

Вышеупомянутое исключение не относится к таутомерным формам, например, кетоформам, енольным и енолятным формам, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол (показаны ниже), имин/енамин, амид/иминоспирт, амидин/амидин,

нитрозо/оксим, тиокетон/ентиол, N-нитрозо /гироксиазо и нитро/аци-нитро.



Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам разных энергий, которые являются взаимопревращаемыми при переходе через низкоэнергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимопревращения в ходе перемещения протона, такие как кето-енольные и имин-енаминовые изомеризации. Валентные таутомеры включают взаимопревращения в ходе перегруппировки некоторых из связывающих электронов.

Следует отметить, что в термин «изомер» специально включены соединения с одним или более изотопными замещениями. Например, H может быть в любой изотопной форме, включая ^1H , ^2H (D) и ^3H (T); C может быть в любой изотопной форме, включая ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; O может быть в любой изотопной форме, включая ^{16}O и ^{18}O ; и т. п.

Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, без ограничений, ^2H (дейтерий, D), ^3H (тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{125}I . Включены различные меченые изотопами соединения по настоящему изобретению, например те, в которые встроены такие радиоактивные изотопы, как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие меченые изотопами соединения могут быть полезны в метаболических исследованиях, в исследованиях кинетики реакций, в методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включающих анализы тканевого распределения лекарственного средства или субстрата, или при лучевой терапии пациентов. Терапевтические соединения по изобретению, меченые или замещенные дейтерием, могут обладать улучшенными свойствами DMPK (метаболизма и фармакокинетики лекарственных веществ), относящимися к всасыванию, распределению, метаболизму и выведению (ADME). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может дать некоторые терапевтические преимущества вследствие большей метаболической стабильности соединений, например большего периода полувыведения *in vivo* или

сниженной необходимой дозировки. Соединение, меченое ^{18}F , может быть полезным для исследований ПЭТ или ОФЭКТ. Соединения настоящего изобретения, меченые изотопами, и их пролекарства могут быть по существу приготовлены путем проведения процедур согласно схемам или примерам и способам приготовления, описанным ниже, путем замены реагента, не содержащего меченных изотопами атомов, на доступный реагент с мечеными изотопами атомами. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами (т. е. ^2H или D) может дать некоторые терапевтические преимущества вследствие большей метаболической стабильности соединений, например большего периода полувыведения *in vivo*, или сниженной необходимой дозы, или улучшенного терапевтического индекса. Понятно, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель. Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может определяться коэффициентом изотопного обогащения. В соединениях по настоящему изобретению любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, означает любой стабильный изотоп этого атома.

Если не указано иное, ссылка на конкретное соединение включает все такие изомерные формы, включая (полностью или частично) их рацемические и другие смеси. Способы получения (например, асимметричный синтез) и разделения (например, фракционная кристаллизация и хроматографические методы) таких изомерных форм либо известны в данной области, либо их легко реализовать, адаптируя известным способом методы, описанные в данном документе, или известные методы.

Ингибирование

Соединения по настоящему изобретению ингибируют активность одного или более КАТ из семейства MYST, т. е. TIP60, КАТ6В, MOZ, HBO1 и MOF.

Ингибирующая активность соединений по настоящему изобретению, вероятно, будет меняться в зависимости от КАТ из семейства MYST.

Соединения по настоящему изобретению могут избирательно ингибировать активность одного или более КАТ из семейства MYST по сравнению с другими КАТ из семейства MYST, т. е. ингибирующая активность соединения может быть выше для одного или более КАТ из семейства MYST по сравнению с одним или более других КАТ из семейства MYST.

Соединения по настоящему изобретению могут (избирательно) ингибировать активность одного КАТ из семейства MYST. Соединения по настоящему изобретению могут ингибировать активность TIP60, MORF, MOZ, HBO1 или MOF.

5 Соединения по настоящему изобретению могут ингибировать активность двух КАТ из семейства MYST, например MOZ и MORF.

10 Соединения по настоящему изобретению могут ингибировать активность трех КАТ из семейства MYST, например MOZ, MORF и HBO1.

Соединения по настоящему изобретению могут ингибировать активность четырех КАТ из семейства MYST, например MOZ, MORF, HBO1 и TIP60.

15 Соединения по настоящему изобретению могут ингибировать активность всех пяти КАТ из семейства MYST, таким образом, соединения могут ингибировать активность TIP60, MORF, MOZ, HBO1 и MOF.

20 Соединения по настоящему изобретению могут, в частности, ингибировать активность MOZ, и/или КАТ6В, и/или HBO1, и/или TIP60.

Показания к применению

25 Раскрытые в настоящем документе соединения могут обеспечивать терапевтическое преимущество при ряде расстройств, в частности, при лечении или профилактике злокачественных новообразований.

Онкологические заболевания

30 Ингибиторы посттрансляционного ацетилирования лизина, опосредованного КАТ из семейства MYST, считаются многообещающими противоопухолевыми средствами и, следовательно, могут быть полезными терапевтическими агентами, например для использования при лечении онкологического заболевания. Такие агенты также могут быть полезны в качестве терапевтических агентов для лечения злокачественных новообразований, которые демонстрируют сверхэкспрессию белков MYST.

- «Онкологическое заболевание» может быть любой формой злокачественного новообразования. В частности, онкологическое заболевание может включать любое одно или более из следующих: лейкоз, острый лимфолейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), неходжкинская лимфома, болезнь Ходжкина, рак предстательной железы, рак легких, меланома, рак молочной железы, рак толстой и прямой кишки, рак толстой кишки, плоскоклеточный рак и рак желудка.
- 10 Альтернативно, онкологическое заболевание может представлять собой рак надпочечников, рак ануса, рак мочевого пузыря, гемобластоз, рак костей, опухоль головного мозга, рак органов женской половой системы, рак органов мужской половой системы, лимфому центральной нервной системы, рак шейки матки, рабдомиосаркому, встречающуюся в детском возрасте, саркому, встречающуюся в детском возрасте, рак эндометрия, саркому эндометрия, рак пищевода, рак глаз, рак желчного пузыря, рак желудка-кишечного тракта, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак, рак гортани, саркома Капоши, рак почки, рак гортани, рак печени, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную тимому, мезотелиому, множественную миелому, миелому, рак полости носа и придаточных пазух
- 15 носа, рак носоглотки, рак нервной системы, нейробластому, рак полости рта, рак ротоглотки, остеосаркому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак парашитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, опухоль гипофиза, новообразование плазматических клеток, первичную лимфому ЦНС, рак прямой кишки, дыхательных путей, ретинобластому, рак слюнной железы, рак кожи, рак тонкой кишки,
- 20 саркому мягких тканей, рак желудка, рак желудка, рак яичек, рак щитовидной железы, рак мочевыделительной системы, саркома матки, рак влагалища, сосудистой системы, макроглобулинемию Вальденстрема и/или опухоль Вильмса.

Злокачественные опухоли могут относиться к определенному типу. Примеры типов злокачественных новообразований включают лимфому, меланому, карциному (например, аденокарциному, гепатоцеллюлярную карциному, медуллярную карциному, папиллярную карциному, плоскоклеточную карциному), астроцитому, глиому, медуллобластому, миелому, менингиому, нейробластому, саркому (например, ангиосаркому хондросаркому, остеосаркому).

30

Злокачественное новообразование может сверхэкспрессировать MYST. Злокачественное новообразование может сверхэкспрессировать белок MYST по сравнению с незлокачественной тканью. В некоторых случаях злокачественное новообразование производит в избыточном количестве мРНК MYST по сравнению с незлокачественной тканью. Сверхэкспрессированный белок MYST или мРНК MYST могут представлять любой один КАТ из семейства MYST, то есть может быть любым из TIP60, КАТ6В, MOZ, HBO1 и MOF. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование может сверхэкспрессировать более одного КАТ из семейства MYST, например два или более выбранных из группы, состоящей из TIP60, КАТ6В, MOZ, HBO1 и MOF. Злокачественное новообразование может быть таким, которое уклоняется от иммунного распознавания, например через опухоль-ассоциированные Treg-клетки.

Альтернативно или дополнительно злокачественное новообразование может сверхэкспрессировать бромодомен: злокачественная клетка может сверхэкспрессировать один или более белков, содержащих бромодомен (в настоящем документе называемых «белками бромодомена»), по сравнению с незлокачественной тканью. Оно может чрезмерно продуцировать одну или более мРНК бромодомена по сравнению с незлокачественной тканью. В некоторых случаях уровень белка бромодомена и/или мРНК в клетке находится на уровне, приблизительно эквивалентном уровню в незлокачественной клетке. Злокачественное новообразование может сверхэкспрессировать один или более белков бромодомена, выбранных из группы, состоящей из: белка бромодомена (а именно BRD2, BRD3, BRD4, BRD7, BRD8, BRD9 и BRDT), TAF1/TAF1L, TFIID, SMARC2 (также называемого BRM) и SMARC4 (также называемого BRG1). Например, некоторые виды рака толстой кишки сверхэкспрессируют BRD8. Некоторые клетки острого миелоидного лейкоза сверхэкспрессируют BRD4.

Treg-клетки как мишень для злокачественного новообразования

Клетки Treg — это иммуносупрессивные клетки, которые предотвращают аутоиммунитет в здоровой иммунной системе млекопитающих. Однако некоторые виды злокачественных новообразований активизируют активность Treg, чтобы уклониться от иммунной системы хозяина. Инфильтрация Treg во многих типах опухолей коррелирует с плохим прогнозом для пациентов, а истощение Treg-клеток в моделях опухолей демонстрирует усиление противоопухолевых иммунных ответов (*Melero 2015*). Сообщалось о связанном с

опухолью подавлении Treg иммунной системы хозяина при раке легких (*Joshi 2015*), (*Tso 2012*), молочной железы (*Gobert 2009; Yan 2011*), предстательной железы (*Miller 2006*) и поджелудочной железы (*Wang X 2016*). FOXP3 считается главным регулятором дифференцировки, развития и функционирования Treg-клеток.

5

Несколько исследований продемонстрировали, что ацетилирование FOXP3 играет решающую роль в стабильности белка FOXP3 и в регулировании его способности получать доступ к ДНК; и ацетилирование FOXP3 опосредуется KAT (*Dhuban 2017*). Было показано, что снижение опосредованного TIP60 ацетилирования FOXP3 ослабляет развитие Treg, что указывает на дополнительный механизм, с помощью которого может быть использовано ингибирование ацетилирующей активности белков MYST для вмешательства в такие заболевания, как злокачественные новообразования.

10

Комбинированная терапия

15 Описанные в настоящем документе агенты могут использоваться в комбинации с другими противораковыми методами лечения. Они могут действовать синергетически с химио- или лучевой терапией и/или с таргетными терапевтическими средствами, включая, без ограничений, ингибиторы FGFR1 и терапевтические средства, нацеленные на ядерные гормональные рецепторы. Например, описанные в настоящем документе агенты могут
20 использоваться в комбинации с лекарственными средствами, нацеленными на бромодомен, включая ингибиторы BET. Ингибиторы BET обратимо связываются с бромодоменами белков BET: BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT.

20

Вероятно, ингибирование белков KAT из семейства MYST для уменьшения степени ацетилирования лизина гистонов (и других ядерных белков, описанных в настоящем документе) повысит чувствительность опухолевых клеток к химио- и лучевой терапии за счет ослабления процесса восстановления повреждений ДНК, например восстановления двухцепочечных разрывов ДНК (DSB), что увеличивает частоту гибели злокачественных клеток, вызванной химио- и лучевой терапией. Следовательно, вероятно, что
25 ингибирование белков KAT из семейства MYST будет хорошо синергетически сочетаться с низкодозовой химио- или лучевой терапией.

25

30

Таким образом, в некоторых случаях антагонист белка MYST, описанный в настоящем документе, можно вводить в сочетании со схемой лучевой терапии или химиотерапии.

Его можно вводить одновременно или последовательно с лучевой терапией и/или химиотерапией. Подходящие химиотерапевтические агенты и протоколы лучевой терапии будут легко понятны специалисту в данной области. В частности, соединение, описанное в настоящем документе, можно комбинировать с низкодозовой химиотерапией или лучевой терапией. Подходящие дозы для «низкодозовой» химиотерапии или лучевой терапии будут легко понятны квалифицированному практикующему врачу.

В частности, когда соединения по настоящей заявке используются для устранения подавления Treg, они могут быть объединены с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (*Melero 2015, Wang L 2016*). Кроме того, соединения по настоящему изобретению, которые устраняют подавление Treg, можно использовать в сочетании с лучевой терапией, для уменьшения истощения функции Treg в опухолях (*Persa 2015, Jeong 2016*)

15 Способы лечения

Соединения по настоящему изобретению можно применять в способе терапии. Также предложен способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективное количество соединения по изобретению. Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество, достаточное для того, чтобы оно принесло пользу для пациента. Такая польза может заключаться по меньшей мере в улучшении хотя бы одного симптома. Фактическое вводимое количество, а также частота и продолжительность введения будут зависеть от природы и тяжести заболевания, которое лечат. Назначение лечения, например принятие решения о дозе, входит в компетенцию терапевтов и других врачей.

Как описано выше, в лечении злокачественных новообразований, определенном в данном описании, можно применять монотерапию или можно, помимо введения соединения по изобретению, включать проведение стандартных хирургических операций, лучевую терапию или химиотерапию. Такая химиотерапия может включать одну или более из следующих категорий противоопухолевых агентов:

- (i) другие антипролиферативные/противоопухолевые препараты и их комбинации, используемые в медицинской онкологии, такие как алкилирующие агенты (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, хлорметин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, темозоламид и нитрозомочевины); антиметаболиты (например,

- гемцитабин и антифолаты, такие как фторпиримидины, такие как 5-фторурацил и тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозина арабинозид и гидроксимочевина);
- 5 противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимиотические средства (например, алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин, и таксоиды, такие как таксол и доцетаксел (таксотер), и ингибиторы полокиназы); и ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан и камптотецин);
- 10 (ii) цитостатические агенты, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ацетат ципротерона), антагонисты LHRH или агонисты LHRH (например, гозерелин, лейпрорелин и бусерелин), прогестагены (например, мегестрол ацетат), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, воразол и экземестан) и ингибиторы 5*-редуктазы, такие как
- 15 финастерид;
- (iii) агенты против инвазии (например, ингибиторы семейства киназы c-Src, такие как 4-(6-хлор-2,3-метилendioксианилино)-7-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-5-тетрагидропиран-4-илоксихиназолин (AZD0530; международная заявка на патент WO
- 20 01/94341), N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-{6-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилпиримидин-4-иламино}тиазол-5-карбоксамид (дазатиниб, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658–6661 и 4-((2,4-дихлор-5-метоксифенил)амино)-6-метокси-7-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)хинолин-3-карбонитрил (босутиниб, SKI-606; Cancer research (2003), 63(2), 375–81) и ингибиторы металлопротеиназы, такие как маримастат,
- 25 ингибиторы урокиназной функции рецептора активатора плазминогена или антитела к гепараназе);
- (iv) ингибиторы функции факторов роста; например, такие ингибиторы включают антитела к факторам роста или рецепторам факторов роста (например, антитело к erbB2 тастузумаб [Герцептин Т], антитело к EGFR панитумумаб, антитело к erbB1 цетуксимаб
- 30 [Эрбиткус, C225] и любые антитела к факторам роста или рецепторам факторов роста, раскрытые в публикации *Stern 2005*; такие ингибиторы также включают ингибиторы тирозинкиназы, например, ингибиторы семейства эпидермальных факторов роста (например, ингибиторы тирозинкиназы семейства EGFR, такие как N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб, ZD1839),

- N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774) и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (СИ 1033), ингибиторы тирозинкиназы *erbB2*, такие как лапатиниб; ингибиторы семейства факторов роста гепатоцитов; ингибиторы семейства тромбоцитарных факторов роста, такие как иматиниб; ингибиторы серин/треонинкиназ (например, ингибиторы передачи сигналов Ras/Raf, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы, например, сорафениб (BAY 43-9006)), ингибиторы клеточного сигналинга через MEK и/или киназы АКТ, ингибиторы семейства факторов роста гепатоцитов, ингибиторы *c-kit*, ингибиторы *abl*-киназы, ингибиторы киназы IGF-рецептора (инсулиноподобного фактора роста);
- 5 ингибиторы авроракиназы (например, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 и AX39459) и ингибиторы циклинзависимой киназы, такие как ингибиторы CDK2 и/или CDK4;
- (v) антиангиогенные и антилимфангиогенные агенты, такие как те, которые ингибируют действие фактора роста эндотелия сосудов [например, антитело к фактору А
- 15 роста эндотелиальных клеток сосудов (VEGFA) бевацизумаб (Авастин Т), антитело к фактору А роста эндотелиальных клеток сосудов (VEGFA) ранибизумаб, аптамер к VEGF пегаптаниб, антитело к рецептору 3 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR3) IMC-3C5, антитело к фактору С роста эндотелиальных клеток сосудов (VEGFC) VGX-100, антитело к фактору D роста эндотелиальных клеток сосудов (VEGFD) VGX-200, растворимая
- 20 форма рецептора 3 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR3) VGX-300 и ингибиторы тирозинкиназы рецептора VEGF, такие как 4-(4-бром-2-фторанилино)-6-метокси-7-(1-метилпиперидин-4-илметокси)хиназолин (вандетаниб; ZD6474; пример 2 в WO 01/32651), 4-(4-фтор-2-метилиндол-5-илокси)-6-метокси-7-(3-пирролидин-1-илпропокси)хиназолин (седираниб; AZD2171; пример 240 в WO 00/47212), ваталаниб (РТК787; WO 98/35985),
- 25 пазопаниб (GW786034), акситиниб (AG013736), сорафениб и сунитиниб (SU11248; WO 01/60814), такие соединения как те, что раскрыты в международных заявках на патенты WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 и WO 98/13354 и соединения с другими механизмами действия (например линомид, ингибиторы функции интегрин *avb3* и ангиостатин)];
- 30 (vi) агенты, повреждающие сосуды, такие как комбретаостатин А4, и соединения раскрытые в международных заявках на патенты WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 и WO 02/08213;
- (vii) антисмысловые терапевтические средства, например, те, которые направлены на цели, перечисленные выше, такие как ISIS 2503, антисмысловой анти-ras;

- (viii) подходы генной терапии, включая примеры подходов для замены аберрантных генов, таких как аберрантные p53 или аберрантные подходы BRCA1, или BRCA2, GDEPT (генно-направленная ферментная медикаментозная терапия), такие как с использованием цитозиндеаминазы, тимидинкиназы или фермента бактериальной нитроредуктазы, и подходы с целью повысить терпимость пациента к химиотерапии или лучевой терапии, такой как генная терапия с множественной лекарственной устойчивостью; и
- (ix) иммунотерапевтические подходы, включая, например, подходы *ex vivo* и *in vivo* для повышения иммуногенности опухолевых клеток пациента, такие как трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин 2, интерлейкин 4 или колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов, подходы к снижению энергии Т-клеток, подходы с использованием трансфицированных иммунных клеток, таких как цитокин-трансфицированные дендритные клетки, подходы с использованием трансфицированных цитокинами опухолевых клеточных линий и подходы с использованием антиидиотипических антител

15

Введение

Активное соединение или фармацевтическую композицию, содержащую активное соединение, можно вводить субъекту любым удобным путем введения, системно/периферически или в месте желаемого действия, включая, без ограничений, такие пути: пероральный (например, прием внутрь); местный (включая, например, трансдермальный, интраназальный, глазной, буккальный и сублингвальный); легочный (например, путем ингаляционной или инсуффляционной терапии с использованием, например аэрозоля, например, через рот или нос); ректальный; вагинальный; парентеральный, например, путем инъекции, включая подкожную, внутрикожную, внутримышечную, внутривенную, внутриартериальную, внутрисердечную, интратекальную, интраспинальную, внутрикапсульную, подкапсульную, внутриглазничную, внутрибрюшинную, интратрахеальную, субкутикулярную, внутрисуставную, субарахноидальную, интравитреальную и внутригрудинную инъекцию; путем имплантации депо, например подкожно, интравитреально или внутримышечно.

30 Субъект может представлять собой эукариота, животное, позвоночное животное, млекопитающее, грызуна (например, морскую свинку хомяка, крысу, мышь), представителя семейства мышинных (например, мышь), представителя семейства собачьих (например, собаку), представителя семейства кошачьих (например, кошку), представителя семейства лошадиных (например, лошадь), примата, представителя рода обезьян

(например, мартышку или человекообразную обезьяну), обезьяну (например, игрунку, бабуина), человекообразную обезьяну (например, гориллу, шимпанзе, орангутанга, гиббона) или человека.

5 Препараты

Хотя вполне возможно, чтобы активное соединение вводили отдельно, желательно, чтобы оно было представлено в виде фармацевтической композиции (например, препарата), содержащей по меньшей мере одно активное соединение, описанное выше, вместе с одним или более другими фармацевтически приемлемыми носителями, адъювантами, вспомогательными веществами, разбавителями, наполнителями, буферами, стабилизаторами, консервантами, смазывающими средствами или другими материалами, хорошо известными специалистам в данной области, и необязательно другими терапевтическими или профилактическими агентами.

15 Таким образом, настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, как определено выше, и способам получения фармацевтических композиций, содержащих смесь по меньшей мере одного активного соединения, описанного выше, вместе с одним или более другими фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами, буферами, адъювантами, стабилизаторами
20 или другими материалами, описанными в настоящем документе.

Термин «фармацевтически приемлемый», как он используется в настоящем документе относится к соединениям, материалам, композициям и/или дозированным формам, которые в рамках медицинского суждения подходят для использования при контакте с
25 тканями субъекта (например, человека) без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, с разумным соотношением польза/риск. Каждый носитель, вспомогательное вещество и т. д. должны также быть «приемлемыми» в том смысле, чтобы быть совместимыми с другими ингредиентами препарата.

30 Описание подходящих носителей, вспомогательных веществ и т. д. можно найти в обычных фармацевтических текстах, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е издание, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990.

Препараты могут быть удобно представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармации. Такие способы включают стадию приведения активного соединения в объединение с носителем, который составляет один или более дополнительных ингредиентов. Обычно препараты получают путем равномерного и тщательного перемешивания активного соединения с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями или теми и другими, и далее придания формы продукту, если это необходимо.

Препараты могут быть представлены в виде жидкостей, растворов, суспензий, эмульсий, эликсиров, сиропов, таблеток, леденцов, гранул, порошков, капсул, облаток, пилюль, ампул, суппозиториев, пессариев, мазей, гелей, паст, кремов, спреев, туманов, пенки, лосьонов, масел, болюсов, лекарственных кашек или аэрозолей.

Препараты, пригодные для перорального введения (например, для приема внутрь), могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного соединения; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости или в виде жидкой эмульсии типа «масло в воде» или жидкой эмульсии типа «вода в масле», в виде болюса, лекарственной каши или пасты.

Таблетки можно получать обычными способами, например, путем прессования или формовки, необязательно, с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно изготовить прессованием в соответствующем аппарате активного соединения в свободнотекучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанные с одним или более связующими веществами (например, повидоном, желатином, аравийской камедью, сорбитом, трагакантом, гидроксипропилметилцеллюлозой); наполнителями или разбавителями (например, лактозой, микрокристаллической целлюлозой, гидрофосфатом кальция); смазывающими веществами (например, стеаратом магния, тальком, диоксидом кремния); дезинтегрирующими агентами (например, натрийгликолятом крахмала, сшитым повидоном, сшитой натрийкарбоксиметилцеллюлозой); поверхностно-активными или диспергирующими или смачивающими агентами (например, лаурилсульфатом натрия); и консервантами (например, метил-пара-гидроксibenзоатом, пропил-пара-гидроксibenзоатом, сорбиновой кислотой). Формованные таблетки могут быть

изготовлены формованием в соответствующем аппарате смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки необязательно могут быть покрыты оболочкой, или на них могут быть сделаны насечки, или они могут быть составлены так, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение из них активного соединения, используя, например, гидроксипропилметилцеллюлозу в разных соотношениях для достижения желаемого профиля высвобождения. Таблетки могут быть необязательно покрыты энтеросолюбильными оболочками для обеспечения высвобождения в областях пищеварительного тракта, иных, чем желудок.

10 Препараты, подходящие для местного применения (например, трансдермального, интраназального, глазного, буккального и сублингвального), могут быть составлены в виде мази, крема, суспензии, лосьона, порошка, раствора, пасты, геля, спрея, аэрозоля или масла. Альтернативно, препарат может представлять собой пластырь или повязку, такую как повязка или адгезивный пластырь, пропитанные активным соединением и, 15 необязательно, одним или более вспомогательными веществами или разбавителями.

Препараты, пригодные для местного введения в ротовую полость, включают леденцы, содержащие активное соединение в ароматизированной основе, обычно сахарозе и гуммиарабике или трагаканте; пастилки, содержащие активное соединение в инертной 20 основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик; и средства для полоскания рта, содержащие активное соединение в подходящем жидком носителе.

Препараты, подходящие для местного глазного введения, включают глазные капли, в которых активное соединение растворено или суспендировано в подходящем носителе, 25 особенно в водном растворителе для данного активного соединения.

Препараты, пригодные для назального введения, в которых носитель является твердым веществом, включают грубые порошки с размером частиц, например, в диапазоне от около 20 до около 500 мкм, вводимые путем вдыхания, например при быстрой ингаляции 30 через носовой ход, из контейнера с порошком при его поднесении близко к носу. Приемлемые препараты, в которых носитель является жидкостью для введения, например, в виде назального спрея, назальных капель или средства для аэрозольного введения с помощью небулайзера, включают водные или масляные растворы активного соединения.

Препарата, подходящие для введения посредством ингаляции включают те, которые представлены в форме аэрозольного спрея в упаковке под давлением, с применением подходящего пропеллента, такого как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другие подходящие газы.

5

Препараты, подходящие для местного нанесения на кожу, включают мази, кремы и эмульсии. При приготовлении мази активное соединение вводят в состав необязательно с использованием парафиновой или смешивающейся с водой мажевой основы. Альтернативно, активные соединения могут быть введены в состав крема с применением 10 кремовой основы типа «масло в воде». Если желательно, водная фаза основы для крема может включать, например, по меньшей мере, около 30 масс.% многоатомного спирта, то есть спирта, содержащего две или более гидроксильные группы, такого как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль и их смеси. Препараты для местного применения, при желании, могут включать соединение, 15 которое повышает абсорбцию или проницаемость активного соединения через кожу или другие области воздействия. Примеры таких усилителей кожной проницаемости включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

При введении в состав эмульсии для местного применения, масляная фаза необязательно 20 может содержать только лишь эмульсификатор (иначе известный как эмульгатор), или может содержать смесь из по меньшей мере, одного эмульсификатора с жиром или маслом или одновременно и с жиром, и с маслом. Предпочтительно, гидрофильный эмульгатор включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Предпочтительным является также включение как масла, так и жира. 25 Эмульгатор (-ы) вместе с стабилизатором (-ами) или без стабилизатора (-ов) составляют так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и/или жиром образуют так называемую эмульгирующую основу мази, которая создает масляную дисперсионную фазу кремового препарата.

30 Подходящие эмульгаторы и стабилизаторы эмульсий включают Твин 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и натрия лаурилсульфат. Выбор подходящих масел или жиров для препарата основывается на достижении желаемых косметических свойств, поскольку растворимость активного соединения в большинстве масел, которые вероятно будут использоваться в

фармацевтических эмульсионных препаратах, может быть очень низкой. Таким образом, крем должен быть, предпочтительно, нежирным, не оставляющим пятен и смываемым препаратом с подходящей консистенцией, чтобы избежать вытекания из тюбиков или других контейнеров. Могут быть использованы моно- или двухосновные алкиловые сложные эфиры с прямой или разветвленной цепью, такие как диизоадипат, изоцетилстеарат, диэфир пропиленгликоля и кокосовые жирные кислоты, изопрропилмириститат, децилолеат, изопрропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат или смесь сложных эфиров с разветвленной цепью, известная как Crodamol CAP, причем последние три являются предпочтительными сложными эфирами. Они могут быть использованы отдельно или в комбинации, в зависимости от требуемых свойств.

Альтернативно, могут быть использованы липиды с высокой температурой плавления, такие как белый мягкий парафин и/или жидкий парафин, или другие минеральные масла.

Препараты, подходящие для ректального введения, могут быть представлены в виде суппозитория с подходящей основой, содержащей, например, масло какао или салицилат.

Препараты, пригодные для вагинального введения, могут быть представлены в виде пессариев, тампонов, кремов, гелей, паст, пенки и аэрозолей, содержащих вдобавок к активному соединению такие носители, которые, как известно в данной области, будут подходящими для этих случаев.

Препараты, подходящие для парентерального введения (например, путем инъекции, включая кожные, подкожные, внутримышечные, внутривенные и внутрикожные), включают водные или неводные, изотонические, апирогенные, стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, консерванты, стабилизаторы, бактериостатические агенты и растворимые вещества, которые делают препарат изотоничным крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители, а также липосомы или другие системы микрочастиц, которые предназначены для нацеливания соединения на компоненты крови или один или более органов. Примеры подходящих изотонических носителей для применения в таких препаратах включают хлорид натрия для инъекций, раствор Рингера или лактатный раствор Рингера для

инъекций. Обычно концентрация активного соединения в растворе составляет от приблизительно 1 нг/мл до приблизительно 10 мкг/мл, например, от приблизительно 10 нг/мл до приблизительно 1 мкг/мл. Составы могут быть представлены в закрытых контейнерах, содержащих одну дозу или множество доз, например, ампулах и флаконах, и могут храниться в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекций, непосредственно перед применением. Экстемпоральные инъекционные растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток. Препараты могут быть в форме липосом или других систем микрочастиц, которые предназначены для нацеливания активного соединения на компоненты крови или один или более органов.

Дозировка

Для специалиста в данной области понятно, что соответствующие дозировки соединения и композиций, содержащих соединение, могут быть различными для разных пациентов. Определение оптимальной дозы обычно включает уравнивание уровня терапевтической пользы относительно любого риска или нежелательных побочных эффектов. Выбранный уровень дозы будет зависеть от различных факторов, включая, без ограничений, активность конкретного соединения, путь введения, время введения, скорость выведения соединения, продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения, и/или материалы, применяемые в комбинации, тяжесть состояния, и вид, пол, возраст, масса тела, патологическое состояние, общее состояние здоровья и предыдущая медицинская история пациента. Количество соединения и путь введения в конечном счете определяются суждением врача, ветеринара или клинициста, хотя в целом дозу выбирают таким образом чтобы обеспечивать местные концентрации в месте действия, которые обеспечивают желаемый эффект, не вызывая значительных вредных или опасных побочных эффектов.

Введение можно осуществлять одной дозой, непрерывно или с перерывами (например, дробными дозами с соответствующими интервалами) на протяжении курса лечения. Способы определения наиболее эффективных средств и доз для введения хорошо известны специалистам в соответствующей области, и варьируют в зависимости от препаратов, применяемых для терапии, цели терапии, клетки (клеток)-мишени (-ей) лечения и субъекта, подлежащего лечению. Однократное или многократные введения могут осуществляться с применением уровня дозы и схемы введения, выбранных

лечащим врачом, ветеринаром или клиницистом.

5 В целом, подходящая доза активного соединения находится в диапазоне от приблизительно 100 нг до приблизительно 25 мг (в более типичном случае: от приблизительно 1 мкг до приблизительно 10 мг) на килограмм массы тела субъекта в сутки. В случае, когда активное соединение представляет собой соль, сложный эфир, амид, пролекарство и т. п., вводимое количество рассчитывают по исходному соединению таким образом, чтобы пропорционально увеличить фактически применяемую массу.

10 В одном варианте осуществления активное соединение вводят пациенту-человеку в соответствии со следующей схемой лечения: приблизительно 100 мг 3 раза в сутки.

В одном варианте осуществления активное соединение вводят пациенту-человеку в соответствии со следующей схемой лечения: приблизительно 150 мг 2 раза в сутки.

15 В одном варианте осуществления активное соединение вводят пациенту-человеку в соответствии со следующей схемой лечения: приблизительно 200 мг 2 раза в сутки.

20 Однако в одном варианте осуществления активное соединение вводят пациенту-человеку в соответствии со следующей схемой лечения: приблизительно 50 или приблизительно 75 мг 3 или 4 раза в сутки.

В одном варианте осуществления активное соединение вводят пациенту-человеку в соответствии со следующей схемой лечения: приблизительно 100 или приблизительно 25 125 мг 2 раза в сутки.

Лечение

30 Термин «лечение», используемый в настоящем документе в контексте лечения состояния, относится в целом к лечению и терапии человека или животного (например, к ветеринарному применению), при которых достигается некоторый желаемый терапевтический эффект, например, подавление прогрессирования состояния, и включает снижение скорости прогрессирования, торможение скорости прогрессирования, регрессирование состояния, облегчение состояния и излечение состояния. Также включено лечение в качестве профилактической меры (т. е. профилактика,

предотвращение).

Термин «терапевтически эффективное количество» в контексте настоящего документа относится к количеству активного соединения или материала, композиции или лекарственной формы, содержащих активное соединение, которое эффективно для достижения некоторого желательного терапевтического эффекта, связано с разумным соотношением польза/риск при введении в соответствии с назначенной схемой лечения.

Подобным образом, термин «профилактически эффективное количество» в контексте настоящего документа относится к количеству активного соединения или материала, композиции или лекарственной формы, содержащих активное соединение, которое эффективно для достижения некоторого желательного профилактического эффекта, связано с разумным соотношением польза/риск при введении в соответствии с назначенной схемой лечения.

15

Субъект/пациент

Субъект/пациент может представлять собой животное, млекопитающее, плацентарное млекопитающее, сумчатое (например, кенгуру, вомбат), однопертурное (например, утконос), грызуна (например, морскую свинку, хомяка, крысу, мышь), представителя семейства мышиных (например, мышь), зайцеобразное (например, кролика), птицу (например, птицу), представителя семейства собачьих (например, собаку), представителя семейства кошачьих (например, кошку), представителя семейства лошадиных (например, лошадь), представителя семейства свиней (например, свинью), представителя овечьих (например, овцу), жвачное животное (например, корову), примата, представителя рода обезьян (например, мартышку или человекообразную обезьяну), обезьяну (например, игрунку, бабуина), человекообразную обезьяну (например, гориллу, шимпанзе, орангутанга, гиббона) или человека.

Кроме того, субъект/пациент может находиться на любой стадии развития, например, представлять собой плод. В одном предпочтительном варианте осуществления субъект/пациент представляет собой человека.

30

Общие способы синтеза

- Соединения по изобретению можно получить, используя следующие общие способы и процедуры, подробно описанные для примеров. Упомянутые условия реакции являются иллюстративными и неограничивающими, например, для синтеза желаемых соединений специалист в данной области может использовать широкий спектр способов синтеза, таких как, без ограничений, способов, описанных в литературе (например, без ограничений, в March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7-е издание или Larock's Comprehensive Organic Transformations: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations).
- 10 Соединения формулы (I), описанные выше, могут быть получены с помощью стратегий синтеза, изложенных ниже, к которым применимы приведенные выше определения.

Общий синтез 1

- На схеме 1A проиллюстрировано образование сульфонамидной связи с образованием соединений со структурой I путем связывания соответствующего сульфонилхлоридного соединения со структурой G2 с первичным или вторичным амином, таким как бензизоксазоламин G3.

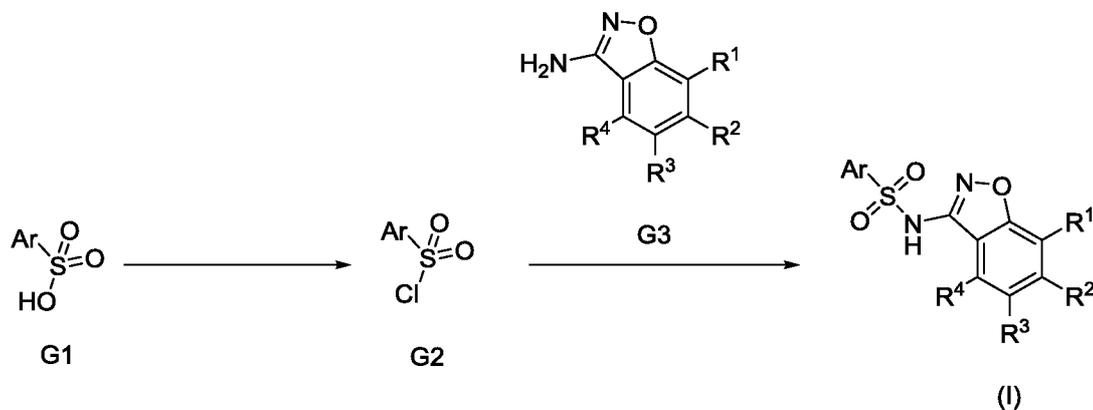
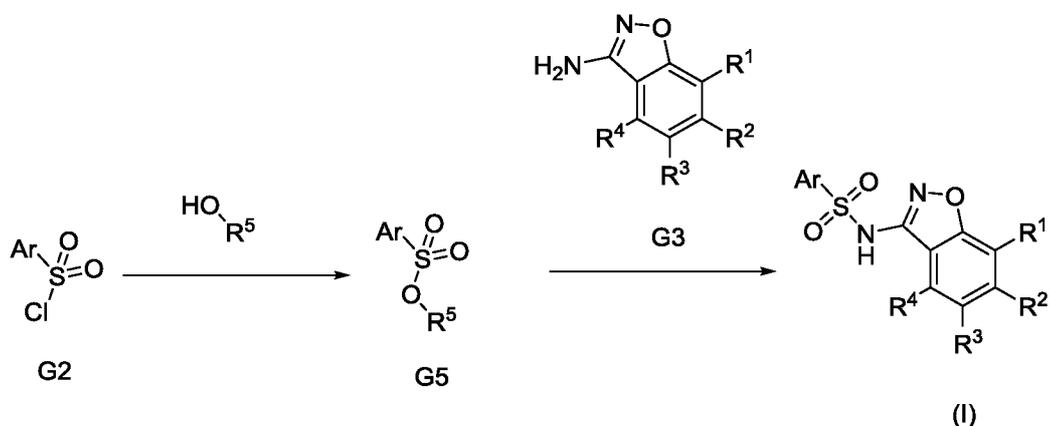


Схема 1А

- 20 Способы образования таких сульфонамидов будут очевидны специалистам в данной области, но включают, например, использование подходящего основания, такого как, без ограничений, пиридин, LiHMDS, *n*-BuLi или NaH, и использование активированных форм сульфоновой кислоты, таких как соответствующий сульфонилгалогенид. Образование сульфонилхлоридов со структурой G2 из соответствующих кислот со структурой G1
- 25 может быть достигнуто, например, с использованием тионилхлорида или хлорангидрида циануровой кислоты.

Альтернативно, активированная форма сульфоновой кислоты, такая как, без ограничений,

сложный эфир пентафторфенилсульфоната или сложный эфир трихлорфенилсульфоната со структурой **G5**, может быть соединена с соответствующим первичным или вторичным амином, таким как бензизоксазоламин **G3** (схема 1B).



5 *Схема 1B*

Образование сульфонатного сложного эфира в форме **G5** из соответствующего сульфонилхлорида **G2** и соответствующего фенола (R^5 может представлять собой, например, пентафторфенил или трихлорфенил) может быть достигнуто с использованием подходящего основания, такого как, без ограничений, пиридин или триэтиламин. Способы образования сульфонамидов в **I** будут очевидны специалистам в данной области, но включают, например, использование подходящего основания, такого как, но не ограничиваясь этим, LiHMDS.

10

Общий синтез 2

15 На схеме 2A проиллюстрировано образование сульфонилхлорида, такого как **G2**, в качестве заместителя, являющегося частью Ar.

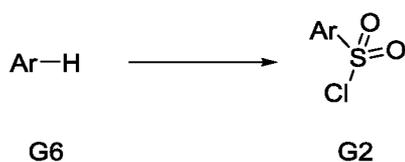


Схема 2A

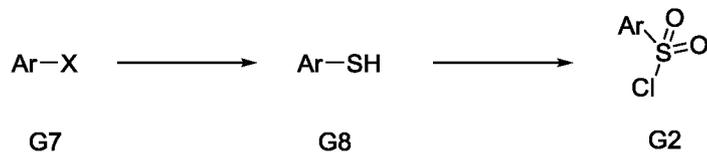
Это может быть достигнуто путем взаимодействия соответствующего арильного соединения со структурой **G6**, например, без ограничений, с хлорсульфоновой кислотой. В качестве альтернативы, арильное соединение **G6** может быть последовательно обработано основанием, таким как, без ограничений, *n*BuLi, и диоксидом серы, чтобы получить арилсульфинат лития, который дополнительно окисляется, например, сульфурилхлоридом с получением желаемого сульфонилхлорида в структуре **G2**. Продукт **G2** может быть выделен способами, известными специалистам в данной области, или

20

25

может быть получен *in situ* и сразу же использован на последующей стадии.

Кроме того, сульфонилхлорид в структуре **G2** может быть образован из арилтиола в структуре **G8**, показанной на схеме 2B.



5

Схема 2B

Способы образования **G2** включают, например, использование подходящего окислителя, такого как пероксид водорода и нитрат калия, но не ограничиваясь ими, в присутствии источника хлорида, такого как, без ограничений, хлортриметилсилан или тионилхлорид.

10 Тиольная структура **G8** может быть синтезирована из соединения со структурой **G7**, где (X) может быть галогеном, способами, известными специалистам в данной области, включая, без ограничений, нуклеофильное замещение в присутствии или в отсутствие переходного металла.

15 Альтернативно, сульфирование арильного соединения, такого как **G6**, может обеспечить получение соответствующей сульфоновой кислоты со структурой **G1**. Это может быть достигнуто с помощью любого подходящего реагента, известного специалистам в данной области, например триоксида серы или серной кислоты.

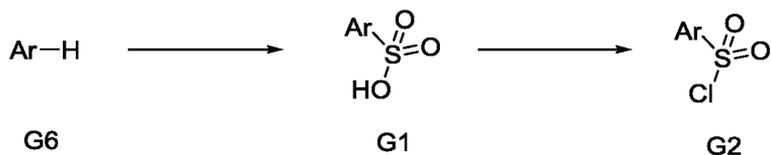


Схема 2C

20 Сульфоновая кислота **G1** может быть превращена в сульфонилхлорид **G2** способами, приведенными на схеме 1A общего синтеза 1.

Общий синтез 3

25 На схеме 3A проиллюстрировано образование бензизоксазоламина, такого как **G3**, из арилнитрила с орто-заместителем X, таким как структура **G9**. Группа (X) может представлять собой, без ограничений, галоген, такой как группа хлора или фтора, и ее выбирают так, чтобы она подходила для используемой реакции.

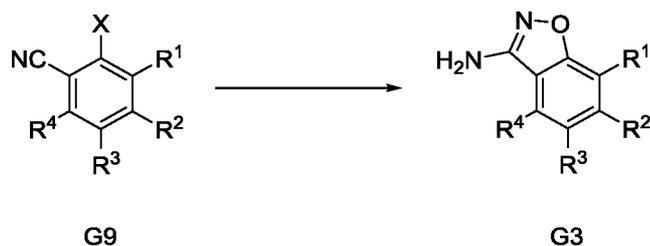
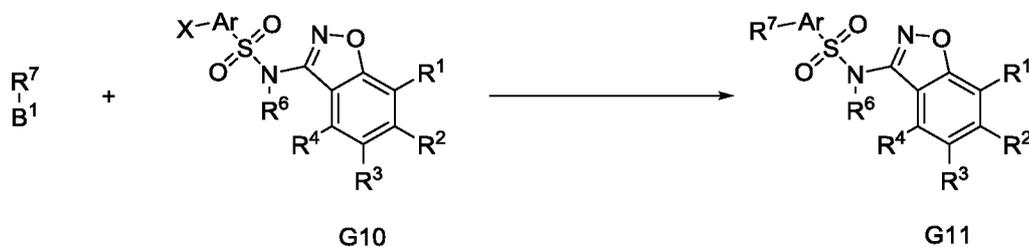


Схема 3А

Например, исходный материал **G9** может вступать в реакцию с оксимом, таким как, без ограничений, оксим ацетона или, например, ацетогидроксамовая кислота, в присутствии подходящего основания, такого как, без ограничений, *трет*-бутоксид калия, с образованием бензизоксазоламина **G3**.

Общий синтез 4



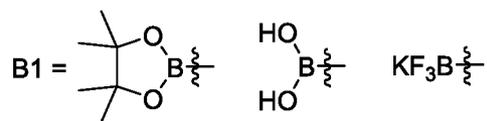
10

Схема 4А

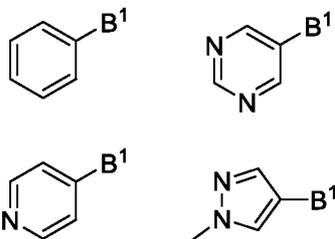
На схеме 4А проиллюстрировано добавление группы R^7 к соединению со структурой **G10** (где R^6 представляет собой Н или подходящую защитную группу, включая, без ограничений, 2,4-диметоксибензил (ДМБ); способы удаления указанных защитных групп известны специалистам в данной области (например *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4-е издание*)), в качестве заместителя, являющегося частью Ar . Это может быть достигнуто с использованием любой подходящей реакции сочетания, известной специалисту в данной области, например реакции сочетания Сузуки. Группы R^7B^1 и X выбраны так, чтобы они подходили для используемой реакции сочетания. Например, в случае реакции сочетания Сузуки (X) может быть галогеном, трифлатом или другой подходящей группой, а B^1 представляет собой подходящее соединение бора, включая, без ограничений, бороновую кислоту или сложный эфир бороната.

Примеры B^1 , которые можно использовать в реакции сочетания Сузуки, включают, без ограничений, показанные ниже.

25



Типы соединений R^7B^1 , которые можно использовать в реакции сочетания Сузуки, включают, без ограничений, показанные ниже.



- 5 В дополнение к схеме 4А, положение (X) и (B^1) можно поменять на противоположное, как показано ниже на схеме 4В, с получением того же конечного соединения **G11**. Подобно схеме 2А, группы, обозначенные как R^7X и B^1 , выбраны так, чтобы они подходили для используемой реакции сочетания. Например, в случае реакции сочетания Сузуки (X) может быть галогеном, трифлатом или другой подходящей группой, а B^1 представляет собой подходящее соединение бора, включая, без ограничений, бороновую кислоту или сложный эфир бороната.
- 10

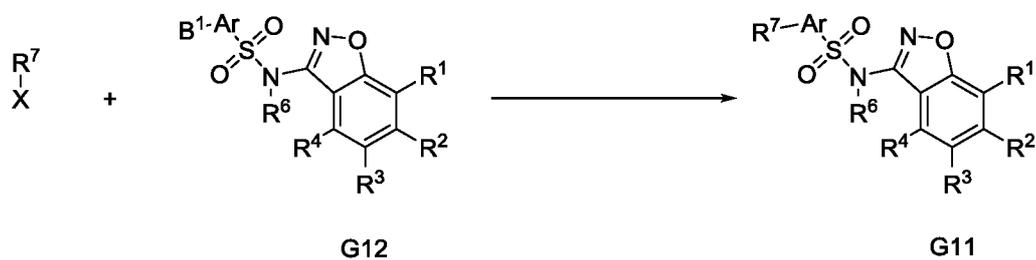


Схема 4В

- Для введения группы R^7 можно использовать различные реакции сочетания, кроме сочетания Сузуки, такие как, например, реакции сочетания, катализируемые переходными металлами, или, например, соединениями олова (реакция Стилле) и цинка (реакция Негиши). Кроме того, когда, например, группа (X) представляет собой, без ограничений, фенол (O-H) или первичный или вторичный амин ($R'R''N-H$), можно использовать сочетание типа Чана —Лама.
- 15

- 20 Превращения, представленные на схемах 4А и 4В, также могут быть выполнены с заместителем R^1 , R^2 , R^3 или R^4 в бензизоксазольном фрагменте в структуре **G13**, представленной на схеме 4С ниже.

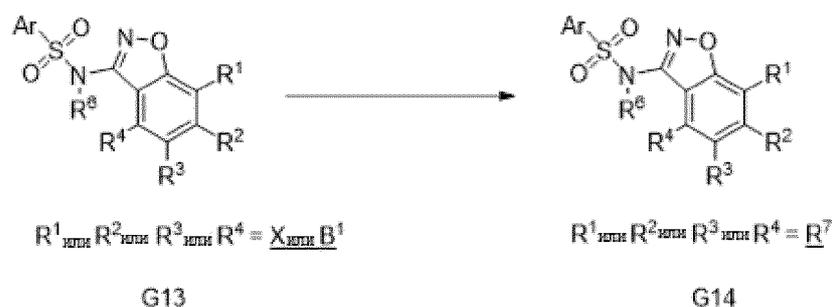


Схема 4С

Кроме того, заместитель R^7 может быть введен до образования сульфонамида и бензизоксазола на предшественнике нитрила **G9** (где R^1 , или R^2 , или R^3 , или $R^4 = X$ или B^1), как показано на схеме 3D общего синтеза 3.

Общий синтез 5

На схеме 5А проиллюстрировано добавление связанной с азотом группы R^8 в качестве заместителя, который является частью Ar, или на бензизоксазольный фрагмент, с получением соединения со структурой **G16**. Это может быть достигнуто с использованием любой подходящей реакции сочетания, известной специалисту в данной области, например путем замещения SnAr или с помощью реакции сочетания Бухвальда. Группа, обозначенная как (X), может представлять собой, без ограничений, галоген, и ее выбирают так, чтобы она подходила для используемой реакции сочетания.

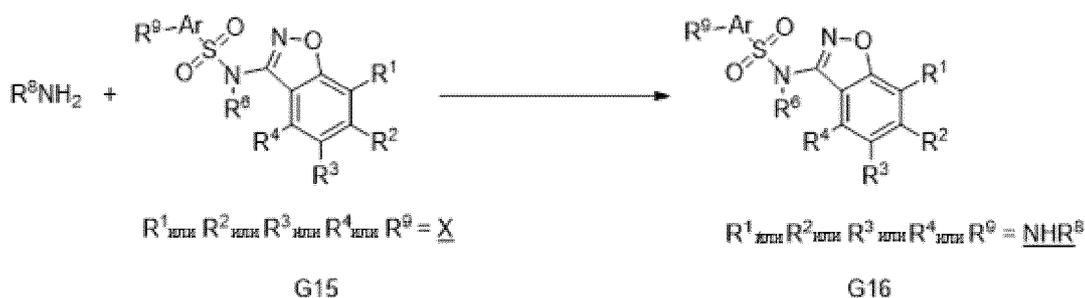


Схема 5А

В качестве альтернативы для синтеза соединений, связанных простым эфиром, можно использовать аналогичную стратегию, как показано на схеме 5В. Это может быть достигнуто с использованием любой подходящей реакции сочетания, известной специалисту в данной области, например путем вытеснения SnAr или с помощью реакции сочетания Ульмана, с получением соединений со структурой **G17**.

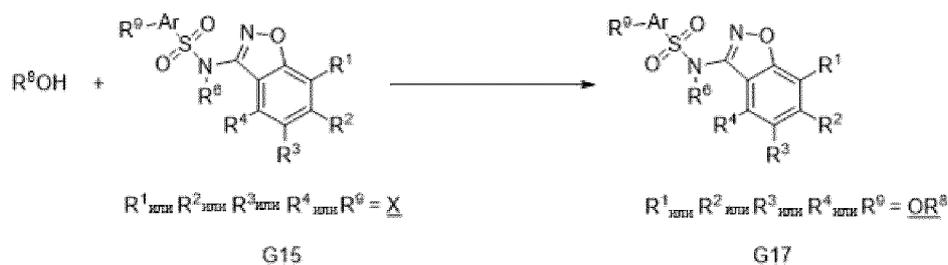


Схема 5B

Обе указанные выше связи также могут быть изменены на обратные, так что добавляемая группа представляет собой $R^8\text{-X}$.

5

Кроме того, заместитель OR^8 или NHR^8 может быть введен до образования сульфонида и бензизоксазола на предшественнике нитрила **G9** (где R^1 , или R^2 , или R^3 , или $R^4 = X$), как показано на схеме 3D общего синтеза 3.

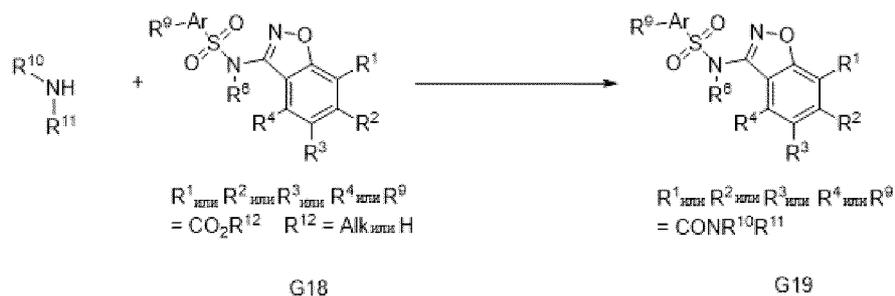
10 Общий синтез 6

Схема 6A

На схеме 6A проиллюстрировано добавление амина ($\text{HNR}^{10}\text{R}^{11}$) с образованием соответствующего амида в качестве заместителя, который является частью Ar , или на бензизоксазольный фрагмент, с получением соединения со структурой **G19**. Это может быть достигнуто путем сочетания соответствующей карбоновой кислоты с первичным амином или вторичным амином $\text{NHR}^{10}\text{R}^{11}$. Способы образования таких амидов будут очевидны специалистам в данной области, но включают, например, использование таких реагентов, как NATU , NBTU , T3P и EDCI/NOBT , и использование активированных форм карбоновой кислоты, таких как соответствующий ацилгалогенид, смешанный ангидрид или сложный эфир N -гидроксисукцинимид. Амид **G19** также может быть синтезирован непосредственно из сложноэфирного соединения (когда $R^{12} = \text{Alk}$, например, без ограничений, метил или этил). Образование карбоновой кислоты (когда $R^{12} = \text{H}$) из соответствующего сложного эфира может быть достигнуто, например, путем гидролиза с

основанием, таким как гидроксид щелочного металла, или кислотой, например водным раствором хлористоводородной кислоты.

Из амидного соединения **G19** могут быть осуществлены дальнейшие превращения, такие как, без ограничений, восстановление амида с образованием амина или дегидратация амида с образованием нитрила. Способы выполнения такого преобразования будут известны специалистам в данной области.

Кроме того, амид $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ может быть введен до образования сульфонамида и бензизоксазола на предшественнике нитрила **G9** (где R^1 , или R^2 , или R^3 , или $\text{R}^4 = \text{CO}_2\text{R}^{12}$, $\text{R}^{12} = \text{Alk}$ или H), как показано на схеме 3D общего синтеза 3.

Общий синтез 7

Превращение (X) в структуре **G20** на схеме 7А в сложный эфир в структуре **G18** ($\text{R}^{12} =$ алкил, такой как метил или этил) будет очевидно для специалистов в данной области, но включает, например, реакцию карбонилирования, которая может быть достигнута с помощью использования монооксида углерода в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как, без ограничений, PdCl_2dppf ·ДХМ; и спиртового растворителя, такого как, без ограничения, метанол или этанол. Образование карбоновой кислоты в структуре **G18** ($\text{R} = \text{H}$) может быть достигнуто, например, путем гидролиза с основанием, таким как гидроксид щелочного металла, или кислотой, например водным раствором хлористоводородной кислоты.

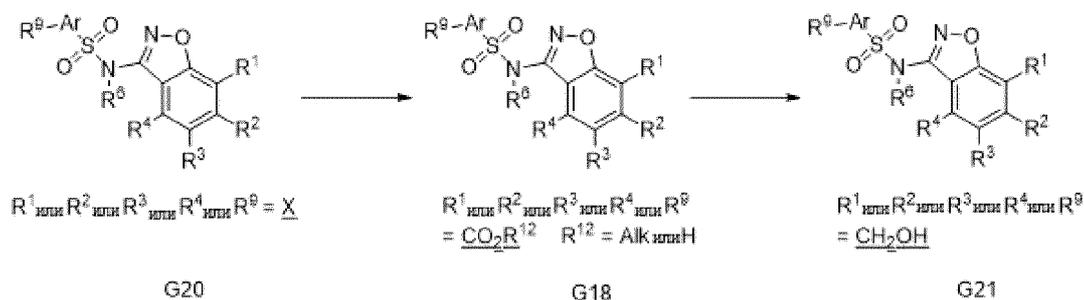


Схема 7А

Сложный эфир или кислота **G18** на схеме 7А может быть восстановлена до гидроксильного соединения, такого как структура **G21**. Способы такого превращения известны специалистам в данной области, но включают, например, использование восстанавливающих агентов, таких как алюмогидрид лития (для сложного эфира и карбоновой кислоты) и бороводород (для карбоновой кислоты).

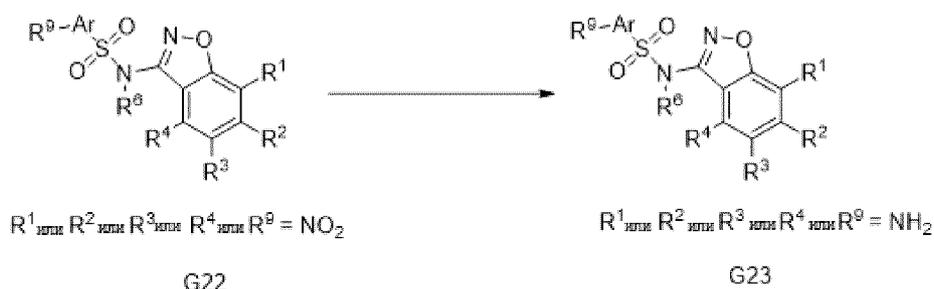
Из гидроксильного соединения **G21** могут быть осуществлены дальнейшие превращения, такие как, без ограничений, реакции Мицунобу или нуклеофильного замещения. Способы выполнения такого преобразования будут известны специалистам в данной области.

5

Кроме того, сложноэфирная группа может быть введена до образования сульфонамида и бензизоксазола на предшественнике нитрила **G9** (где R^1 , или R^2 , или R^3 , или $R^4 = X$), как показано на схеме 3D общего синтеза 3.

10 Общий синтез 8

На схеме 8A проиллюстрировано восстановление нитрогруппы в структуре **G22** с образованием соответствующего амина в структуре **G23** в качестве заместителя, который является частью Ar, или на бензизоксазольном фрагменте.



15

Схема 8A

Восстановление нитрогруппы до первичного амина **G23** будет очевидно для специалистов в данной области и включает, без ограничений, использование таких условий восстановления, как применение переходного металла (Fe, In, Zn) в присутствии HCl, гидрогенизацию в присутствии переходного металла или катализатора переходного металла.

20

Из аминного соединения **G23** могут быть осуществлены дальнейшие превращения, такие как, без ограничений, образование амидной связи. Способы выполнения такого преобразования аналогичны описанным для общего синтеза 6.

25

Кроме того, аминная группа может быть введена до образования сульфонамида и бензизоксазола на предшественнике нитрила **G9** (где R^1 , или R^2 , или R^3 , или $R^4 = NO_2$), как показано на схеме 3D общего синтеза 3.

30 Общий синтез 9

На схеме 9А проиллюстрировано введение нитрильной группы в структуру **G25** в качестве заместителя, который является частью Ar, или на бензизоксазольном фрагменте.

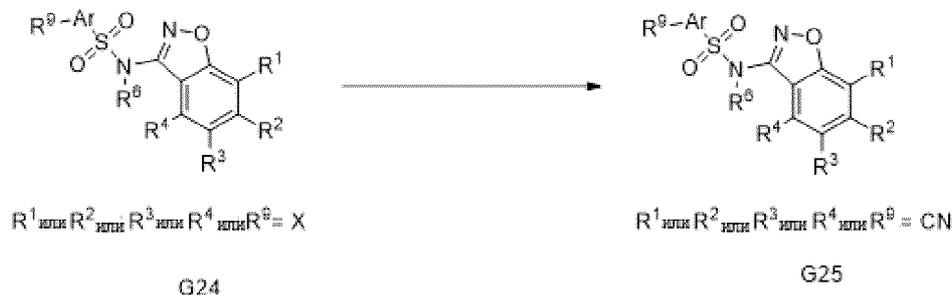


Схема 9А

- 5 Способ такого превращения будет очевиден специалистам в данной области и включает без ограничений замещение SnAr или катализируемое переходным металлом сочетание с подходящим цианидным реагентом. Группа, обозначенная как (X), в структуре **G24** может представлять собой, без ограничений, галоген, трифлат или мезилат, и ее выбирают так, чтобы она подходила для используемой реакции.

10

Дополнительные предпочтения

Описанные ниже предпочтения могут применяться ко всем аспектам изобретения, описанным выше, или могут относиться к одному аспекту. Предпочтения можно сочетать в любой комбинации.

15

R^1, R^2, R^3 и R^4

- В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^1, R^2, R^3 и R^4 может представлять собой H. В некоторых из этих вариантов осуществления один из R^1, R^2, R^3 и R^4 представляют собой H. В других из этих вариантов осуществления два из R^1, R^2, R^3 и R^4 представляют собой H. В других из этих вариантов осуществления три из R^1, R^2, R^3 и R^4 представляют собой H.

20

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^1, R^2, R^3 и R^4 не представляет собой H.

25

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^1, R^2, R^3 и R^4 может представлять собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный:

гидрокси,

C_{1-2} алкокси, необязательно замещенный одной или более фторогруппами;

NH₂,

фенилом,

C₅₋₆ гетероарилом,

C₁₋₄ алкилкарбамоилом,

5 ациламидо или

одной или более фторогруппами.

В этих вариантах осуществления по меньшей мере один из R¹, R², R³ и R⁴ может представлять собой C₁₋₃ алкил. Кроме того, в этих вариантах осуществления группа C₁₋₃ алкила может представлять собой метил, этил или пропил. Эти группы могут быть незамещенными. Эти группы могут быть замещены одной или более фторогруппами и могут быть перфторированными, например CF₃, C₂F₅. Эти группы могут быть замещены одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью фторгруппами. В некоторых вариантах осуществления эти группы могут быть замещены одной; одной или двумя; или одной, 15 двумя или тремя фторгруппами.

Если алкильная группа замещена, заместитель может быть выбран из:

(i) гидрокси; или

(ii) незамещенного C₁₋₂ алкокси, т. е. метокси, этокси; или C₁₋₂ алкокси, 20 замещенного одной или более фторогруппами, например -OCH₂F, -OCH₂CF₃; или

(iii) NH₂; или

(iv) фенила; или

(v) C₅₋₆ гетероарила, например N-пиразолила; или

(vi) C₁₋₄ алкилкарбамоила, например NHC(O)Me; или

25 (vii) ациламидо, например NHCO₂Me.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R¹, R², R³ и R⁴ может представлять собой C₁₋₃ алкокси, необязательно замещенный C₃₋₆ циклоалкилом или одной или более фторогруппами. В этих вариантах осуществления группа C₁₋₃ алкокси 30 может представлять собой метокси, этокси или пропилокси. Эти группы могут быть незамещенными. Эти группы могут быть замещены одной или более фторогруппами и могут быть перфторированными, например OCF₃, OC₂F₅. Эти группы могут быть замещены одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью фторгруппами. В некоторых вариантах осуществления эти группы могут быть замещены одной; одной или двумя; или

одной, двумя или тремя фторгруппами. Алкоксигруппа может быть замещена C_{3-6} циклоалкилом, например циклопропил. Таким образом, вся группа может представлять собой $OSCH_2(\text{циклопропил})$.

5 В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 может представлять собой C_{3-6} циклоалкил. В этих вариантах осуществления группа C_{3-6} циклоалкила может представлять собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В частности, группа C_{3-6} циклоалкила может представлять собой циклопропил.

10 В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 может представлять собой галоген. В этих вариантах осуществления группа галогена может представлять собой фтор, хлор, бром или йод.

15 В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 может представлять собой COR^C , где R^C выбран из $NR^{N1}R^{N2}$, где R^{N1} и R^{N2} независимо выбраны из H и метила. В этих вариантах осуществления группа может быть выбрана из $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_3$ и $C(O)N(CH_3)_2$.

20 В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 может представлять собой циано, NH_2 , NO_2 . В некоторых из этих вариантов осуществления по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 может представлять собой циано. В других из этих вариантов осуществления по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 может представлять собой NH_2 . В других из этих вариантов осуществления по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 может представлять собой NO_2 .

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 может представлять собой фенил или C_{5-6} гетероарил, причем эти группы необязательно замещены метилом, циано, гидроксидом или метокси. В некоторых из этих вариантов осуществления по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 может представлять собой фенил. В других из этих вариантов осуществления по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 может представлять собой C_{5-6} гетероарил, например оксазолил, пиразолил, триазолил, пиридил и пиримидинил. Фенильная C_{5-6} гетероарильная группа может быть незамещенной. В некоторых вариантах осуществления фенильная группа может быть замещена метилом,

циано или метокси. В некоторых вариантах осуществления C_{5-6} гетероарильная группа может быть замещена одной или более метильными группами таким образом, что вся группа представляет собой, например, диметилпиразолил или N-метилпиразолил.

5 В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой метокси.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой метокси, R^2 представляет собой CH_2OCH_3 или $CH_2OCH_2CH_3$ и R^1 и R^3 представляют собой H.

10 В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой метокси, R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный метилом или метокси, и R^1 и R^3 представляют собой H.

15 В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой метокси, R^2 представляет собой C_{5-6} гетероарил, необязательно замещенный метилом.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой метокси, и R^1 , R^2 и R^3 представляют собой H.

20 В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой хлор, R^2 представляет собой C_{1-3} алкил или бром, и R^1 и R^3 представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой хлор, и R^1 , R^2 и R^3 представляют собой H.

25 В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, и R^1 , R^2 и R^4 представляют собой H.

Ar

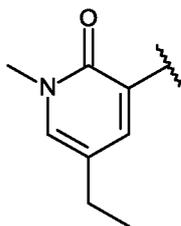
30 *Ar* выбран из фенила, нафтила и C_{5-10} гетероарильных групп, которые могут быть незамещенными или замещенными.

В некоторых вариантах осуществления *Ar* представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления Ag представляет собой нафтил.

В некоторых вариантах осуществления Ag представляет собой C₅₋₁₀ гетероарильную группу. C₅₋₁₀ гетероарильная группа может быть выбрана из: хинолинила, бензотиазолила, хиноксалинила, бензооксадиазолила, бензотиадиазолила, бензофурана и бензотриазолила. В некоторых из этих вариантов осуществления Ag представляет собой хинолинил или бензотиазолил.

В некоторых вариантах осуществления Ag представляет собой группу:



10

В некоторых вариантах осуществления заместителем Ag является C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный гидрокси, C₁₋₂ алкокси, NH₂, C₁₋₄ алкилкарбамоилом или одной или более фторогруппами. В этих вариантах осуществления группа C₁₋₄ алкила может представлять собой метил, этил, пропил или бутил. Эти группы могут быть незамещенными. Эти группы могут быть замещены одной или более фторогруппами и могут быть перфторированными, например CF₃, C₂F₅. Если алкильная группа замещена, заместитель может быть выбран из:

- (i) гидрокси; или
- (ii) C₁₋₂ алкокси, т. е. метокси, этокси; или
- (iii) NH₂; или
- (iv) C₁₋₄ алкилкарбамоила, например NHC(O)CH₃.

В некоторых вариантах осуществления заместителем Ag является C₃₋₆ циклоалкил. В этих вариантах осуществления группа C₃₋₆ циклоалкила может представлять собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В частности, группа C₃₋₆ циклоалкила может представлять собой циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления заместителем Ag является гидрокси; циано; NR^{N3}R^{N4}, где R^{N3} и R^{N4} независимо выбраны из H и метила; или ациламино. В некоторых

30

из этих вариантов осуществления заместитель может представлять собой гидроксид. В других из этих вариантов осуществления заместитель может представлять собой циано. В других из этих вариантов осуществления заместитель может представлять собой $NR^{N3}R^{N4}$, где R^{N3} и R^{N4} независимо выбраны из H и метила, таким образом, заместитель может представлять собой NH_2 , $NHCH_3$ или $N(CH_3)_2$. В других из этих вариантов осуществления заместитель может представлять собой ациламида, например, $NHCO_2CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления заместителем Ag является галоген. В этих вариантах осуществления группа галогена может представлять собой фтор, хлор, бром или йод.

В некоторых вариантах осуществления заместителем Ag является C_{1-3} алкокси, необязательно замещенный гидроксид, $C(O)NH_2$, C_{3-6} циклоалкилом, фенилом, C_{5-6} гетероариллом или одной или более фторогруппами. В этих вариантах осуществления группа C_{1-3} алкокси может представлять собой метокси, этокси или пропилокси. Эти группы могут быть незамещенными. Эти группы могут быть замещены одной или более фторогруппами и могут быть перфторированными, например OCF_3 , OC_2F_5 . Алкоксигруппа может быть замещена гидроксидом таким образом, что вся группа представляет собой, например, OC_2H_4OH . Алкоксигруппа может быть замещена $C(O)NH_2$ таким образом, что вся группа представляет собой, например, $OSCH_2C(O)NH_2$. Алкоксигруппа может быть замещена C_{3-6} циклоалкилом, например циклопропиллом таким образом, что вся группа представляет собой, например, $OSCH_2$ (циклопропил). Алкоксигруппа может быть замещена фенилом таким образом, что вся группа представляет собой, например, бензилокси. Алкоксигруппа может быть замещена C_{5-6} гетероариллом, например пиридиллом, пирозолиллом таким образом, что вся группа представляет собой, например, $OSCH_2$ (N-метилпирозолил) или $OSCH_2$ (метоксипиридил).

В некоторых вариантах осуществления заместителем Ag является фенокси, необязательно замещенный фтором. В некоторых из этих вариантов осуществления заместитель может представлять собой фенокси. В других из этих вариантов осуществления заместитель может представлять собой OC_6H_4F .

В некоторых вариантах осуществления заместителем Ag является фенил или C_{5-6} гетероарил. В некоторых из этих вариантов осуществления заместитель представляет

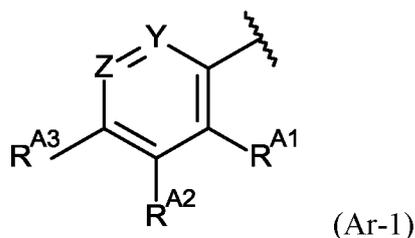
собой фенил. В других из этих вариантов осуществления, заместитель может представлять собой C₅₋₆ гетероарил, такой как оксазолил или N-пиразолил.

В некоторых вариантах осуществления заместителем Ag является SF₅ или SO₂CH₃. В некоторых из этих вариантов осуществления заместитель представляет собой SF₅. В других из этих вариантов осуществления заместитель представляет собой SO₂Me.

В некоторых вариантах осуществления заместителем Ag является -(CH₂)_n-Y-, где Y представляет собой O или CH₂ и n равно 2 или 3. Этот заместитель особенно важен, когда Ag представляет собой фенил, и образует частично ненасыщенное конденсированное кольцо с фенилом. Таким образом, Ag может представлять собой тетралинил (т. е. конденсированный циклогексан), инданил (т. е. конденсированный циклопентан), хроманил (т. е. конденсированный тетрагидропиран) или дигидробензофуранил.

В некоторых вариантах осуществления заместителем Ag является C₁₋₄ алкильный сложный эфир. В некоторых из этих вариантов осуществления заместитель представляет собой C(O)OCH₃. В других из этих вариантов осуществления заместитель представляет собой C(O)OC(CH₃)₃.

Некоторые варианты осуществления Ag могут быть представлены формулой (Ag-1):



где Y представляет собой N или C-R^{A4}, и Z представляет собой N или C-R^{A5}; и R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A4} (если присутствует) и R^{A5} (если присутствует) независимо выбраны из H и необязательных заместителей Ag.

В некоторых вариантах осуществления R^{A2} представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R^{A3} выбран из циклоалкила; фенокси; фенила; C₅₋₆ гетероарила; SF₅; и SO₂CH₃.

В некоторых вариантах осуществления Ag представляет собой 5-этил-2-метоксифенил.

В некоторых вариантах осуществления Ag представляет собой 5-CF₃-2-метоксифенил.

В некоторых вариантах осуществления Ag представляет собой 2,6-диметоксифенил.

5

В некоторых вариантах осуществления Ag представляет собой хинолинил. Эти соединения могут проявлять избирательную активность в отношении HBO1.

10 В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой метокси, R² выбран из CH₂O CH₃, CH₂O CH₂CH₃ и необязательно замещенного фенила, и Ag представляет собой 2,6-диметоксибензол. Эти соединения могут проявлять особую активность в отношении MOZ и MORF. Соединения, в которых R² выбран из CH₂OCH₃ и CH₂OCH₂CH₃, могут проявлять избирательную активность в отношении MOZ и MORF.

15 В некоторых вариантах осуществления для соединений, в которых R¹, R², R³ и R⁴ представляют собой H, Ag не является 4-аминофенилом.

В некоторых вариантах осуществления для соединений, в которых R¹, R², R³ и R⁴ представляют собой H, Ag не является 2,4,6-триметилфенилом.

20 В некоторых вариантах осуществления для соединений, в которых R¹, R² и R⁴ представляют собой H и R³ представляет собой CF₃, Ag не является 2-(дифторметокси)фенилом.

В некоторых вариантах осуществления для соединений, в которых R¹, R², R³ и R⁴ представляют собой H, Ag не является 4-фтор-3-метилфенилом.

25 В некоторых вариантах осуществления для соединений, в которых R¹, R² и R³ представляют собой H и R⁴ представляет собой метокси, Ag не является незамещенным нафтилом.

Соединения, представляющие особый интерес, включают соединения из примеров.

30 ПРИМЕРЫ

Следующие ниже примеры предоставлены исключительно для иллюстрации настоящего изобретения и не предназначены для ограничения объема изобретения, описанного в настоящем документе.

Сокращения

Для удобства многие химические фрагменты представлены с использованием хорошо известных сокращений, включая, без ограничений, метил (Me), этил (Et), *N*-пропил (nPr),
 5 изопропил (iPr), *N*-бутил (nBu), *трет*-бутил (tBu), фенил (Ph), бензил (Bn), метокси (MeO), этокси (EtO), триметилсилил (TMS) и ацетил (Ac).

Для удобства многие химические соединения представлены с использованием хорошо известных сокращений, включая, без ограничений, метанол (MeOH), дейтерированный
 10 метанол (метанол-*d*₄) этанол (EtOH), изопропанол (*i*-PrOH), этилацетат (EtOAc), уксусную кислоту (AcOH), ацетонитрил (MeCN или АЦН), дихлорметан (метиленхлорид, ДХМ), трифторуксусную кислоту (ТФК), *N,N*-диметилформаид (ДМФ), тетрагидрофуран (ТГФ), диметилсульфоксид (ДМСО), *N*-метил-2-пирролидон (NMP), дейтерированный ацетон (ацетон-*d*₆), дейтерированный хлороформ (CDCl₃), дейтерированный
 15 диметилсульфоксид (ДМСО-*d*₆), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (dppf), триэтиламин (Et₃N или TEA), *N,N*-диизопропилэтиламин (ДИПЭА или ДИЭА), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен дихлорпалладий (II) (PdCl₂(dppf)), *транс*-дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (PdCl₂(PPh₃)₂), трис(добензилиденацетон) дипалладий(0) (Pd₂(dba)₃), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (Pd(PPh₃)₄), 2,4-
 20 диметоксибензил (ДМБ), петролейный эфир (петр. эфир), лития бис(триметилсилил)амид (LiHMDS или LiHMDS), калия бис(триметилсилил)амид (KHMDS), натрия бис(триметилсилил)амид (NaHMDS), *n*-бутиллитий (*n*-BuLi), *N*-бромсукцинимид (NBS), *N*-хлорсукцинимид (NCS), пиридиния *n*-толуолсульфонат (ППТС), азобисизобутиронитрил (АИБН), *тетраметилэтилендиамин* (ТМЭДА), *трет*-
 25 бутилдиметилсилил хлорид (ТБС-Cl), тетра-*n*-бутиламмония фторид (ТБАФ) и диизопропилазодикарбоксилат (ДИАД).

Кроме того, ТСХ относится к тонкослойной хроматографии.

Другие сокращения: время удерживания (вр. уд. или Вр. уд.), минута (-ы) (мин), час (-ы) (ч), комнатная температура (к. т.), концентрированный (конц.), атмосфера (атм), водный
 30 (водн.), насыщенный (нас.), экв (эквивалент (-ы)).

Общие детали экспериментов

Если не указано иное, применяются следующие обобщения. Спектр ¹H ЯМР

регистровали на аппарате Bruker Ultrashield Plus (400 МГц) или Bruker AVANCE III (400 МГц). Кратность сигнала обозначается следующими аббревиатурами: с: синглет; д: дублет; т: триплет; к: квартет; п: пентет; дд: дуплет дублетов; дт: дуплет триплетов; тт: триплет триплетов; шир.: широкий; м, мультиплет. Все наблюдаемые константы связывания, J , выражены в герцах (Гц). Обменные протоны наблюдаются не всегда.

Данные ЖХМС были получены с использованием следующего оборудования: Agilent 6100 серии Single Quad (ЖХМС-А), Agilent 1260 Infinity серии СПЖХ/МС (ЖХМС-В), Agilent 1200 (ЖХМС-С и ЖХМС-Д), Waters 2695 alliance (ЖХМС-Е), Agilent 6120 Single Quad (ЖХМС-Ф) или ВЭЖХ-МС с разделением по массе. Изотопы хлора указаны как ^{35}Cl , изотопы брома указаны либо как ^{79}Br , либо как ^{81}Br , либо как оба $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$.

ЖХМС, метод А (ЖХМС-А):

Аппарат: Agilent 6100 серии Single Quad ЖХ/МС
 15 Agilent 1200 серии ВЭЖХ
 Насос: четырехканальный насос 1200 серии G1311А
 Автоматический пробоотборник: автоматический пробоотборник 1200 серии G1329А с термостатированием
 Детектор: детектор с изменяемой длиной волны 1200 серии G1314В

20

Условия ЖХ:

Анализ посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ
 Колонка: Luna С8 (2) 5 мкм 50 × 4,6 мм 100 Å
 Температура колонки: 30 °С
 25 Объем вводимой пробы: 5 мкл
 Растворитель А: вода, 0,1% муравьиная кислота
 Растворитель В: MeCN, 0,1% муравьиная кислота
 Градиент: 5–100% растворителя В за 10 мин
 Детектирование: 254 нм или 214 нм

30

Условия МС:

Источник ионов: квадрупольный
 Режим регистрации ионов: многорежимный с ионизацией электрораспылением (ES)
 Температура газа-осушителя: 300 °С

Температура испарителя: 200 °С

Капиллярное напряжение (В): 2000 (положительн.)

Капиллярное напряжение (В): 4000 (отрицат.)

Диапазон сканирования: 100–1000

5 Размер шага: 0,1 с

Время обнаружения: 10 мин

ЖХМС, метод В (ЖХМС-В):

Аппарат: Agilent 1260 Infinity серии СПЖХ/МС

10 Насос: двухканальный насос 1260 Infinity G1312B

Автоматический пробоотборник: 1260 Infinity G1367E 1260 HiP ALS

Детектор: диодноматричный (DAD) 1290 Infinity G4212A 1290

Условия ЖХ:

15 Анализ посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ

Колонка: Poroshell 120 EC-C18 2,7 мкм 50 × 3,0 мм

Температура колонки: 35 °С

Объем вводимой пробы: 1 мкл

Растворитель А: вода, 0,1% муравьиная кислота

20 Растворитель В: MeCN, 0,1% муравьиная кислота

Градиент: 5–100% растворителя В за 3,8 мин

Детектирование: отслеживание при 254 нм и 214 нм

Условия МС:

25 Источник ионов: квадрупольный

Режим регистрации ионов: ионизация электрораспылением при атмосферном давлении (API-ES)

Температура газа-осушителя: 350 °С

Капиллярное напряжение (В): 3000 (положительн.)

30 Капиллярное напряжение (В): 3000 (отрицат.)

Диапазон сканирования: 100–1000

Размер шага: 0,1 с

Время обнаружения: 5 мин

ЖХМС, метод С (ЖХМС-С):

Модель хроматографа ЖХ: Agilent 1200

(Тип насоса: двухканальный насос, тип детектора: DAD)

Модель МС: Agilent G6110A Quadrupole

5

Условия ЖХ:

Колонка: Xbridge-C18, 2,5 мкм, 2,1 × 30 мм

Температура колонки: 30 °С

Обнаружение длины волны: 214 нм, 254 нм

10 Подвижная фаза: А: 0,07% водный раствор HCOOH, В: MeOH

Условия МС:

МС: источник ионов: ES+ (или ES-) МС диапазон: 50–900 m/z

Фрагментор: 60 Скорость потока газа-осушителя: 10 л/мин

15 Давление распылителя: 35 фунтов/кв. дюйм Температура газа-осушителя: 350 °С

V_{cap}: 3,5 кВ

Таблица градиентов:

Скорость потока (мл/мин)	T (мин)	A (%)	B (%)
0,5	0,0	70	30
0,5	0,2	70	30
0,5	1,8	5	95
0,5	2,4	5	95
0,5	2,6	70	30
0,5	3,5	70	30

Подготовка образца:

20 Образец растворяли в метаноле, концентрация около 0,11–1 мг/мл, затем фильтровали через шприцевой фильтр 0,22 мкм. (Объем вводимой пробы: 1–10 мкл)

ЖХМС, метод D (ЖХМС-D):

Модель хроматографа ЖХ: Agilent 1200

(Тип насоса: двухканальный насос, тип детектора: DAD)

25 Модель МС: Agilent G6110A Quadrupole

Условия ЖХМС:

ЖХ: колонка: Xbridge-C18, 2,5 мкм, 2,1 × 30 мм

Температура колонки: 30 °С

Обнаружение длины волны: 214 нм, 254 нм

- 5 Подвижная фаза: А: 0,07% водный раствор HCOOH, В: MeOH

Условия МС:

МС: источник ионов: ES+ (или ES-) МС диапазон: 50–900 m/z

Фрагментор: 60 Скорость потока газа-осушителя: 10 л/мин

- 10 Давление распылителя: 35 фунтов/кв. дюйм Температура газа-осушителя: 350 °С
Vcap: 3,5 кВ

Таблица градиентов:

Скорость потока (мл/мин)	T (мин)	A (%)	B (%)
0,5	0,0	70	30
0,5	0,3	70	30
0,5	0,6	50	50
0,5	0,9	40	60
0,5	1,2	30	70
0,5	3,2	5	95
0,5	3,5	5	95
0,5	4,0	70	30
0,5	5,0	70	30

Подготовка образца:

- 15 Образец растворяли в метаноле, концентрация около 0,11–1 мг/мл, затем фильтровали через шприцевой фильтр 0,22 мкм. (Объем вводимой пробы: 1–10 мкл)

ЖХМС, метод E (ЖХМС-E):

Информация по оборудованию:

- 20 Модель ЖХ: Waters 2695 alliance

(Тип насоса: четырехканальный насос, Детектор: фотодиодноматричный детектор 2996)

Модель МС: Micromass ZQ

Условия ЖХ:

ЖХ: колонка: Xbridge-C18, 3,5 мкм, 2,1 × 50 мм

Температура колонки: 30 °С

Обнаружение длины волны: 214 нм, 254 нм

Подвижная фаза: А: 0,07% водный раствор HCOOH, В: MeOH

5

Условия МС:

МС: источник ионов: ES+ (или ES-) МС диапазон: 50–900 m/z

Капилляр: 3 кВ Конус: 3 В Экстрактор: 3 В

Скорость потока газа-осушителя: 600 л/ч Конус: 50 л/ч

10

Температура десольватации: 300 °С

Температура источника: 100 °С

Таблица градиентов:

Скорость потока (мл/мин)	Т (мин)	А (%)	В (%)
0,3	0,0	80	20
0,3	0,5	80	20
0,3	0,8	50	50
0,3	1,2	35	65
0,3	2,0	20	80
0,3	4,0	5	95
0,3	5,0	5	95
0,3	5,8	15	85
0,3	6,2	80	20
0,3	8,0	80	20

Подготовка образца:

15

Образец растворяли в метаноле, концентрация около 0,11–1 мг/мл, затем фильтровали через шприцевой фильтр 0,22 мкм. (Объем вводимой пробы: 1–10 мкл)

ЖХМС, метод F (ЖХМС-F)

Аппарат: Agilent 6120 серии Single Quad ЖХ/МС

20

Agilent 1200 серии ВЭЖХ

Насос: четырехканальный насос 1200 серии G1311A

Автоматический пробоотборник: автоматический пробоотборник 1200 серии G1329A с термостатированием

Детектор: детектор с изменяемой длиной волны 1200 серии G1314B

Условия ЖХ:

Анализ посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ

- 5 Колонка: Luna C8 (2) 5 мкм 50 × 4,6 мм 100 Å
 Температура колонки: 30 °С
 Объем вводимой пробы: 1–10 мкл
 Растворитель А: вода, 0,1% муравьиная кислота
 Растворитель В: MeCN, 0,1% муравьиная кислота
 10 Градиент: 0–95% растворителя В за 10 мин
 Детектирование: 254 нм или 214 нм

Условия МС:

Источник ионов: квадрупольный

- 15 Режим регистрации ионов: многорежимный с ES и APCI
 Температура газа-осушителя: 250 °С
 Температура испарителя: 200 °С
 Капиллярное напряжение (В): 4000 (положительн.)
 Капиллярное напряжение (В): 4000 (отрицат.)
 20 Диапазон сканирования: 100–1000
 Размер шага: 0,1 с
 Время обнаружения: 10 мин

Препаративная ВЭЖХ с разделением по массе

- 25 Аппарат:
 Waters ZQ 3100 — детектор масс
 Waters 2545 — насос
 Waters SFO — организатор пневмогидроструйной системы
 Waters 2996 — диодноматричный детектор
 30 Waters 2767 — система управления образцами

Условия ЖХ:

Анализ посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ

Колонка: XBridge TM C18 5 мкм 19 × 50 мм

Объем вводимой пробы 500 мкл

Растворитель А: вода, 0,1% муравьиная кислота

Растворитель В: ацетонитрил, 0,1% муравьиная кислота

Градиент: 25–100% В за 10 мин

5 Скорость потока: 19 мл/мин

Детектирование: 100–600 нм

Условия МС:

Источник ионов: одиночный-квадрупольный

10 Режим регистрации ионов: ES-положительн.

Температура источника: 150 °С

Температура десольватации: 350 °С

Детектирование: подсчет ионов

Капилляр (КВ)-3,00

15 Конус (В): 30

Экстрактор (В): 3

РЧ линза (В): 0,1

Диапазон сканирования: 100–1000 а. е. м.

Время сканирования: 0,5 с

20 Время обнаружения: 10 мин

Поток газа

Десольватация, л/ч — 650

Конус, л/ч — 100

25 Препаративная ВЭЖХ (преп. ВЭЖХ)

Тип аппарата: серия Varian 940-LC;

Тип насоса: четырехканальный насос;

Тип детектора: диодноматричный детектор

30 Условия ВЭЖХ:

Waters Sunfire prep C18 OBD, колонка 5 мкм 19 × 100 мм, элюирование с градиентом MeOH в воде, с 0,07% ТФК со скоростью потока 15 мл/мин. Обнаружение длины волны: 214 нм, 254 нм.

Аналитическую тонкослойную хроматографию выполняли на пластинах с силикагелем 60 F254 Merck с алюминиевой подложкой, которые визуализировали с помощью гашения флуоресценции в УФ-свете или с помощью погружения в основной KMnO_4 или в нингидрин.

- 5 Препаративную тонкослойную хроматографию (препаративная ТСХ или преп. ТСХ) выполняли с использованием Tklst (Китай), grand-класса: (ВЭТСХ): 8 ± 2 мкм $>80\%$; (ТСХ): 10–40 мкм. Тип: GF254. Соединения визуализировали УФ (254 нм).

Колоночную хроматографию выполняли с использованием системы очистки Biotage Isolera с использованием картриджей с силикагелем Grace или RediSep® или силикагелем

- 10 Tklst (Китай) grand-класса с размером частиц 100–200 меш.

Микроволновое облучение осуществляли с использованием микроволнового реактора SEM Explorer SP.

При необходимости приобретали безводные растворители в компании Sigma-Aldrich или высушивали обычными методами.

- 15 Если не указано иное, подкисление проводили концентрированным или водным раствором HCl .

Дополнительные использованные картриджи:

Разделитель фаз:

- 20 Производитель: Biotage

Изделие: разделитель фаз ISOLUTE® (если не указано иное, 3 мл)

Силикагелевые картриджи модифицированные амином:

Производитель: Biotage

- 25 Изделие: Isolute® NH_2 , 1 г/6 мл

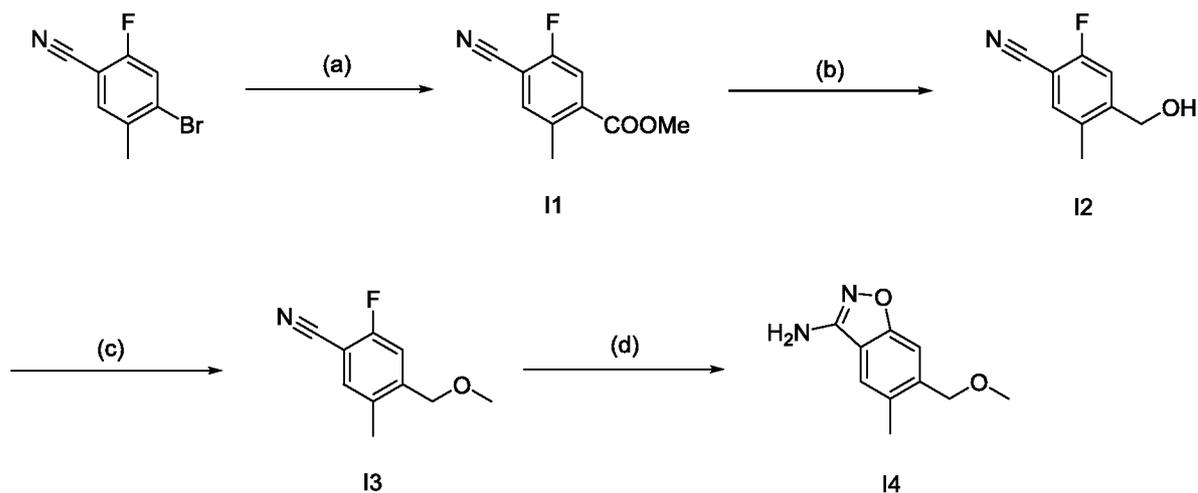
или

Производитель: Silicycle

Изделие: силикагель с амином, 500 мг или 1 г

- 30 **Синтез промежуточных соединений**

i) 6-(Метоксиметил)-5-метилбензо[d]изоксазол-3-амин I4



a) метил 4-циано-5-фтор-2-метилбензоат 11

Смесь 4-бром-2-фтор-5-метилбензонитрила (3,5 г, 16,4 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (668 мг, 0,82 ммоль) и Et₃N (5,0 г, 49,1 ммоль) в MeOH (80 мл) нагревали при 100 °С в атмосфере CO (0,2 МПа) в течение ночи. Добавляли дополнительный Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (340 мг, 0,4 ммоль) и продолжали нагревание в атмосфере CO (0,2 МПа) в течение ночи. Катализатор удаляли путем фильтрации, промывали с использованием MeOH, и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 20/1 до 10/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, 74%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,48 мин; *m/z* 216,1 [M+Na]⁺.

b) 2-Фтор-4-(гидроксиметил)-5-метилбензонитрил 12

К раствору метил 4-циано-5-фтор-2-метилбензоат 11 (2,4 г, 12,4 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) при к. т. в атмосфере N₂ добавляли по каплям LiBH₄ (2,0 М раствор в ТГФ, 12,4 мл, 24,8 ммоль) и нагревали смесь при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакцию гасили водой (80 мл) и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (90 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл × 3), насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 20/1 до 10/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 79%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 1,43 мин; *m/z* 166,1 [M+H]⁺, 188,1 [M+Na]⁺.

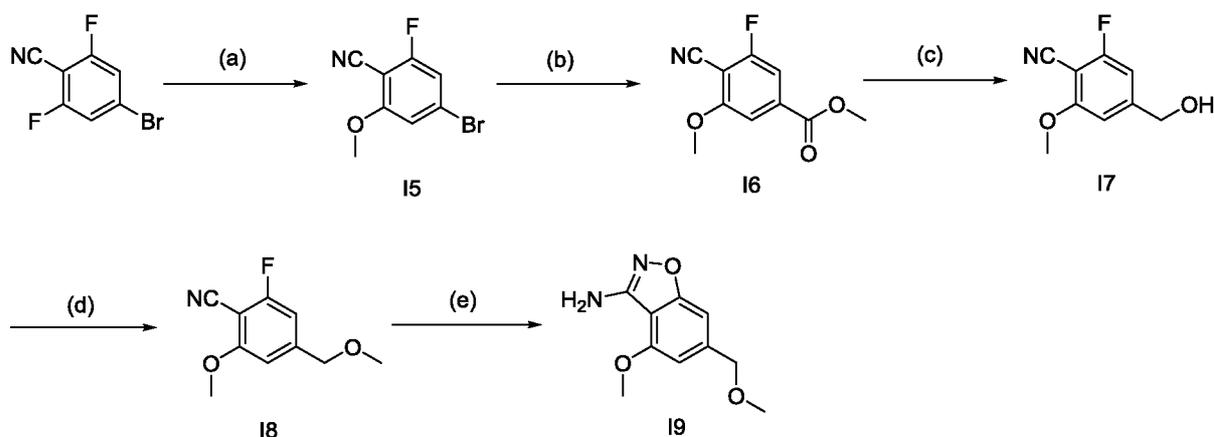
c) 2-Фтор-4-(метоксиметил)-5-метилбензонитрил 13

К раствору 2-фтор-4-(гидроксиметил)-5-метилбензонитрила 12 (800 мг, 8,8 ммоль) и

йодметана (3,4 г, 24,2 ммоль) в ДМФ (12 мл) при 0 °С добавляли NaN (60 масс.% дисперсия в масле, 379 мг, 9,7 ммоль) и перемешивали смесь при 0 °С в течение 30 мин. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 20/1 до 10/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (660 мг, 76%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,44 мин; *m/z* 180,1 [M+H]⁺, 202,1,1 [M+Na]⁺.

10
d) 6-(Метоксиметил)-5-метилбензо[d]изоксазол-3-амин I4
 К раствору ацетогидроксамовой кислоты (792 мг, 10,6 ммоль) в безводном ДМФ (20 мл) при 0 °С добавляли *трет*-бутоксид калия (1,2 г, 10,6 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 2 ч. Затем добавляли 2-фтор-4-(метоксиметил)-5-метилбензонитрил I3 (630 мг, 3,5 ммоль) и нагревали смесь при 60 °С в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (80 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = от 20/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 77%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 1,75 мин; *m/z* 193,1 [M+H]⁺.

ii) 4-Метокси-6-(метоксиметил)бензо[d]изоксазол-3-амин I9



25 *a) 4-Бром-2-фтор-6-метоксибензонитрил I5*

К раствору 4-бром-2,6-дифторбензонитрила (6,0 г, 27,5 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли метанолат натрия (1,5 г, 55,0 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 48 ч.

Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (150 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 300/1 до 200/1) с получением указанного в заголовке соединения (4,3 г, 68%) в виде
5 твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,53 мин; *m/z* 251,8/253,8 [M+Na]⁺.

b) Метил 4-циано-3-фтор-5-метоксибензоат I6

Смесь 4-бром-2-фтор-6-метоксибензонитрила I5 (4,3 г, 18,7 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·ДХМ
10 (768 мг, 0,94 ммоль) и Et₃N (5,7 г, 56,1 ммоль) в MeOH (50 мл) нагревали при 100 °С в атмосфере CO (0,2 МПа) в течение ночи. Катализатор удаляли путем фильтрации, промывали с использованием MeOH, и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 200/1 до 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,9 г, 74%) в виде
15 твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,41 мин; *m/z* 210,0 [M+H]⁺, 232,0 [M+Na]⁺.

c) 2-Фтор-4-(гидроксиметил)-6-метоксибензонитрил I7

К раствору LiBH₄ (2,0 М раствор в ТГФ, 13,9 мл, 27,8 ммоль) в безводном ТГФ (60 мл) при
20 к. т. в атмосфере N₂ по каплям добавляли раствор метил 4-циано-3-фтор-5-метоксибензоата I6 (2,9 г, 13,9 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) и нагревали смесь при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакцию гасили с использованием 1 М водн. раствора HCl и экстрагировали с использованием EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл × 3),
25 насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,31 мин; *m/z* 182,1 [M+H]⁺, 204,1 [M+Na]⁺.

d) 2-Фтор-6-метокси-4-(метоксиметил)бензонитрил I8

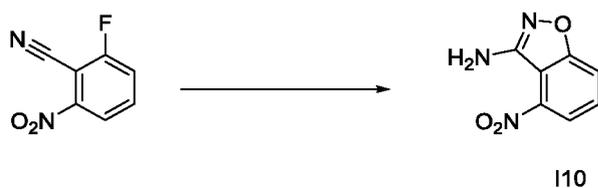
К раствору 2-фтор-4-(гидроксиметил)-6-метоксибензонитрил I7 (2,7 г, 14,9 ммоль) и йодметана (10,6 г, 74,5 ммоль) в ДМФ (100 мл) при 0 °С небольшими порциями добавляли NaH (60 масс.% дисперсия в масле, 1,2 г, 29,8 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 30 мин. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (100 мл

× 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/ EtOAc = от 100/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 76%) в виде
 5 твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,22 мин; m/z 218,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

e) 4-Метокси-6-(метоксиметил)бензо[d]изоксазол-3-амин I9

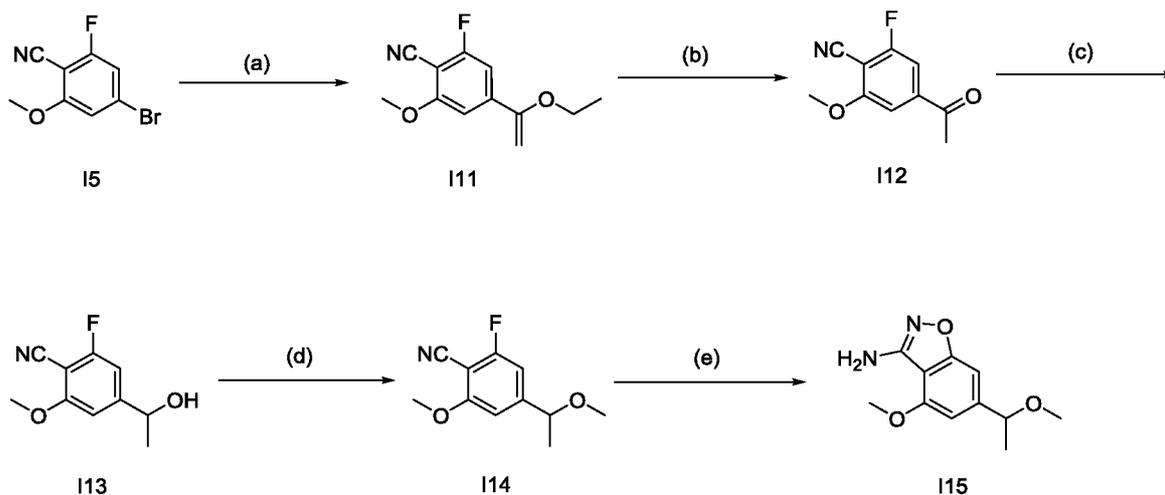
К раствору ацетогидроксамовой кислоты (2,3 г, 30,8 ммоль) в безводном ДМФ (1500 мл) при к. т. добавляли *трет*-бутоксид калия (3,5 г, 30,8 ммоль) и перемешивали смесь при
 10 к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли 2-фтор-6-метокси-4-(метоксиметил)бензонитрил I8 (2,0 г, 10,3 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc . Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ($\text{ДХМ}/\text{MeOH}$ = от 20/1
 15 до 10/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (580 мг, 27%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,92 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,91 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,32 (с, 3H, скрыто водным пиком). ЖХМС-D: вр. уд. 1,33 мин; m/z 209,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 **iii) 4-Нитробензо[d]изоксазол-3-амин I10**



К раствору 2-фтор-6-нитробензонитрила (1,0 г, 6,17 ммоль) в $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (32 мл/32 мл) добавляли ацетогидроксамовую кислоту (2,78 г, 37,0 ммоль) и K_2CO_3 (10,23 г, 74,0 ммоль) и нагревали смесь при 70 °С в течение 19 ч. Добавляли воду (200 мл) и экстрагировали
 25 смесь с использованием EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/ EtOAc = от 30/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, 35%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D:
 30 вр. уд. 2,82 мин; m/z 180,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

iv) 4-Метокси-6-(1-метоксиэтил)бензо[d]изоксазол-3-амин I15



a) 4-(1-Этоксивинил)-2-фтор-6-метоксибензонитрил III

К раствору 4-бром-2-фтор-6-метоксибензонитрила 15 (2,0 г, 8,7 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (3,4 г, 9,6 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (201 мг, 0,174 ммоль) и LiCl (1,15 г, 27,0 ммоль) и нагревали смесь при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение 48 ч. Смесь разбавляли с использованием EtOAc и промывали последовательно водой, 5% водным раствором гидроксида аммония и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 200/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 84%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 2,41 мин; *m/z* 222,0 [M+H]⁺.

b) 4-Ацетил-2-фтор-6-метоксибензонитрил II2

К раствору 4-(1-этоксивинил)-2-фтор-6-метоксибензонитрила 111 (1,0 г, 4,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 2 М водн. раствор HCl (6,0 мл) и перемешивали смесь при к. т. в течение 3 ч. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (710 мг, 81%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 1,42 мин; *m/z* 194,0 [M+H]⁺.

c) 2-Фтор-4-(1-гидроксиэтил)-6-метоксибензонитрил II3

К раствору 4-ацетил-2-фтор-6-метоксибензонитрила 112 (700 мг, 3,6 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли борогидрид натрия (206 мг, 5,4 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (30 мл ×

3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (675 мг, 95%) в виде бесцветного масла. ЖХМС-С: вр. уд. 0,98 мин; m/z 196,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

d) 2-Фтор-6-метокси-4-(1-метоксиэтил)бензонитрил I14

К раствору 2-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-6-метоксибензонитрил I13 (670 мг, 3,4 ммоль) и йодметана (1,5 г, 10,3 ммоль) в ДМФ (20 мл) при 0 °С небольшими порциями добавляли NaN (60 масс.% дисперсия в масле, 274 мг, 6,8 ммоль) и перемешивали смесь при 0 °С в течение 2 ч. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (40 мл \times 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 90%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 1,95 мин; m/z 210,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

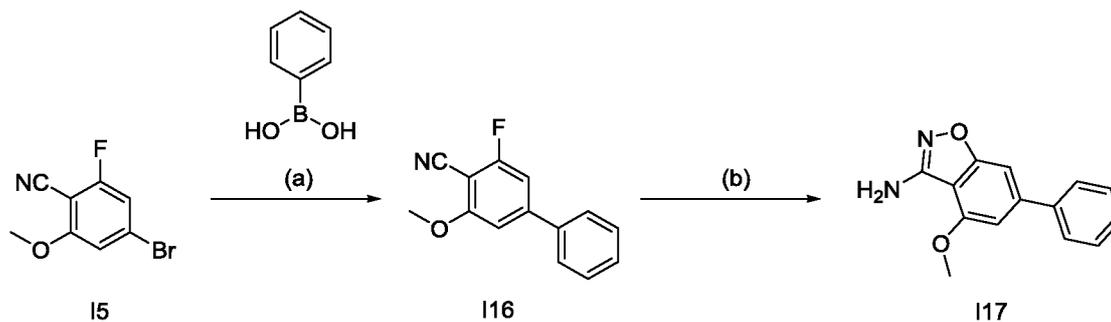
15

e) 4-Метокси-6-(1-метоксиэтил)бензо[d]изоксазол-3-амин I15

К раствору ацетогидроксамовой кислоты (698 мг, 9,3 ммоль) в безводном ДМФ (20 мл) при 0 °С добавляли *трет*-бутоксид калия (1,04 г, 9,3 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям раствор 2-фтор-6-метокси-4-(1-метоксиэтил)бензонитрила I14 (650 мг, 3,1 ммоль) в безводном ДМФ (10 мл) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (50 мл \times 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = от 300/1 до 200/1) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 19%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6,90 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,92 (с, 2H), 4,39 (к, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,15 (с, 3H), 1,36 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H). ЖХМС-С: вр. уд. 0,73 мин; m/z 223,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

v) 4-Метокси-6-фенилбензо[d]изоксазол-3-амин I17



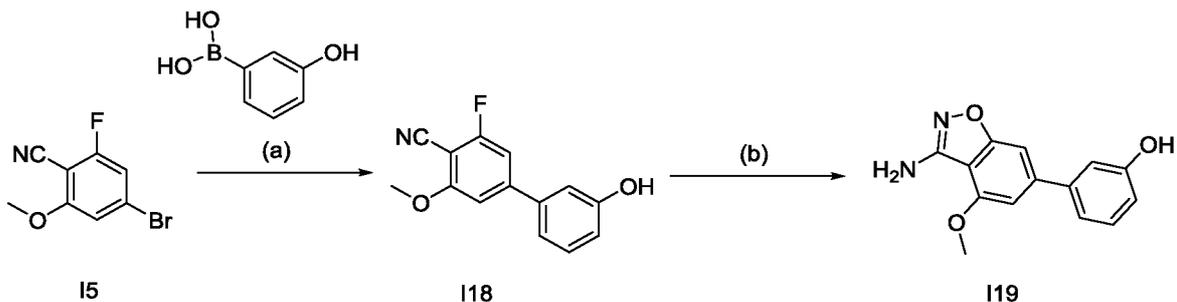
a) 3-Фтор-5-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил 116

К раствору 4-бром-2-фтор-6-метоксибензонитрила 15 (6,0 г, 26,1 ммоль) и фенолбороновой кислоты (6,36 г, 52,2 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) и воде (50 мл) в атмосфере N_2 добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (2,99 г, 2,66 ммоль) и Na_2CO_3 (8,29 г, 78,2 ммоль) и нагревали смесь при 100 °С в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 100/1 до 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (5,45 г, 93%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 2,48 мин; m/z 228,0 $[M+H]^+$.

b) 4-Метокси-6-фенилбензо[d]изоксазол-3-амин 117

К раствору ацетогидроксамовой кислоты (8,15 г, 23,98 ммоль) в безводном ДМФ (200 мл) при 0 °С добавляли *трет*-бутоксид калия (5,5 г, 24,0 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли 3-фтор-5-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил 116 (5,45 г, 7,99 ммоль) и нагревали смесь при 60 °С в течение 4 ч. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 10/1 до 8/1 до 6/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 38%) в виде твердого вещества желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,79–7,74 (м, 2H), 7,52–7,46 (м, 2H), 7,45–7,39 (м, 1H), 7,26 (д, $J = 1,1$ Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,97 (с, 2H), 4,00 (с, 3H). ЖХМС-С: вр. уд. 2,15 мин; m/z 241,0 $[M+H]^+$

vi) 3-(3-Амино-4-метоксибензо[d]изоксазол-6-ил)фенол 119



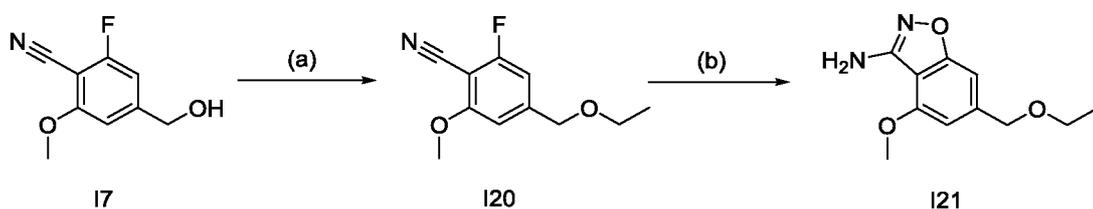
a) 3-Фтор-3'-гидрокси-5-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил 118

К раствору 4-бром-2-фтор-6-метоксибензонитрила 15 (650 мг, 2,8 ммоль) и (3-гидроксифенил)бороновой кислоты (1,2 г, 5,6 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (10 мл) в атмосфере N_2 добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (327 мг, 0,28 ммоль) и Na_2CO_3 (899 мг, 8,5 ммоль) и нагревали смесь при 100 °С в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием $EtOAc$. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/ $EtOAc$ = 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (687 мг, 94%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 2,07 мин; m/z 244,0 $[M+H]^+$.

b) 3-(3-Амино-4-метоксибензо[d]изоксазол-6-ил)фенол 119

К раствору ацетогидроksamовой кислоты (636 мг, 8,5 ммоль) в безводном ДМФ (60 мл) при 0 °С добавляли *трет*-бутоксид калия (952 мг, 8,5 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли 3-фтор-3'-гидрокси-5-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил 118 (687 мг, 2,8 ммоль) и нагревали смесь при 60 °С в течение 4 ч. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием $EtOAc$. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/ $EtOAc$ = 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (282 мг, 39%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 2,3 мин; m/z 257,0 $[M+H]^+$.

vii) 6-(Этоксиметил)-4-метоксибензо[d]изоксазол-3-амин 121



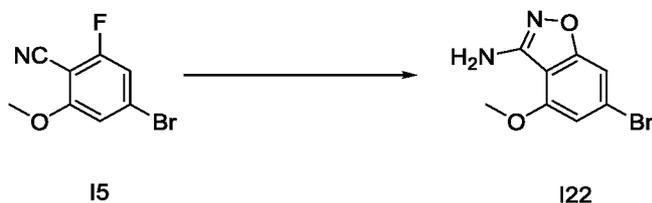
a) 4-(Этоксиметил)-2-фтор-6-метоксибензонитрил I20

К раствору 2-фтор-4-(гидроксиметил)-6-метоксибензонитрила I7 (1,15 г, 6,4 ммоль) и йодэтана (5,0 г, 31,7 ммоль) в ДМФ (40 мл) при 0 °С небольшими порциями добавляли NaH (60 масс.% дисперсия в масле, 508 мг, 12,7 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 30 мин. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 79%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 2,15 мин; *m/z* 210,0 [M+H]⁺.

b) 6-(Этоксиметил)-4-метоксибензо[d]изоксазол-3-амин I21

К раствору ацетогидроксамовой кислоты (1,1 г, 14,3 ммоль) в безводном ДМФ (50 мл) при к. т. добавляли *трет*-бутоксид калия (1,6 г, 14,3 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли 4-(этоксиметил)-2-фтор-6-метоксибензонитрил I20 (1,0 г, 4,8 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc. Органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = от 20/1 до 10/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 61%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6,92 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,91 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,51 (к, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,17 (т, *J* = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС-С: вр. уд. 0,82 мин; *m/z* 223,0 [M+H]⁺.

viii) 6-Бром-4-метоксибензо[d]изоксазол-3-амин I22

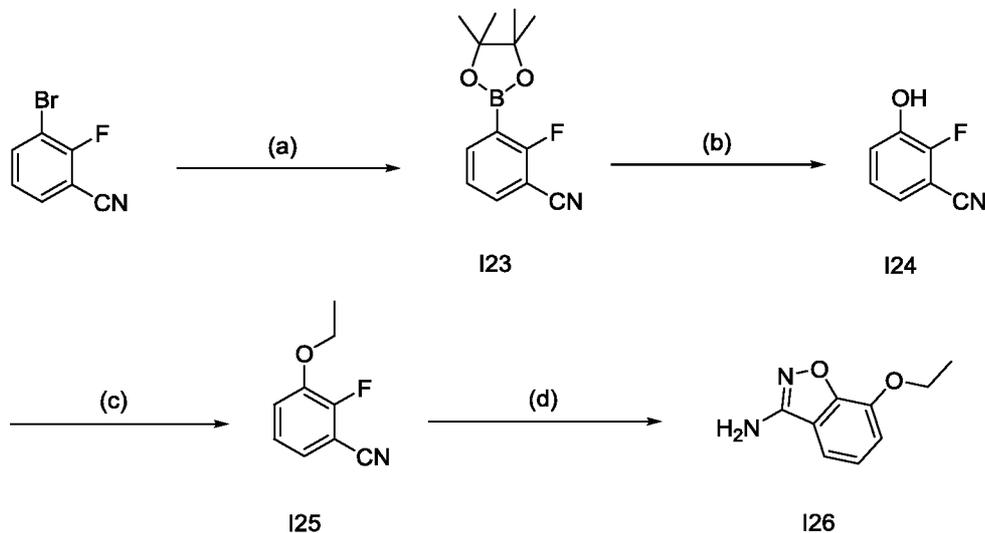


К раствору ацетогидроксамовой кислоты (2,0 г, 26,1 ммоль) в безводном ДМФ (100 мл) при к. т. добавляли *трет*-бутоксид калия (2,9 г, 26,1 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли 4-бром-2-фтор-6-метоксибензонитрил I5 (2,0 г, 8,7 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc. Органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (296 мг, 14%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,32 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 3,92 (с, 3H). ЖХМС-С: вр. уд. 1,4 мин; m/z 244,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

ix) 7-Этоксibenзо[*d*]изоксазол-3-амин I26



a) 2-Фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил I23

Смесь 3-бром-2-фторбензонитрила (3,0 г, 15,0 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (11,4 г, 45 ммоль), ацетата калия (5,9 г, 60,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (2,2 г, 3,0 ммоль) в ДМСО (45 мл) и 1,4-диоксане (15 мл) нагревали при 105 °С в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Смесь разбавляли с использованием EtOAc (30 мл) и промывали водой (30 мл × 3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (3,9 г, >100%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

b) 2-Фтор-3-гидроксибензонитрил I24

К раствору 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила I23 (1,9 г, 7,6 ммоль) в AcOH (19 мл) в атмосфере N₂ добавляли по каплям H₂O₂ (30% водный раствор, 1,9 мл) и перемешивали смесь при к. т. в течение 2 ч затем выливали в смесь EtOAc и избытка водного раствора Na₂SO₃. После этого слои разделяли, и органический слой промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в

25

заголовке соединения (650 мг, 62%) в виде воскообразного твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 0,93 мин; m/z 138,1 $[M+H]^+$.

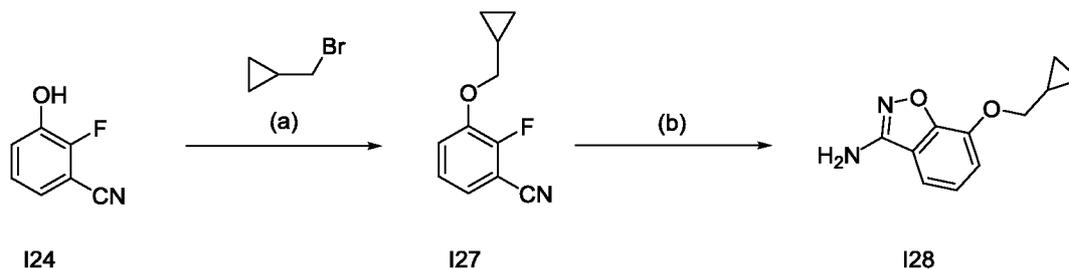
c) 3-Этоксид-2-фторбензонитрил I25

5 К раствору 2-фтор-3-гидроксибензонитрила I24 (360 мг, 2,6 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли Cs_2CO_3 (4,3 г, 13,1 ммоль) и йодэтан (1,0 г, 6,6 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли с использованием EtOAc (80 мл) и промывали водой (50 мл \times 3). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке
10 соединения (220 мг, 51%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,31 мин; m/z 166,1 $[M+H]^+$.

d) 7-Этоксидбензо[d]изоксазол-3-амин I26

15 К раствору ацетогидроксамовой кислоты (300 мг, 4,0 ммоль) в ДМФ (15 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 добавляли *трет*-бутоксид калия (450 мг, 4,0 ммоль) и нагревали смесь при 30 °С в течение 1 ч. Добавляли раствор 3-этоксид-2-фторбензонитрила I25 (220 мг, 1,3 ммоль) в ДМФ (10 мл) и нагревали смесь при 30 °С в течение ночи. Добавляли EtOAc (80 мл) и промывали смесь водой (50 мл \times 3). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением
20 указанного в заголовке соединения (170 мг, 70%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 1,68 мин; m/z 179,1 $[M+H]^+$.

x) 7-(Циклопропилметокси)бензо[d]изоксазол-3-амин I28



25 *a) 3-(Циклопропилметокси)-2-фторбензонитрил I27*

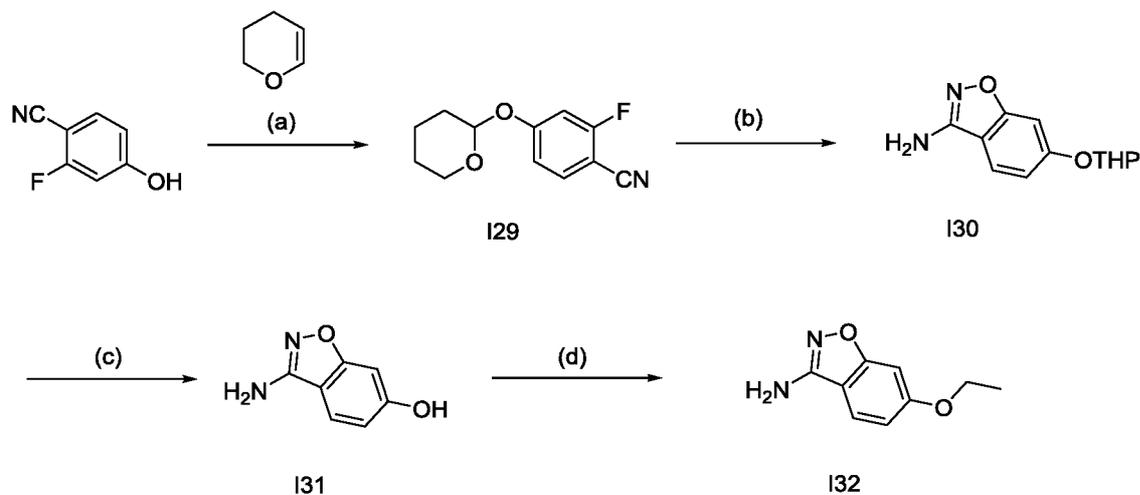
К раствору 2-фтор-3-гидроксибензонитрила I24 (360 мг, 2,6 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли Cs_2CO_3 (4,3 г, 13,1 ммоль), KI (87 мг, 0,5 ммоль) и (бромметил)циклопропан (880 мг, 6,6 ммоль), и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Добавляли EtOAc (80 мл) и промывали смесь водой (50 мл \times 3). Органический слой сушили над безводным
30 Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением

указанного в заголовке соединения (150 мг, 30%) в виде твердого вещества красного цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,54 мин; m/z 192,1 $[M+H]^+$.

b) 7-(Циклопропилметокси)бензо[d]изоксазол-3-амин I28

5 Получали из 3-(циклопропилметокси)-2-фторбензонитрила I27 в соответствии с процедурой, описанной для 7-этоксibenzo[d]изоксазол-3-амин I26, стадия d. ЖХМС-D: вр. уд. 2,23 мин; m/z 205,1 $[M+H]^+$.

xi) 6-Этоксibenzo[d]изоксазол-3-амин I32



a) 2-Фтор-4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензонитрил I29

К раствору 2-фтор-4-гидроксибензонитрила (20 г, 145,9 ммоль) и ППТС (733 мг, 2,9 ммоль) в ДХМ (500 мл) в атмосфере N_2 добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (24,5 г, 292 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Растворитель удаляли при 15 пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (пепр. эфир/EtOAc = от 100/0 до 100/2) с получением указанного в заголовке соединения (27 г, 83%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

20 *b) 6-((Тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензо[d]изоксазол-3-амин I30*

К раствору ацетогидроксамовой кислоты (13,7 г, 182,3 ммоль) в ДМФ (60 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 добавляли *трет*-бутоксид калия (20,4 г, 182,3 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли 2-фтор-4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензонитрил I29 (13,4 г, 60,8 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 25 ночи. Добавляли EtOAc (500 мл) и промывали смесь водой (100 мл \times 5). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (пепт. эфир/EtOAc = от 100/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (12,1 г, 85%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,31 мин; m/z 235,1 $[M+H]^+$.

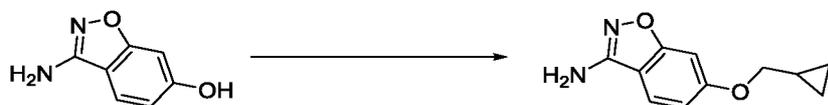
5 *c) 3-Аминобензо[*d*]изоксазол-6-ол I31*

К раствору 6-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)бензо[*d*]изоксазол-3-амина I30 (3,5 г, 15 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 2 М водн. раствор HCl (20 мл) и перемешивали смесь при к. т. в течение 3 ч. Смесь разбавляли с использованием EtOAc (300 мл) и промывали водой (2 раза). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 94%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

*d) 6-Этоксibenzo[*d*]изоксазол-3-амин I32*

15 Смесь 3-аминобензо[*d*]изоксазол-6-ола I31 (300 мг, 2 ммоль), Cs₂CO₃ (2,0 г, 6 ммоль), KI (66 мг, 0,4 ммоль) и бромэтана (436 мг, 4 ммоль) в ДМФ (30 мл) нагревали при 50 °C в атмосфере N₂ в течение ночи. Смесь разбавляли с использованием EtOAc (300 мл) и промывали водой (100 мл × 5). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (пепт. эфир/EtOAc = от 100/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, 76%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 0,37 мин; m/z 179,0 $[M+H]^+$.

xii) 6-(Циклопропилметокси)бензо[*d*]изоксазол-3-амин I33

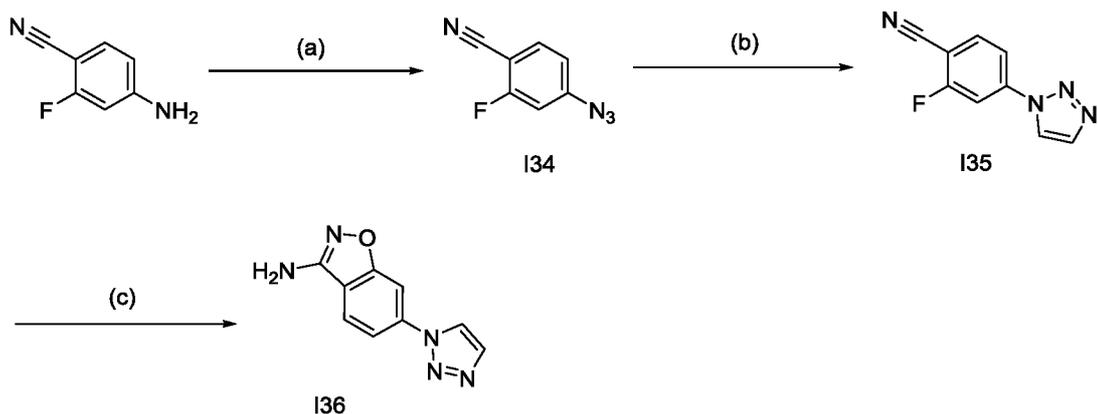


25 I31

I33

Получали из 3-аминобензо[*d*]изоксазол-6-ола I31 в соответствии с процедурой, описанной для 6-этоксibenzo[*d*]изоксазол-3-амина I32, стадия d (395 мг, 97%). ЖХМС-D: вр. уд. 2,27 мин; m/z 205,1 $[M+H]^+$.

30 **xiii) 6-(1*H*-1,2,3-Триазол-1-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-амин I36**



a) 4-Азидо-2-фторбензонитрил 134

Смесь 4-амино-2-фторбензонитрила (2,0 г, 14,7 ммоль) в воде (4 мл), АЦН (32 мл) и концентрированную HCl (10 мл) перемешивали при к. т. в атмосфере N₂ в течение ночи. Затем добавляли порциями NaNO₂ (2,0 г, 29,4 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0 °С, добавляли порциями NaN₃ (1,9 г, 29,4 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 2 ч. Добавляли воду (50 мл), и удаляли большую часть органического растворителя при пониженном давлении. После этого оставшуюся водную смесь экстрагировали с использованием ДХМ (50 мл × 4), а объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 100/0 до 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 62%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

b) 2-Фтор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензонитрил 135

Смесь 4-азидо-2-фторбензонитрила 134 (500 мг, 3,1 ммоль), этинилтриметилсилана (454 мг, 4,6 ммоль) и CuI (704 мг, 3,7 ммоль) в ТГФ (50 мл) нагревали при 50 °С в атмосфере N₂ в течение 24 ч. Добавляли дополнительный этинилтриметилсилан (454 мг, 4,6 ммоль) и нагревали смесь при 50 °С еще в течение 24 ч, после чего концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 100/1 до 10/1) с получением 2-фтор-4-(5-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензонитрила (410 мг), который растворяли в 1 М растворе ТБАФ в ТГФ (50 мл) и нагревали при 45 °С в атмосфере N₂ в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 50/1 до 2/1) с получением указанного в заголовке соединения

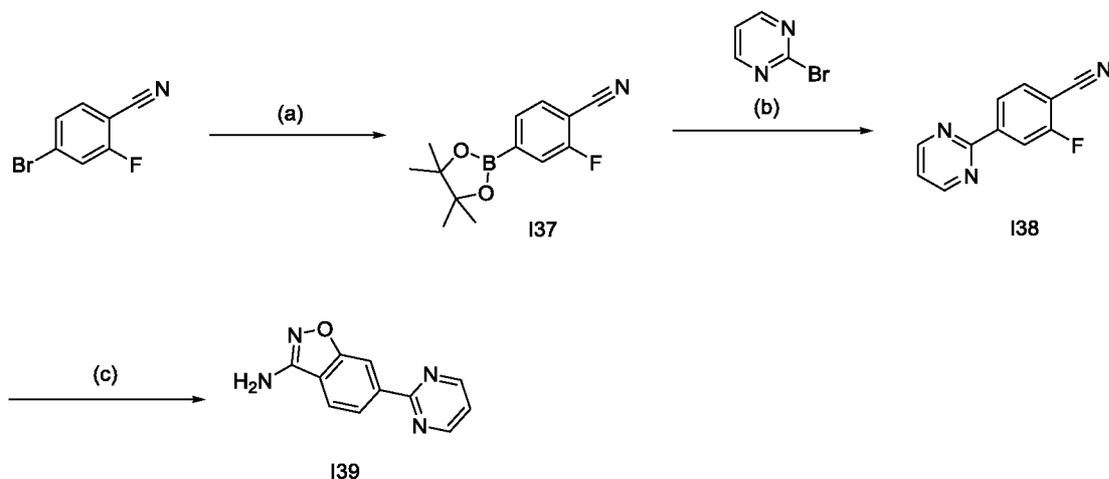
(200 мг, 34%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

с) 6-(1*H*-1,2,3-Триазол-1-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-амин I36

- 5 К раствору ацетогидроксамовой кислоты (239 мг, 3,16 ммоль) в ДМФ (25 мл) при 0 °С в атмосфере N₂ добавляли *трет*-бутоксид калия (357 мг, 3,18 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 2 ч. Затем добавляли раствор 2-фтор-4-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)бензонитрила I35 (200 мг, 1,06 ммоль) в ДМФ (15 мл) и продолжали перемешивание при к. т. в течение ночи. Добавляли EtOAc (100 мл) и промывали смесь водой (5 раз).
- 10 Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 100/1 до 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 70%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 0,47 мин; *m/z* 202,1 [M+H]⁺.

15

xiv) 6-(Пиримидин-2-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-амин I39



a) 2-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил I37

- Смесь 4-бром-2-фторбензонитрила (1,0 г, 5,0 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,3 г, 5,0 ммоль), ацетата калия (5,9 г, 20,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (2,0 г, 1,0 ммоль) в ДМСО (50 мл) и 1,4-диоксане (10 мл) нагревали при 105 °С в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Смесь разбавляли с использованием EtOAc (200 мл) и промывали водой (100 мл × 3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc= от 100/0 до 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 89%) в виде твердого вещества белого цвета, которое
- 20
- 25

использовали непосредственно на следующей стадии.

b) 2-Фтор-4-(пиримидин-2-ил)бензонитрил I38

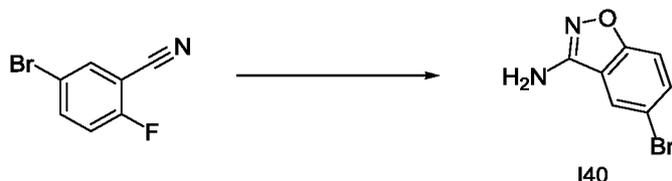
К раствору 2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила I37 (464 мг, 2 ммоль) и 2-бромпиримидина (736 мг, 4 ммоль) в воде (40 мл), толуола (40 мл) и *i*-PrOH (10 мл) в атмосфере N₂ добавляли Pd(dppf)Cl₂ (146 мг, 0,2 ммоль) и K₃PO₄·3H₂O (1,33 г, 5,0 ммоль) и нагревали смесь при 85 °С в течение 4 ч. Смесь разбавляли с использованием EtOAc (200 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (пепт. эфир/ EtOAc = от 50/1 до 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, 68%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,38 мин; *m/z* 200,1 [M+H]⁺.

c) 6-(Пиримидин-2-ил)бензо[d]изоксазол-3-амин I39

К раствору ацетогидроксамовой кислоты (306 мг, 4,07 ммоль) в ДМФ (20 мл) при 0 °С в атмосфере N₂ добавляли *трет*-бутоксид калия (457 мг, 4,07 ммоль) и нагревали смесь при 30 °С в течение 1 ч. Затем добавлял раствор 2-фтор-4-(пиримидин-2-ил)бензонитрила I38 (270 мг, 1,36 ммоль) в ДМФ (10 мл) и продолжали нагревание при 30 °С в течение ночи. Смесь разбавляли с использованием EtOAc (100 мл) и промывали водой (50 мл × 3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (пепт. эфир/ EtOAc = от 50/1 до 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 69%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 0,38 мин; *m/z* 213,1 [M+H]⁺, 235,1 [M+Na]⁺.

25

xv) 5-Бромбензо[d]изоксазол-3-амин I40

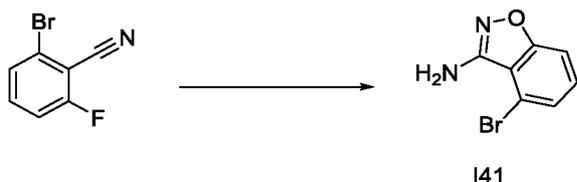


К раствору ацетогидроксамовой кислоты (23,7 г, 0,315 моль) в ДМФ (800 мл) при 0 °С в атмосфере N₂ добавляли *t*-BuOK (35,4 г, 0,315 моль) и перемешивали смесь при 15 °С в течение 2 ч. Затем добавляли 5-бром-2-фторбензонитрил (21,0 г, 0,105 моль) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли с использованием EtOAc (1,5 л) и промывали водой (400 мл × 4). Органический слой промывали насыщенным

30

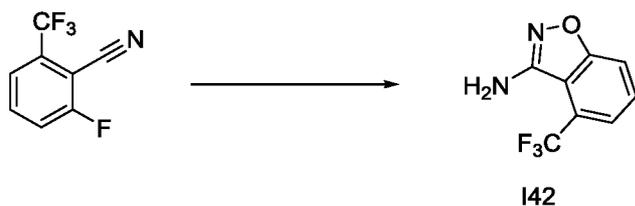
солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/ EtOAc = от 50/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (19 г, 86%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,13 мин; m/z 212,9/214,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

xvi) 4-Бромбензо[*d*]изоксазол-3-амин I41



К раствору ацетогидроксамовой кислоты (11,25 г, 0,15 моль) в ДМФ (220 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 добавляли *t*-BuOK (16,8 г, 0,15 моль) и перемешивали смесь при 25 °С в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли раствор 2-бром-6-фторбензонитрила (10,0 г, 0,05 моль) в ДМФ (80 мл) и продолжали перемешивание при 25 °С в течение ночи. Смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (400 мл). Органический экстракт промывали водой (400 мл \times 3), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (7,0 г, 66%) в виде твердого вещества светло-красного цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,05 мин; m/z 212,9/214,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

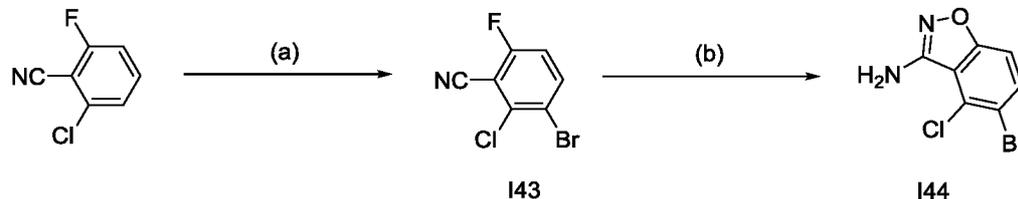
xvii) 4-(Трифторметил)бензо[*d*]изоксазол-3-амин I42



К раствору ацетогидроксамовой кислоты (2,25 г, 30 ммоль) в ДМФ (80 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 добавляли *t*-BuOK (3,37 г, 30 ммоль) и нагревали смесь при 30 °С в течение 1 ч. Затем добавляли раствор 2-фтор-6-(трифторметил)бензонитрила (1,89 г, 10 ммоль) в ДМФ (20 мл) и продолжали нагревание при 30 °С в течение ночи. Смесь разделяли между EtOAc (300 мл) и водой (100 мл), разделяли слои и промывали органический слой водой (100 мл \times 3), насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/ EtOAc = от 50/1 до 1/1) с получением указанного

в заголовке соединения (1,3 г, 64%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,19 мин; m/z 203,0 $[M+H]^+$.

xviii) 5-Бром-4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-амин I44



5

a) 3-Бром-2-хлор-6-фторбензонитрил I43

К раствору 2-хлор-6-фторбензонитрила (1,0 г, 6,4 ммоль) в трифторметансульфоновой кислоте (10 мл) при 0 °С в атмосфере N₂ добавляли NBS (1,1 г, 6,4 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Смесь выливали на лед и экстрагировали с использованием EtOAc (30 мл × 2). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 200/1 до 100/1) с получением указанного в заголовке соединения (705 мг, 47%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

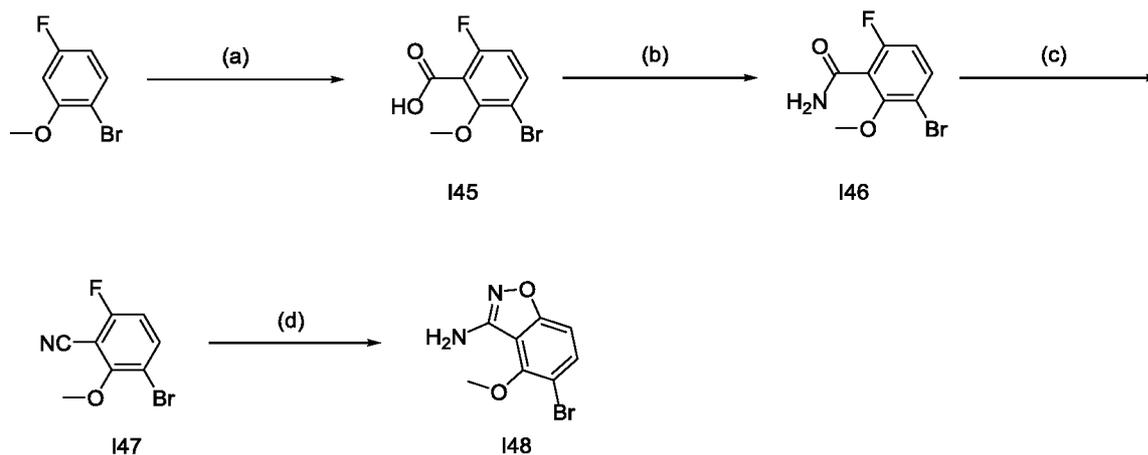
15

*b) 5-Бром-4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-амин I44*

К раствору ацетогидроксамовой кислоты (5,1 г, 67,8 ммоль) в ДМФ (150 мл) при 0 °С в атмосфере N₂ добавляли *t*-BuOK (7,6 г, 6,4 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 2 ч. Затем добавляли 3-бром-2-хлор-6-фторбензонитрил I43 (5,3 г, 22,6 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли с использованием EtOAc (500 мл) и промывали водой (3 раза), насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 50/1 до 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (3,1 г, 52%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

25

xix) 5-Бром-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-амин I48



a) 3-Бром-6-фтор-2-метоксибензойная кислота 145

К раствору диизопропиламина (5,4 г, 53,7 ммоль) в ТГФ (150 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере N_2 по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М раствор в гексанах, 23,4 мл, 58,5 ммоль) и перемешивали смесь при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. Полученную смесь добавляли по каплям К раствору 1-бром-4-фтор-2-метоксибензола (10,0 г, 48,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и продолжали перемешивание в течение 90 мин. Через смесь в течение 20 мин барботировали CO_2 при перемешивании при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем оставляли нагреться до к. т. и перемешивали в течение 15 мин. Уровень pH реакционной смеси доводили до pH=1 с использованием HCl, смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием ДХМ (500 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = от 100/1 до 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (8,0 г, 66%) в виде бесцветного масла. ЖХМС-D: вр. уд. 2,12 мин; m/z 248,9/250,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 3-Бром-6-фтор-2-метоксибензамид 146

Смесь 3-бром-6-фтор-2-метоксибензойной кислоты 145 (8,0 г, 32,1 ммоль) и SOCl_2 (30 мл) нагревали при $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли по каплям к конц. NH_4OH (20 мл) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Смесь оставляли нагреться до к. т., перемешивали в течение 20 мин, после чего экстрагировали с использованием ДХМ (50 мл \times 3). Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 50/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (6,8 г, 80%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-E: вр. уд. 2,24 мин; m/z 247,8/249,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

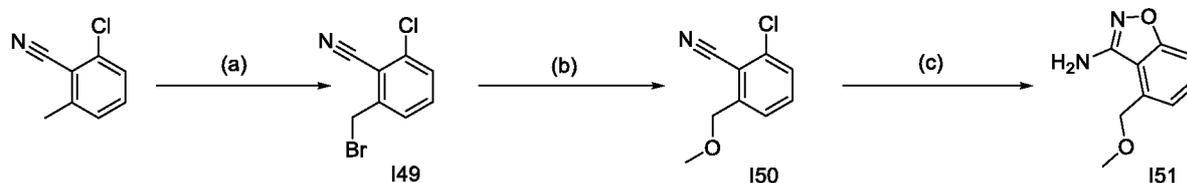
c) 3-Бром-6-фтор-2-метоксибензонитрил I47

Смесь 3-бром-6-фтор-2-метоксибензамида I46 (6,8 г, 25,6 ммоль) и SOCl_2 (30 мл) нагревали при 80 °С в течение ночи, после чего концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между водой и EtOAc, разделяли фазы и промывали органический слой водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 100/1 до 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 55%) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

d) 5-Бром-4-метоксибензо[d]изоксазол-3-амин I48

К раствору ацетогидроксамовой кислоты (3,4 г, 45,7 ммоль) в ДМФ (150 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 добавляли *t*-BuOK (5,1 г, 45,7 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 90 мин. Затем добавляли раствор 3-бром-6-фтор-2-метоксибензонитрила I47 (3,5 г, 15,2 ммоль) в ДМФ (30 мл) и нагревали смесь при 70 °С в течение ночи. Смесь разбавляли с использованием EtOAc (1000 мл) и промывали водой (3 раза), насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 50/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (3,2 г, 86%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,24 мин; m/z 243,0/244,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

xx) 4-(Метоксиметил)бензо[d]изоксазол-3-амин I51



25

a) 2-(Бромметил)-6-хлорбензонитрил I49

Смесь 2-хлор-6-метилбензонитрила (2,0 г, 13,2 ммоль), NBS (2,5 г, 13,8 ммоль) и АИБН (660 мг, 4,0 ммоль) в CCl_4 (60 мл) нагревали при 85 °С в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/ EtOAc = от 100/1 до 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 37%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

30

b) 2-Хлор-6-(метоксиметил)бензонитрил I50

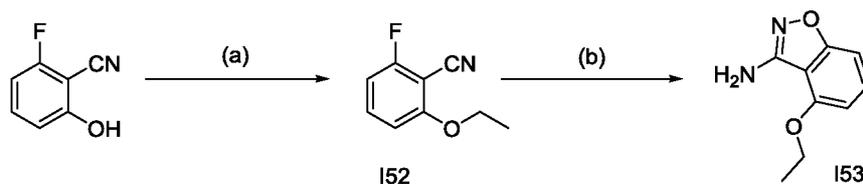
Натрий металлический (115 мг, 4,8 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и ТГФ (5 мл) и перемешивали смесь при к. т. в течение 20 мин. Затем добавляли 2-(бромметил)-6-хлорбензонитрил I49 (560 мг, 2,4 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (340 мг, 77%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,75–7,70 (м, 3H), 4,82 (с, 2H), 3,35 (с, 3H).

10

c) 4-(Метоксиметил)бензо[d]изоксазол-3-амин I51

К раствору ацетогидроксамовой кислоты (422 мг, 5,6 ммоль) в ДМФ (25 мл) при -78 °С в атмосфере N₂ добавляли *t*-BuOK (630 мг, 5,6 ммоль) и перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 ч. Затем добавляли 2-хлор-6-(метоксиметил)бензонитрил I50 (340 мг, 1,9 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи, после чего нагревали при 85 °С в течение 15 ночи. Смесь разбавляли водой (70 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали водой (200 мл × 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 5/1 до 3/1) с получением 20 указанного в заголовке соединения (105 мг, 31%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 1,57 мин; *m/z* 179,1 [M+H]⁺.

xxi) 4-Этоксibenzo[d]изоксазол-3-амин I53



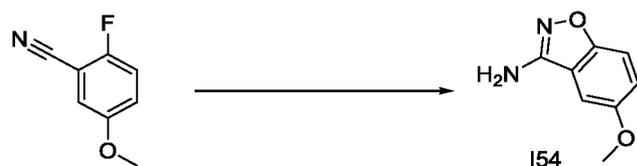
a) 2-Этокси-6-фторбензонитрил I52

Смесь 2-фтор-6-гидроксибензонитрила (2,0 г, 14,6 ммоль), K_2CO_3 (6,04 г, 43,8 ммоль) и бромэтана (2,38 г, 21,9 ммоль) в ДМФ (4 мл) перемешивали при к. т. в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь разбавляли с использованием EtOAc (300 мл), промывали водой (100 мл \times 5), насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 100/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 67%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-Е: вр. уд. 5,24 мин; m/z 166,1 $[M+H]^+$.

b) 4-Этоксibenzo[d]изоксазол-3-амин I53

К раствору ацетогидроксамовой кислоты (2,18 г, 29 ммоль) в ДМФ (40 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 добавляли *t*-BuOK (3,26 г, 29 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли 2-этокси-6-фторбензонитрил I52 (1,6 г, 9,7 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли с использованием ДХМ (80 мл), промывали водой (60 мл \times 4), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, 15%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-Е: вр. уд. 5,05 мин; m/z 179,0 $[M+H]^+$.

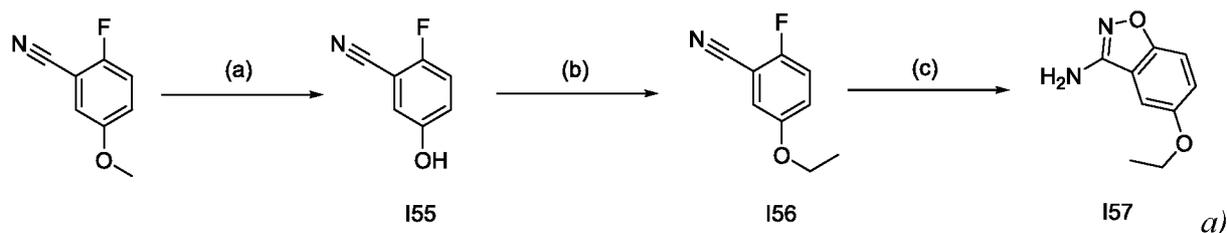
xxii) 5-Метоксибензо[d]изоксазол-3-амин I54



К раствору ацетогидроксамовой кислоты (1,49 мг, 19,8 ммоль) в ДМФ (35 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 добавляли *t*-BuOK (2,23 мг, 19,8 ммоль) и нагревали смесь при 30 °С в течение 1 ч. Затем добавляли раствор 2-фтор-5-метоксибензонитрила (1,0 г, 6,6 ммоль) в ДМФ (5 мл) и нагревали смесь при 30 °С в течение ночи. Смесь разбавляли водой (70 мл)

и экстрагировали с использованием EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали водой (200 мл × 3), после чего сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 11%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

xxiii) 5-Этоксibenzo[*d*]изоксазол-3-амин I57



2-Фтор-5-гидроксибензонитрил I55

Смесь 2-фтор-5-метоксибензонитрила (1,7 г, 1,2 ммоль) и пиридина·HCl (17 г) нагревали при 80 °С в атмосфере N₂ в течение 5 ч, а затем разбавляли ДХМ (40 мл) и промывали с использованием 2 М водн. раствора HCl (8 мл) и воды (2 × 40 мл). Органический слой экстрагировали с использованием водного раствора K₂CO₃ (50 мл × 2), объединенные водные экстракты промывали ДХМ (70 мл × 2), затем доводили уровень pH до 3–4 с использованием 2 М водн. раствора HCl и экстрагировали с использованием ДХМ (80 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (430 мг, 28%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

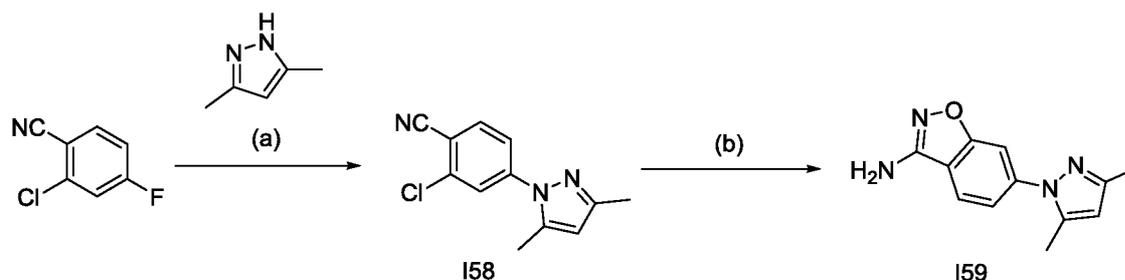
б) 5-Этокси-2-фторбензонитрил I56

К раствору 2-фтор-5-гидроксибензонитрила I55 (430 мг, 3,1 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли K₂CO₃ (1,3 г, 9,4 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в атмосфере N₂ в течение 30 мин. Затем добавляли бромэтан (512 мг, 4,7 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли водой (70 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали водой (200 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петр. эфир/EtOAc = от 30/1 до 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (480 мг, 92%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,44 мин; *m/z* 166,0 [M+H]⁺ 188,0 [M+Na]⁺.

c) 5-Этоксibenzo[d]изоксазол-3-амин I57

К раствору ацетогидроксамовой кислоты (645 мг, 8,7 ммоль) в ДМФ (35 мл) при 0 °С в атмосфере N₂ добавляли *t*-BuOK (978 мг, 8,7 ммоль) и нагревали смесь при 30 °С в течение 1 ч. Затем добавляли раствор 5-этоксibenzo[d]изоксазол-3-амин I56 (480 мг, 2,9 ммоль) в ДМФ (5 мл) и нагревали смесь при 30 °С в течение ночи. Смесь разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (80 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали водой (150 мл × 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 77%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,02 мин; *m/z* 179,1 [M+H]⁺.

xxiv) 6-(3,5-Диметил-1*H*-пиразол-1-ил)бензо[d]изоксазол-3-амин I59



15 a) 2-Хлор-4-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил) бензонитрил I58

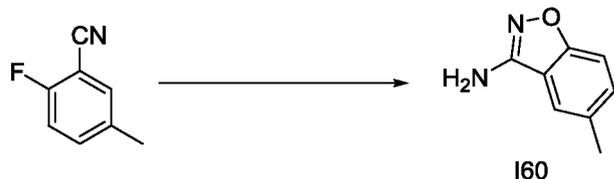
Смесь 3,5-диметил-1*H*-пиразола (5 г, 0,052 моль), NaN (60% дисперсия в масле, 2,6 г, 0,065 моль) в ДМФ (50 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли раствор 2-хлор-4-фторбензонитрила (6,74 г, 0,043 моль) в ДМФ (50 мл) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 1 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали смесь с использованием EtOAc. Органический экстракт концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (11,0 г, 92%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,58 мин; *m/z* 232,1 [M+H]⁺.

b) 6-(3,5-Диметил-1*H*-пиразол-1-ил)бензо[d]изоксазол-3-амин I59

25 К раствору ацетогидроксамовой кислоты (972 мг, 12,9 ммоль) в ДМФ (20 мл) при 0 °С в атмосфере N₂ добавляли *t*-BuOK (1,45 г, 12,9 ммоль) и нагревали смесь при 30 °С в течение 1 ч. Затем добавляли 2-хлор-4-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил) бензонитрил I58 (1 г, 4,3 ммоль) и нагревали смесь при 60 °С в течение 5 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc. Органический экстракт сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с

помощью препаративной ТСХ (MeOH/ДХМ = 1/20) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 15%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,22 мин; m/z 229,1 $[M+H]^+$.

5 **xxv) 5-Метилбензо[*d*]изоксазол-3-амин I60**

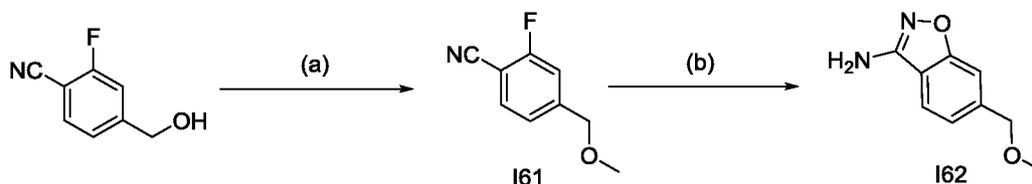


К раствору ацетогидроксамовой кислоты (8,33 г, 0,11 моль) в ДМФ (200 мл) добавляли *t*-BuOK (12,5 г, 0,11 моль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 1 часа. Затем добавляли 2-фтор-5-метилбензонитрил (5 г, 0,37 моль) и нагревали смесь при 60 °С в течение ночи.

- 10 Смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc. Органический экстракт концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = от 200/1 до 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 55%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 1,75 мин, m/z 149,0 $[M+H]^+$.

15

xxvi) 6-(Метоксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-амин I62



a) 2-Фтор-4-(метоксиметил)бензонитрил I61

- Смесь MeI (2,0 г, 13,2 ммоль) и NaN (60% суспензия в масле, 790 мг, 19,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) перемешивали при 0 °С в течение 10 мин, а затем добавляли 2-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил (2,0 г, 13,2 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 2 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали смесь с использованием EtOAc. Органический экстракт концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии на силикагеле (петр. эфир/EtOAc = от 100/1 до 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 78%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,01 мин; m/z 166,0 $[M+H]^+$ 187,9 $[M+Na]^+$.
- 25

*b) 6-(Метоксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-амин I62*

К раствору ацетогидроксамовой кислоты (1,5 г, 9,1 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли *t*-

BuOK (3,06 г, 27,2 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли 2-фтор-4-(метоксиметил)бензонитрил I61 (1,5 г, 9,1 ммоль) и нагревали смесь при 40 °С в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc. Органический экстракт концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии на силикагеле (петр. эфир/EtOAc = от 100/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 62%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 0,95 мин, m/z 179,0 $[M+H]^+$.

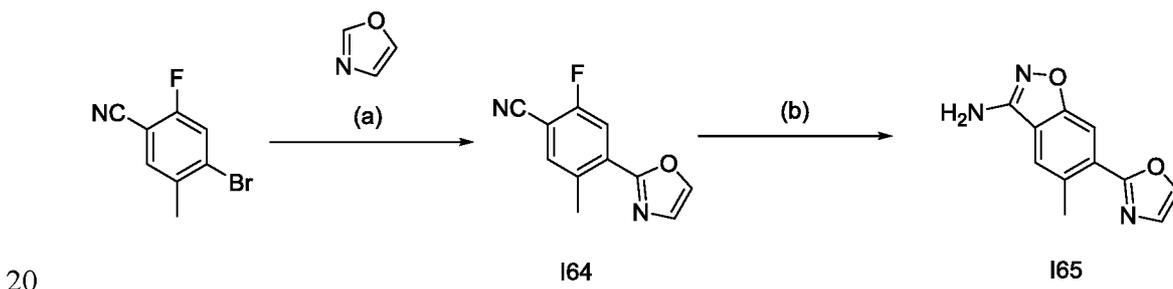
xxvii) 5-(Трифторметокси)бензо[*d*]изоксазол-3-амин I63



К раствору ацетогидроксамовой кислоты (2,2 г, 0,029 моль) в ДМФ (50 мл) добавляли *t*-BuOK (3,28 г, 0,029 моль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 1 часа. Затем добавляли 2-фтор-5-(трифторметокси)бензонитрил (2 г, 9,75 ммоль) и нагревали смесь при 60 °С в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc. Органический экстракт концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 75%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,43 мин; m/z 219,0 $[M+H]^+$.

15

xxviii) 5-Метил-6-(оксазол-2-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-амин I65



а) 2-Фтор-5-метил-4-(оксазол-2-ил)бензонитрил I64

К раствору оксазола (90 мг, 1,31 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -70 °С в атмосфере N₂ добавляли *n*-BuLi (2,5 М раствор в гексане, 1,1 мл, 2,66 ммоль) и перемешивали смесь в течение 10 мин. Добавляли твердый ZnCl₂ (380 мг, 2,79 ммоль) и оставляли смесь нагреться до к. т. Добавляли 4-бром-2-фтор-5-метилбензонитрил (200 мг, 0,93 ммоль) и нагревали смесь при 60 °С в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии на силикагеле (петр. эфир/EtOAc

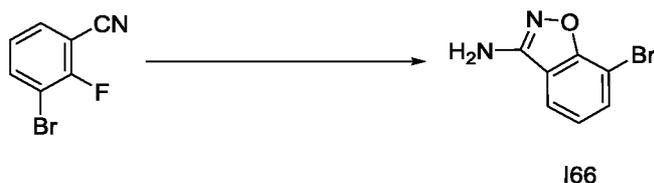
25

10/1) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 27%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,51 мин; m/z 203,0 $[M+H]^+$.

b) 5-Метил-6-(оксазол-2-ил)бензо[d]изоксазол-3-амин I65

- 5 К раствору ацетогидроксамовой кислоты (189 мг, 2,52 ммоль) в ДМФ (10 мл) при 0 °С в атмосфере N₂ добавляли *t*-BuOK (377 мг, 3,26 ммоль) и перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 ч. Затем добавляли 2-фтор-5-метил-4-(оксазол-2-ил)бензонитрил I64 (170 мг, 0,84 ммоль) и нагревали смесь при 50 °С в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc. Органический экстракт сушили над безводным
- 10 Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 50%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,10 мин; m/z 216,0 $[M+H]^+$.

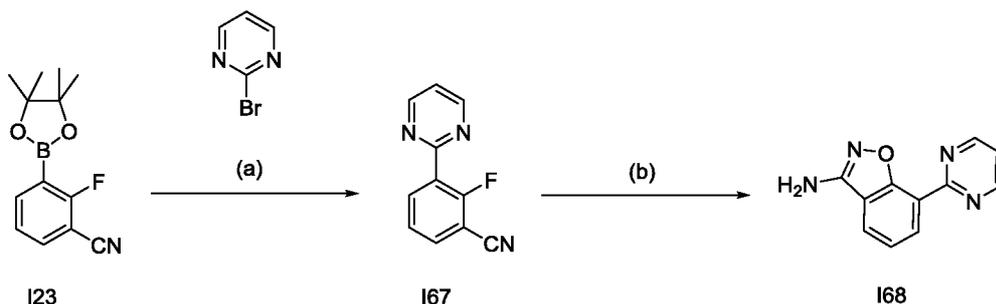
15 xxix) 7-Бромбензо[d]изоксазол-3-амин I66



- К раствору ацетогидроксамовой кислоты (3,75 г, 0,05 моль) в ДМФ (60 мл) при 0 °С добавляли *t*-BuOK (5,6 г, 0,05 моль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям раствор 3-бром-2-фторбензонитрила (5,0 г, 0,025 моль) в ДМФ
- 20 (90 мл) и продолжали перемешивание при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли с использованием ДХМ (300 мл), промывали водой (250 мл × 4), насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 63%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,09 мин, m/z 213,0/215,0 $[M+H]^+$.

25

xxx) 7-(Пиримидин-2-ил)бензо[d]изоксазол-3-амин I68



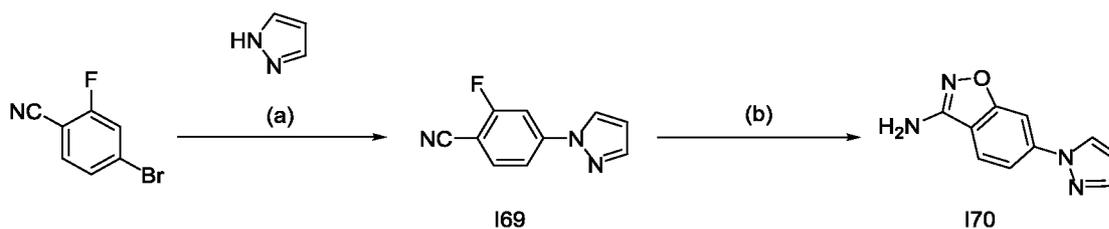
a) 2-Фтор-3-(пиримидин-2-ил)бензонитрил I67

Смесь 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила I23 (1,5 г, 6,1 ммоль), 2-бромпиримидина (1,9 г, 12,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,3 г, 1,8 ммоль) и K₃PO₄ (6,5 г, 24,2 ммоль) в воде (60 мл), толуоле (60 мл) и *i*-PrOH (15 мл) нагревали при 85 °С в атмосфере N₂ в течение 4 ч. Смесь разбавляли с использованием EtOAc (50 мл) и промывали водой (80 мл × 3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 4/1) с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 38%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС-Е: вр. уд. 4,82 мин; *m/z* 199,9 [M+H]⁺.

b) 7-(Пиримидин-2-ил)бензо[d]изоксазол-3-амин I68

К раствору ацетогидроксамовой кислоты (243 мг, 3,2 ммоль) в ДМФ (15 мл) при 0 °С в атмосфере N₂ добавляли *t*-BuOK (363 мг, 3,2 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям раствор 2-фтор-3-(пиримидин-2-ил)бензонитрила I67 (400 мг, 1,6 ммоль) в ДМФ (5 мл) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли с использованием EtOAc (80 мл) и промывали водой (60 мл × 3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 67%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 0,80 мин, *m/z* 213,1 [M+H]⁺.

xxxii) 6-(1H-Пиразол-1-ил)бензо[d]изоксазол-3-амин I70



a) 2-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)бензонитрил I69

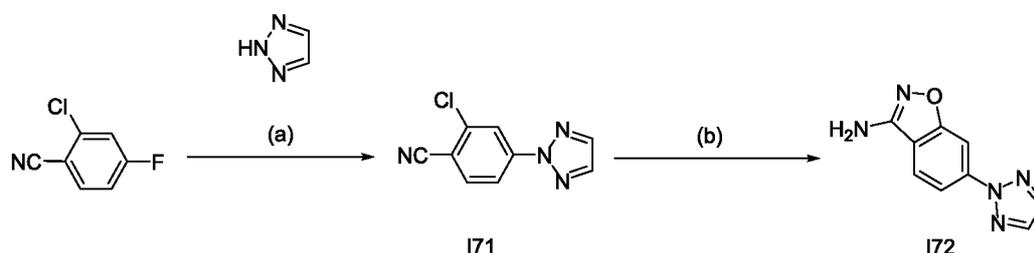
Смесь 4-бром-2-фторбензонитрила (400 мг, 2,0 ммоль), 1H-пиразола (177 мг, 2,6 ммоль), CuI (381 мг, 2,0 ммоль), K₃PO₄ (849 мг, 4,0 ммоль) и (1*S*,2*S*)-*N*¹,*N*²-диметилциклогексан-1,2-диамина (28 мг, 0,2 ммоль) в ДМФ (20 мл) нагревали при 100 °С в микроволновом реакторе в течение 1 ч. Смесь разделяли между EtOAc (200 мл) и водой (100 мл), разделяли слои и промывали органический слой водой (3 раза), насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии

(петр. эфир/ EtOAc = от 100/1 до 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 32%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,20 мин, m/z 188,1 $[M+H]^+$.

5 *b) 6-(1H-Пиразол-1-ил)бензо[d]изоксазол-3-амин I70*

К раствору ацетогидроксамовой кислоты (215 мг, 2,9 ммоль) в ДМФ (25 мл) при 0 °С добавляли *t*-BuOK (322 мг, 2,9 ммоль) и нагревали смесь при 30 °С в течение 2 ч. Затем добавляли 2-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)бензонитрил I69 (120 мг, 0,64 ммоль) и нагревали смесь при 30 °С в течение ночи. Смесь разделяли между EtOAc (100 мл) и водой (50 мл),
 10 разделяли слои и промывали органический слой водой (3 раза), насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 50/1 до 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (72 мг, 57%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали
 15 непосредственно на следующей стадии.

xxxii) 6-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)бензо[d]изоксазол-3-амин I72



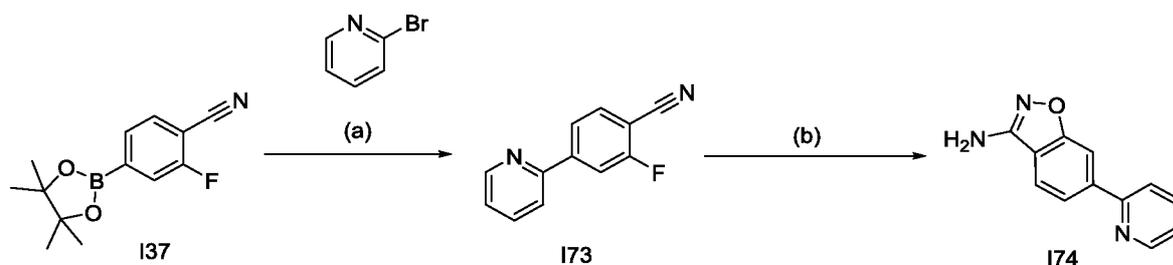
a) 2-Хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензонитрил I71

20 Смесь 2H-1,2,3-триазола (553 мг, 8,0 ммоль) и NaN (60% дисперсия в масле, 192 мг, 4,8 ммоль) в ДМФ (20 мл) перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, после чего добавляли раствор 2-хлор-4-фторбензонитрила (622 мг, 4,0 ммоль) в ДМФ (10 мл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, после чего оставляли нагреться до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc (300 мл) и водой (100 мл),
 25 разделяли слои и промывали органический слой водой (3 раза), насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 100/1 до 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 24%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ
 30 8,31–8,28 (м, 3H), 8,19–8,14 (м, 2H).

b) 6-(2*H*-1,2,3-Триазол-2-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-амин I72

К раствору ацетогидроксамовой кислоты (221 мг, 2,9 ммоль) в ДМФ (25 мл) при 0 °С добавляли *t*-BuOK (330 мг, 2,9 ммоль) и нагревали смесь при 30 °С в течение 2 ч. Затем добавляли 2-хлор-4-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)бензонитрил I71 (200 мг, 0,98 ммоль) и нагревали смесь при 30 °С в течение ночи. Смесь разделяли между EtOAc (100 мл) и водой (50 мл), разделяли слои и промывали органический слой водой (3 раза), насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 50/1 до 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 46%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 1,93 мин, *m/z* 202,1 [M+H]⁺.

xxxiii) 6-(Пиридин-2-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-амин I74



15 a) 2-Фтор-4-(пиридин-2-ил)бензонитрил I73

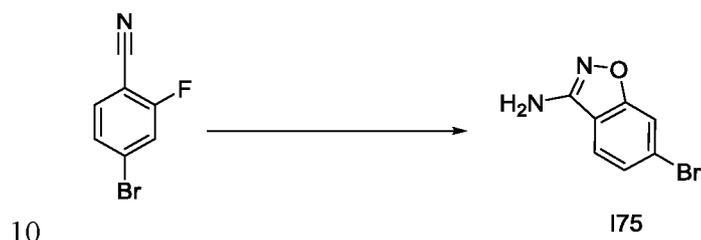
Смесь 2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила I37 (494 мг, 2,0 ммоль), 2-бромпиридина (948 мг, 6,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (293 мг, 0,4 ммоль) и K₃PO₄·3H₂O (2,66 г, 10,0 ммоль) в H₂O (40 мл), толуоле (40 мл) и *i*-PrOH (10 мл) нагревали при 85 °С в атмосфере N₂ в течение 4 ч. Смесь разделяли между EtOAc (200 мл) и водой (30 мл), разделяли слои и промывали органический слой водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 30/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 48%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,32 мин, *m/z* 199,1 [M+H]⁺.

b) 6-(Пиридин-2-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-амин I74

К раствору ацетогидроксамовой кислоты (216 мг, 2,88 ммоль) в ДМФ (50 мл) при 0 °С добавляли *t*-BuOK (323 мг, 2,88 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли раствор 2-фтор-4-(пиридин-2-ил)бензонитрила I73 (190 мг, 0,96 ммоль) в

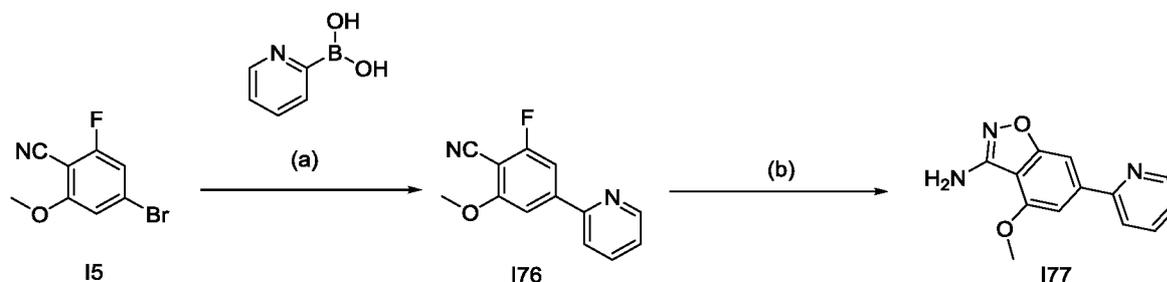
ДМФ (10 мл) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Смесь разделяли между EtOAc (200 мл) и водой (50 мл), разделяли слои и промывали органический слой водой (50 мл × 3), насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью
5
колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = от 100/0 до 100/1) с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, 52%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 0,83 мин, *m/z* 212,1 [M+H]⁺.

xxxiv) 6-Бромбензо[*d*]изоксазол-3-амин I75



К раствору ацетогидроксамовой кислоты (13,7 г, 182 ммоль) в ДМФ (60 мл) при 0 °С добавляли *t*-BuOK (20,5 г, 182 ммоль) и перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 ч. Затем добавляли раствор 4-бром-2-фторбензонитрила (12,2 г, 60,8 ммоль) в ДМФ (30 мл) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Смесь разделяли между EtOAc (500 мл) и
15
водой (200 мл), разделяли слои и промывали органический слой водой (2 раза), насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 100/1 до 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (8,1 г, 63%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,34 мин; *m/z* 213,0 /215,0 [M+H]⁺.
20

xxxv) 4-Метокси-6-(пиридин-2-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-амин I77



a) 2-Фтор-6-метокси-4-(пиридин-2-ил)бензонитрил I76

25 Смесь 4-бром-2-фтор-6-метоксибензонитрила I5 (244 мг, 1,06 ммоль), пиридин-2-илбороновой кислоты (195 мг, 1,59 ммоль), CuCl (105 мг, 1,06 ммоль), Pd(OAc)₂ (24 мг,

0,106 ммоль), XPhos (100 мг, 0,212 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,38 г, 4,24 ммоль) в ДМФ (10,6 мл) нагревали в атмосфере азота при 100 °С в герметично закрытой пробирке на 20 мл в течение 16 ч. Реакцию повторяли еще три раза в том же масштабе, и четыре реакции гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, объединяли и экстрагировали с использованием EtOAc (80 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 10/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 20%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 2,13 мин; *m/z* 229,0 [M+H]⁺.

10

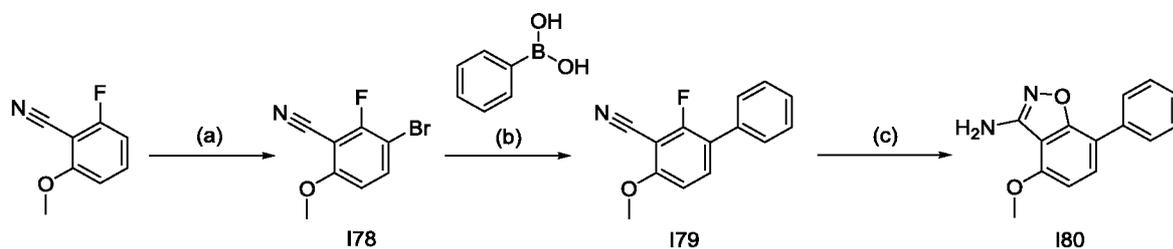
b) 4-Метокси-6-(пиридин-2-ил)бензо[d]изоксазол-3-амин I77

К раствору ацетогидроксамовой кислоты (178 мг, 2,37 ммоль) в безводном ДМФ (20 мл) при 0 °С добавляли *трет*-бутоксид калия (266 мг, 2,37 ммоль) и перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 ч. Затем добавляли 2-фтор-6-метокси-4-(пиридин-2-ил)бензонитрил I76 (180 мг, 0,79 ммоль) и нагревали смесь при 40 °С в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = от 200/1 до 100/1 до 60/1) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 37%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 0,52 мин; *m/z* 242,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,73–8,68 (м, 1H), 8,14–8,09 (м, 1H), 7,95–7,88 (м, 1H), 7,70 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,44–7,38 (м, 1H), 6,01 (с, 2H), 4,01 (с, 3H).

15

20

xxxvi) 4-Метокси-7-фенилбензо[d]изоксазол-3-амин I80



25

a) 3-Бром-2-фтор-6-метоксибензонитрил I78

Раствор Br₂ (507 мг, 3,2 ммоль) в CCl₄ (4,0 мл) добавляли к раствору 2-фтор-6-метоксибензонитрила (480 мг, 3,2 ммоль) и Fe (8,0 мг, 0,1 ммоль) в CCl₄ (4,0 мл) при -10 °С в течение периода 30 мин, после чего смесь оставляли нагреться до к. т. и перемешивали в течение ночи. Смесь разделяли между водой и EtOAc, разделяли слои и промывали органический слой насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (2 раза),

30

насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (580 мг, 80%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 2,12 мин; m/z 229,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 *b) 2-Фтор-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбонитрил I79*

К раствору 3-бром-2-фтор-6-метоксибензонитрила I78 (600 мг, 2,6 ммоль), фенилбороновой кислоты (636 мг, 5,2 ммоль) и Na_2CO_3 (829 мг, 7,8 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (10 мл) в атмосфере N_2 добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (300 мг, 0,26 ммоль) и нагревали смесь при 100 °С в течение ночи. Смесь разделяли между водой и EtOAc, разделяли слои и промывали органический слой водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 10/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (538 мг, 90%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 2,43 мин; m/z 228,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

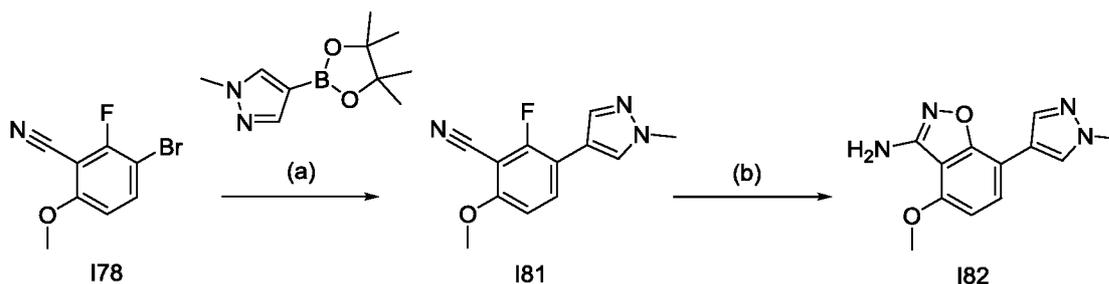
15

c) 4-Метокси-7-фенилбензо[d]изоксазол-3-амин I80

К раствору ацетогидроксамовой кислоты (533 мг, 7,11 ммоль) в безводном ДМФ (30 мл) при к. т. добавляли *трет*-бутоксид калия (797 мг, 7,11 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли 2-фтор-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбонитрил I79 (538 мг, 2,37 ммоль) и нагревали смесь при 60 °С в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 10/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (413 мг, 72%) в виде твердого вещества оранжевого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 1,33 мин; m/z 209,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,84–7,79 (м, 2H), 7,61 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,38–7,32 (м, 1H), 6,67 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H).

25

xxxvii) 4-Метокси-7-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензо[d]изоксазол-3-амин I82



30

a) 2-Фтор-6-метокси-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензонитрил I81

К раствору 3-бром-2-фтор-6-метоксибензонитрила I78 (720 мг, 3,31 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1,30 г, 6,26 ммоль) и Na₂CO₃ (995 мг, 9,39 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (10 мл) в атмосфере N₂ добавляли Pd(PPh₃)₄ (358 мг, 0,30 ммоль) и нагревали смесь при 100 °С в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = 100/1) с получением указанного в заголовке соединения (485 мг, 63%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 1,26 мин; *m/z* 232,0 [M+H]⁺.

b) 4-Метокси-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензо[d]изоксазол-3-амин I82

К раствору ацетогидроксамовой кислоты (474 мг, 6,24 ммоль) в безводном ДМФ (20 мл) при к. т. добавляли *трет*-бутоксид калия (700 мг, 6,24 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли 2-фтор-6-метокси-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензонитрил I81 (485 мг, 2,04 ммоль) и нагревали смесь при 60 °С в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (225 мг, 45%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 0,46 мин; *m/z* 245,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,19 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,69 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,74 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,00 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,90 (с, 3H).

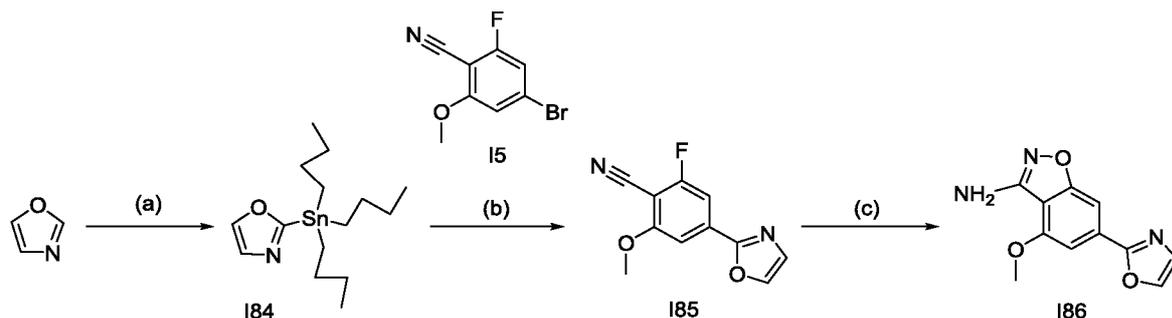
xxxviii) 5-Хлор-4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[d]изоксазол-3-амин I83



К раствору 4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[d]изоксазол-3-амин I9 (300 мг, 1,4 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли NCS (192 мг, 1,4 ммоль) и нагревали смесь при 50 °С в течение 2 ч. Смесь разбавляли с использованием EtOAc (100 мл) и промывали H₂O (40 мл × 3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 7/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 54%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр._{уд.} 1,21 мин; m/z 242,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,32 (с, 1H), 6,19 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,41 (с, 3H).

xxxix) 4-Метокси-6-(оксазол-2-ил)бензо[d]изоксазол-3-амин I86



a) 2-(Трибутилстаннил)оксазол I84

- 10 К раствору оксазола (500 мг, 7,25 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78 °С в атмосфере N_2 по каплям добавляли n -BuLi (2,5 М раствор в гексанах, 2,9 мл, 7,32 ммоль) и перемешивали смесь при -78 °С в течение 30 мин. Затем добавляли трибутилхлорстаннан (1,96 мл, 7,25 ммоль), оставляли смесь нагреться до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток переносили в гексаны (50 мл).
- 15 Полученный осадок удаляли путем фильтрации и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 77%) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,20 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 1,59–1,49 (м, 6H), 1,31–1,26 (м, 6H), 1,16–1,10 (м, 6H), 0,83 (т, $J = 7,3$ Гц, 9H).

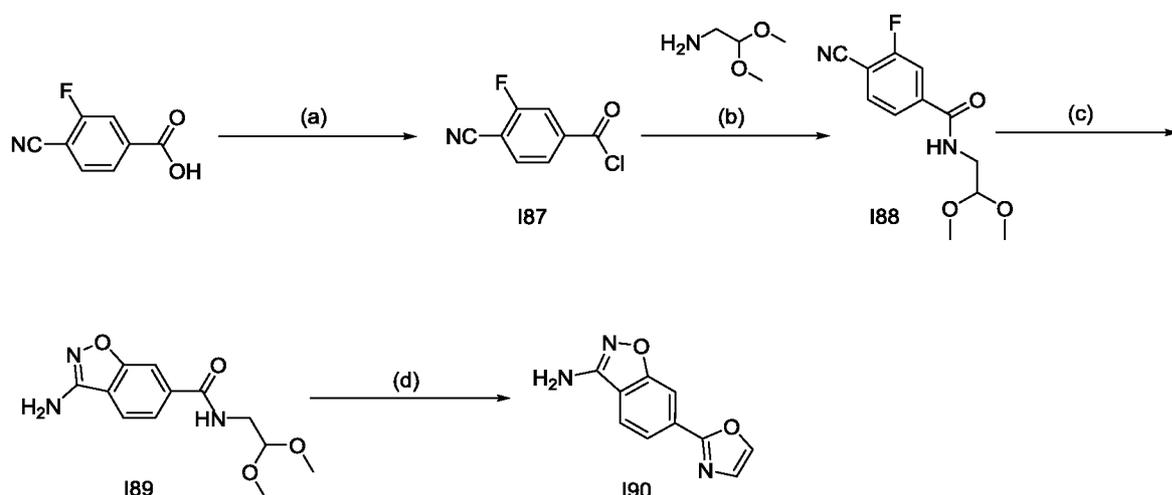
b) 2-Фтор-6-метокси-4-(оксазол-2-ил)бензонитрил I85

- К раствору 4-бром-2-фтор-6-метоксибензонитрила I5 (305 мг, 1,33 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) добавляли 2-(трибутилстаннил)оксазол I84 (1,43 г, 3,98 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (154 мг, 0,133 ммоль) и нагревали смесь при 90 °С в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc= 8/1) с получением указанного в заголовке соединения (370 мг, 96%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр._{уд.} 1,86 мин; m/z 218,9 $[M+H]^+$.

с) 4-Метокси-6-(оксазол-2-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-амин I86

К раствору ацетогидроксамовой кислоты (382 мг, 5,09 ммоль) в ДМФ (25 мл) при 0 °С добавляли *трет*-бутоксид калия (570 мг, 5,09 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли 2-фтор-6-метокси-4-(оксазол-2-ил)бензонитрил I85 (370 мг, 1,7 ммоль) и нагревали смесь при 60 °С в течение 2 ч. Смесь разбавляли с использованием EtOAc и промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 26%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-С: вр._{уд} 0,57 мин; *m/z* 232,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,29 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,47–7,42 (м, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,09 (с, 2H), 4,00 (с, 3H).

xl) 6-(Оксазол-2-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-амин I90



15 а) 4-Циано-3-фторбензоилхлорид I87

К раствору 4-циано-3-фторбензойной кислоты (1,0 г, 6,1 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0 °С по каплям добавляли ДМФ (0,1 мл) и оксалилхлорид (1,86 г, 12,1 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

б) 4-Циано-*N*-(2,2-диметоксиэтил)-3-фторбензамид I88

К раствору 4-циано-3-фторбензоилхлорида I87 (1,1 г, 6,06 ммоль) и Et₃N (1,84 г, 18 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0 °С добавляли 2,2-диметоксиэтанамин (955 мг, 9,1 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали с

использованием EtOAc. Органический экстракт промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 1/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 78%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 1,55 мин, *m/z* 274,9 [M+Na]⁺.

c) 3-Амино-N-(2,2-диметоксиэтил)бензо[d]изоксазол-6-карбоксамид I89

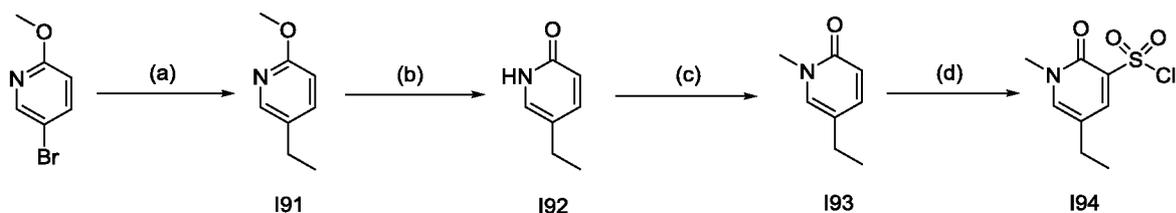
К раствору ацетогидроксамовой кислоты (448 мг, 5,95 ммоль) в ДМФ (30 мл) при 0 °С порциями добавляли *t*-BuOK (889 мг, 7,92 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Затем добавляли 4-циано-*N*-(2,2-диметоксиэтил)-3-фторбензамид I88 (500 мг, 1,98 ммоль) и нагревали смесь при 40 °С в течение ночи. Смесь выливали в воду и экстрагировали с использованием EtOAc. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 1/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, 72%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 0,59 мин, *m/z* 287,9 [M+Na]⁺.

d) 6-(Оксазол-2-ил)бензо[d]изоксазол-3-амин I90

Смесь 3-амино-*N*-(2,2-диметоксиэтил)бензо[d]изоксазол-6-карбоксамида I89 (240 мг, 0,9 ммоль) и P₂O₅ (193 мг, 1,36 ммоль) в метансульфоновой кислоте (10 мл) нагревали при 150 °С в условиях микроволнового облучения в течение 30 мин. Смесь выливали в воду, подщелачивали водным раствором KOH и экстрагировали с использованием EtOAc. Органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 28%) в виде твердого вещества. ЖХМС-D: вр. уд. 1,57 мин, *m/z* 201,9 [M+H]⁺.

30

xli) 5-Этил-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-сульфонилхлорид I94



a) 5-Этил-2-метоксипиридин 191

К раствору 5-бром-2-метоксипиридина (10,2 г, 54,25 ммоль) в ТГФ (200 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере N_2 по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М раствор в гексане, 24,0 мл, 60,0 ммоль) и перемешивали смесь при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1,5 ч. Затем добавляли по каплям йодэтан (12,7 г, 81,4 ммоль) и перемешивали смесь при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 20 мин, после чего нагревали до к. т. и перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили водой (5 мл) и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ, промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 100/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, 38%) в виде бесцветного масла. ЖХМС-D: вр. уд. 1,80 мин; m/z 138,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 5-Этилпиридин-2(1H)-он 192

Раствор 5-этил-2-метоксипиридина 191 (1,6 г, 11,66 ммоль) в конц. растворе HCl (30 мл) нагревали при $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 56%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

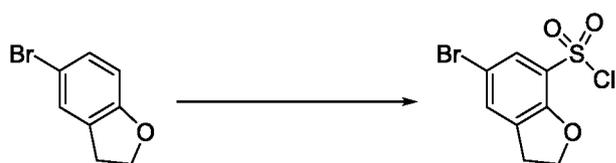
c) 5-Этил-1-метилпиридин-2(1H)-он 193

Смесь 5-этилпиридин-2(1H)-она 192 (800 мг, 6,5 ммоль), K_2CO_3 (1,8 г, 13 ммоль) и йодметана (1,85 г, 13 ммоль) в MeOH (20 мл) нагревали при $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере N_2 в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в ДХМ (100 мл), промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = 40/1) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 56%) в виде бесцветного масла. ЖХМС-D: вр. уд. 0,68 мин; m/z 138,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

d) 5-Этил-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-сульфонилхлорид I94

Смесь хлорсульфоновой кислоты (6 мл) и 5-этил-1-метилпиридин-2(1*H*)-она I93 (0,6 г, 4,37 ммоль) нагревали при 150 °С в атмосфере N₂ в течение 3 ч, после чего оставляли охладиться до к. т. и выливали на лед (100 г). Смесь экстрагировали с использованием ДХМ (50 мл × 3), объединенные органические экстракты промывали два раза ледяной водой, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = от 100/1 до 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 12%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,87–7,84 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 3,47 (с, 3H), 2,39 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,09 (т, *J* = 7,5 Гц, 3H). ЖХМС-D: вр. уд. 1,58 мин; *m/z* 236,0 [M+H]⁺.

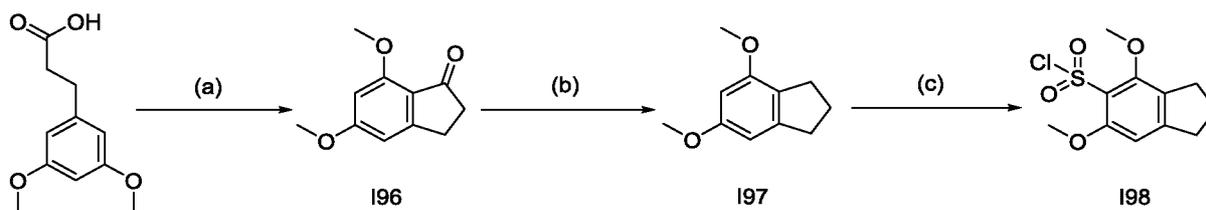
xlii) 5-Бром-2,3-дигидробензофуран-7-сульфонилхлорид I95



I95

К хлорсульфоновой кислоте (6 мл) при -5 °С медленно добавляли 5-бром-2,3-дигидробензофуран (2,0 г, 10 ммоль) и перемешивали смесь при -5 °С в течение 30 мин. Смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (180 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали водой (250 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 15/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,45 г, 48%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,80–7,76 (м, 1H), 7,63–7,58 (м, 1H), 4,91 (м, 2H), 3,35 (м, 2H). ЖХМС-D: вр. уд. 2,74 мин; *m/z* 318,8/320,8 [M+Na]⁺.

25 xliii) 4,6-Диметокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-сульфонилхлорид I98



a) 5,7-Диметокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-он I96

Смесь 3-(3,5-диметоксифенил)пропановой кислоты (5 г, 23,8 ммоль) и метансульфоновой

кислоты (24 мл) нагревали при 90 °С в течение 10 мин, после чего оставляли охладиться до к. т. и выливали в воду. Уровень рН смеси доводили до 9 с использованием 10 М водн. раствора КОН и экстрагировали с использованием EtOAc (5 раз). Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 76%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 1,76 мин; *m/z* 193,1 [M+H]⁺.

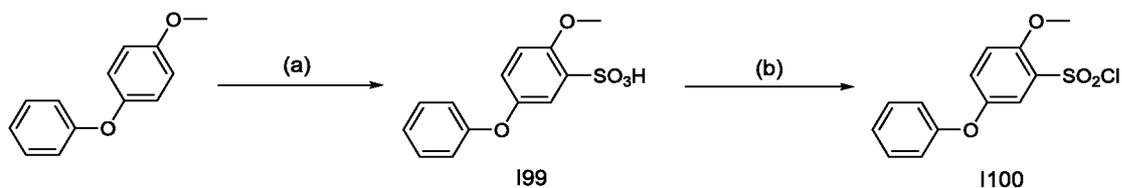
b) 4,6-Диметокси-2,3-дигидро-1H-инден I97

Смесь 5,7-диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-она I96 (3,0 г, 15,6 ммоль) и триэтилсилана (7,3 г, 62,4 ммоль) в ТФК (20 мл) перемешивали при к. т. в атмосфере N₂ в течение 11 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 72%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,42 (с, 1H), 6,29 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 2,89 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,80 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,13–2,02 (м, 2H).

с) 4,6-Диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-сульфонилхлорид I98

К раствору 4,6-диметокси-2,3-дигидро-1H-индена I97 (1 г, 5,6 ммоль) и ТМЭДА (0,72 г, 6,17 ммоль) в *n*-гексане (20 мл) при -70 °С по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 2,5 мл, 6,17 ммоль), оставляли смесь нагреться до 0 °С и перемешивали в течение 2 ч. Смесь повторно охлаждали до -65 °С, барботировали газообразным SO₂ в течение 20 мин, а затем оставляли медленно нагреться до 10 °С. Полученный осадок собирали с помощью фильтрации и промывали сухим диэтиловым эфиром. Твердое вещество суспендировали в *n*-гексане (20 мл), охлаждали до 0 °С и добавляли по каплям SO₂Cl₂ (0,83 г, 6,2 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в атмосфере N₂ в течение 1 ч, после чего фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в диэтиловом эфире и промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 35%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,72 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 2,96 (к, *J* = 7,6 Гц, 4H), 2,18–2,08 (м, 2H).

xliv) 2-Метокси-5-феноксibenзолсульфонилхлорид I100



a) 2-Метокси-5-феноксibenзолсульфоновая кислота I99

К раствору 1-метокси-4-феноксibenзола (2 г, 10 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0 °С по каплям добавляли раствор хлорсульфоновой кислоты (0,35 мл) в ДХМ (10 мл) и перемешивали смесь при 0 °С в течение 15 мин. Смесь медленно выливали в ледяную воду (100 мл), после чего концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали с использованием ДХМ (100 мл × 2) и сушили с получением указанного в заголовке соединения (560 мг, 40%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 0,62 мин; m/z 281,0 $[M+H]^+$.

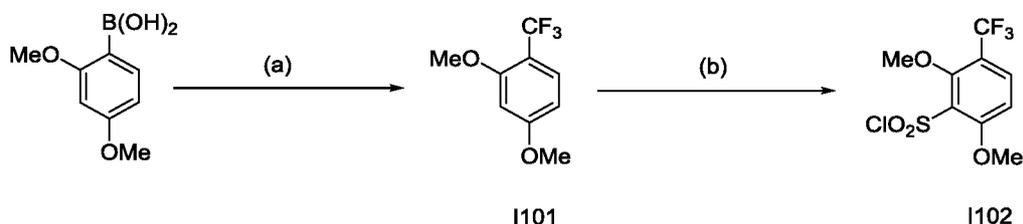
10

b) 2-Метокси-5-феноксibenзолсульфонилхлорид I100

Смесь 2-метокси-5-феноксibenзолсульфоновой кислоты I99 (250 мг, 0,9 ммоль) и PCl_5 (284 мг, 1,3 ммоль) в $POCl_3$ (3 мл) нагревали при 90 °С в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Затем смесь медленно добавляли в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали с использованием ДХМ (15 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (51 мг, 18%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,72 мин; m/z 295,0 $[M-Cl+OCH_3]^+$, 317,0 $[M-Cl+OCH_3+Na]^+$.

20

xlv) 2,6-Диметокси-3-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид I102



a) 2,4-Диметокси-1-(трифторметил)бензол I101

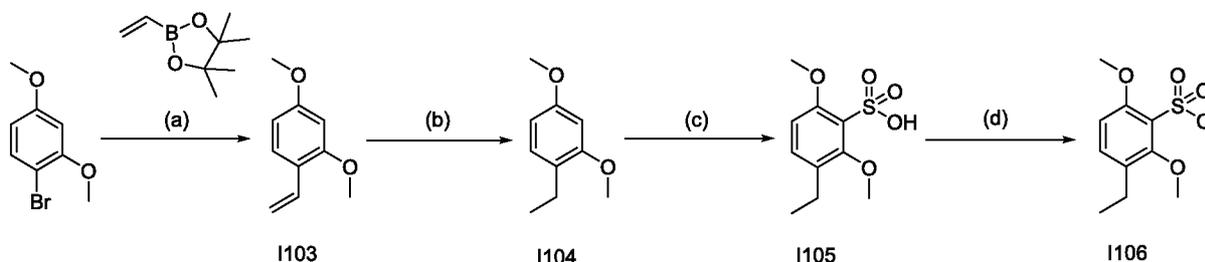
К смеси (2,4-диметоксифенил)бороновой кислоты (3,0 г, 16,5 ммоль), CF_3SO_2Na (18,0 г, 115,4 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (748 мг, 4,1 ммоль), имидазола (281 мг, 4,1 ммоль), 2,4,6-коллидина (3,0 г, 33,0 ммоль) и NH_4Cl (11,3 г, 206,0 ммоль) в воде (16,5 мл) и ДХМ (100 мл) при 0 °С по каплям добавляли $t-BuOOH$ (3,6 мл, 4,1 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в

течение 16 ч. После этого слои разделяли и экстрагировали водный слой с использованием ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 27%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,42–7,36 (м, 1H), 6,45–6,37 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,76 (с, 3H).

b) 2,6-Диметокси-3-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид I102

К раствору 2,4-диметокси-1-(трифторметил)бензола I101 (1,5 г, 7,3 ммоль) и ТМЭДА (0,93 г, 8,0 ммоль) в *n*-гексане (30 мл) при -78°C в атмосфере N_2 по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 3,2 мл, 8,0 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 1 ч. Смесь барботировали газообразным SO_2 при -78°C в течение 20 минут, после чего оставляли нагреться до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Полученный осадок собирали с помощью фильтрации и промывали гексаном. Осадок на фильтре суспендировали в *n*-гексане (30 мл), охлаждали до 0°C и добавляли по каплям SO_2Cl_2 (1,1 г, 8,0 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали холодным *n*-гексаном. Осадок на фильтре растворяли в простом эфире и промывали водой. Водную фазу экстрагировали с использованием простого эфира, объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/ EtOAc = 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 68%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,90–7,84 (м, 1H), 6,98–6,92 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 4,04 (с, 3H).

25 xlvii) 3-Этил-2,6-диметоксибензолсульфонилхлорид I106



a) 2,4-Диметокси-1-винилбензол I103

Суспензию 1-бром-2,4-диметоксибензола (4,0 г, 18,4 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (3,4 г, 22,1 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$ (753 мг, 0,92 ммоль) и K_2CO_3 (7,6 г, 55,2 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (10 мл) нагревали при 90°C в атмосфере

N_2 в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc (60 мл \times 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир) с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 86%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,28 мин; m/z 165,0 $[M+H]^+$.

b) Этил-2,4-диметоксибензол I104

К раствору 2,4-диметокси-1-винилбензола I103 (2,6 г, 15,8 ммоль) в EtOAc (50 мл) добавляли 10% Pd/C (300 мг) и перемешивали смесь в атмосфере H_2 при к. т. в течение ночи. Катализатор удаляли путем фильтрации через целит и промывали с использованием EtOAc. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 83%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,39 мин; m/z 167,1 $[M+H]^+$.

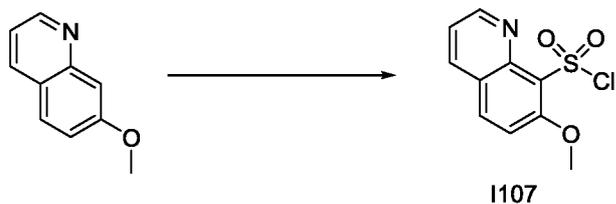
c) 3-Этил-2,6-диметоксибензолсульфоновая кислота I105

Получали из этил-2,4-диметоксибензола I104 в соответствии с процедурой, описанной для 2,6-диметоксибензолсульфонилхлорида I111. Было обнаружено, что полученный продукт представляет собой в основном 3-этил-2,6-диметоксибензолсульфовую кислоту. ЖХМС-D: вр. уд. 2,36 мин; m/z 247,0 $[M+H]^+$.

d) 3-Этил-2,6-диметоксибензолсульфонилхлорид I106

Смесь 3-этил-2,6-диметоксибензолсульфоновой кислоты I105 (300 мг, 1,22 ммоль) и тионилхлорида (6 мл) нагревали при 95 °C в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (322 мг, 100%) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

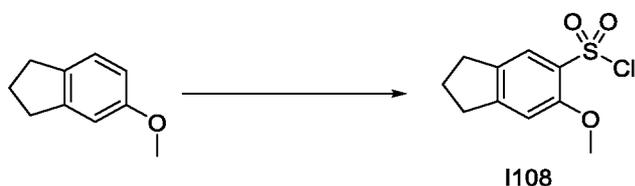
xlvii) 7-Метоксихинолин-8-сульфонилхлорид I107



К 7-метоксихинолину (500 мг, 3,14 ммоль) при 0 °C добавляли по каплям

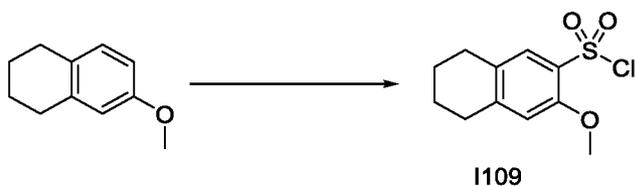
хлорсульфоновую кислоту (1,8 г, 15,7 ммоль) и нагревали смесь при 100 °С в течение 1 ч. Смесь оставляли охладиться до к. т., выливали на лед, после чего нейтрализовали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃. Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (30 мл × 3), объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, 34%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 0,27 мин; *m/z* 239,9 [M-Cl+H₂O]⁺

10 **xlvi) 6-Метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-сульфонилхлорид I108**

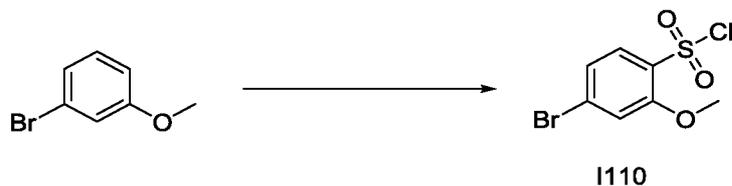


К раствору 5-метокси-2,3-дигидро-1*H*-индена (3,1 г, 20,9 ммоль) в ДХМ (40 мл) при -5 °С в атмосфере N₂ по каплям добавляли хлорсульфоновую кислоту (6,5 г, 62,8 ммоль) и перемешивали смесь при -5 °С в течение 40 мин. Реакцию гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (30 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (3,1 г, 60%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,77 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,99 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,91 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,19–2,10 (м, 2H).

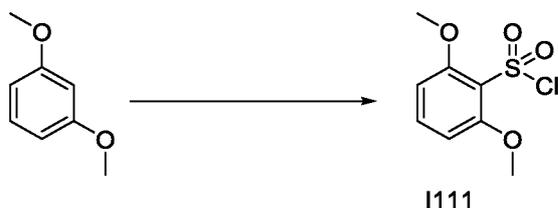
25 **xlxi) 3-Метокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-сульфонилхлорид I109**



Получали из 6-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафталина и хлорсульфоновой кислоты в соответствии с процедурой, описанной для 6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-сульфонилхлорида I108, и использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

I) 4-Бром-2-метоксибензолсульфонилхлорид I110

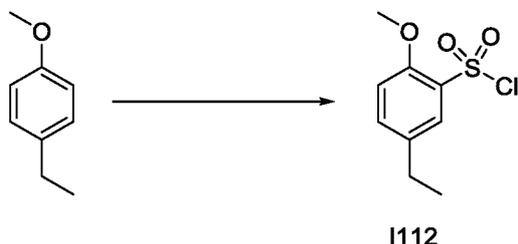
К хлорсульфоновой кислоте (16 мл) при $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ медленно добавляли 1-бром-3-метоксибензол (15,0 г, 80 ммоль) и перемешивали смесь при $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 5 мин. Смесь выливали в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (80 мл \times 2). Объединенные органические экстракты промывали водой (150 мл \times 3), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 17%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

ii) 2,6-Диметоксибензолсульфонилхлорид I111

К раствору 1,3-диметоксибензола (5,0 г, 36 ммоль) и ТМЭДА (4,6 г, 39,8 ммоль) в *n*-гексане (100 мл) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере N_2 по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М раствор в гексанах, 16,0 мл, 39,8 ммоль) при сохранении внутренней температуры реакции ниже $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 20 мин, после чего охлаждали до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и барботировали газообразным SO_2 в течение 20 мин. После этого смесь оставляли медленно нагреваться до $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, собирали полученный осадок с помощью фильтрации и промывали сухим диэтиловым эфиром. Твердое вещество суспендировали в *n*-гексане (100 мл), охлаждали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и добавляли по каплям раствор SO_2Cl_2 (4,9 г, 36 ммоль) в *n*-гексане (20 мл) при сохранении внутренней температуры ниже $3\text{ }^{\circ}\text{C}$. После этого смесь перемешивали при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч, твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали холодным *n*-гексаном. Затем твердые вещества разделяли между диэтиловым эфиром и водой, разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой диэтиловым эфиром. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением

указанного в заголовке соединения (4,0 г, 47%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,54 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 3,97 (с, 6H).

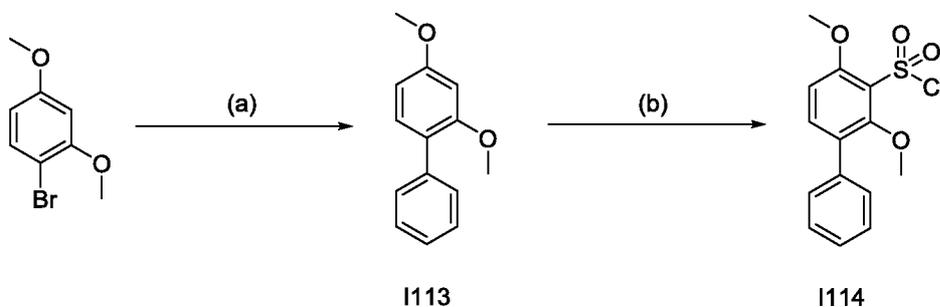
lii) 5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид I112



5

К хлорсульфоновой кислоте (20 мл) при 0 °С добавляли по каплям 1-этил-4-метоксибензол (5,0 г, 37 ммоль), перемешивали смесь при к. т. в течение 2 ч, после чего выливали на лед и экстрагировали с использованием EtOAc (50 мл \times 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 100/1 до 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (4,6 г, 53%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,70 мин; m/z 256,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

15 liii) 2,4-Диметокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонилхлорид I114



a) 2,4-Диметокси-1,1'-бифенил I113

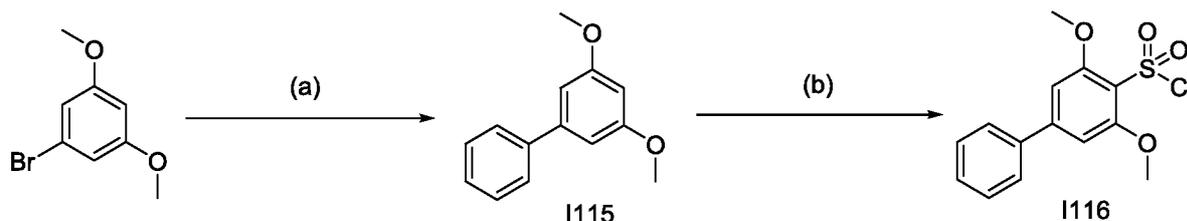
Суспензию 1-бром-2,4-диметоксибензола (5,0 г, 23,0 ммоль), фенилбороновой кислоты (3,4 г, 27,6 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,3 г, 1,15 ммоль) и карбоната калия (7,3 г, 69,0 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (6 мл) нагревали при 90 °С в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 100/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, 57%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,46 мин; m/z 215,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

b) 2,4-Диметокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонилхлорид I114

К раствору 2,4-диметокси-1,1'-бифенил I113 (1,0 г, 4,70 ммоль) и ТМЭДА (601 мг, 5,20 ммоль) в *n*-гексане (40 мл) при 0 °С в атмосфере N₂ по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М раствор в гексанах, 2,1 мл, 5,20 ммоль) при сохранении внутренней температуры реакции ниже 5 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин, после чего охлаждали до -70 °С и барботировали газообразным SO₂ в течение 20 мин. После этого смесь оставляли медленно нагреваться до 10 °С, собирали полученный осадок с помощью фильтрации и промывали сухим диэтиловым эфиром. Твердое вещество суспендировали в *n*-гексане (40 мл), охлаждали до 0 °С и добавляли по каплям раствор SO₂Cl₂ (634 мг, 4,7 ммоль) в *n*-гексане (5 мл) при сохранении внутренней температуры ниже 3 °С. После этого смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали холодным *n*-гексаном. Затем твердые вещества разделяли между диэтиловым эфиром и водой, разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой диэтиловым эфиром. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (590 мг, 40%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,48–7,35 (м, 4H), 7,34–7,21 (м, 2H), 6,87 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,29 (с, 3H).

iv) 3,5-Диметокси-[1,1'-бифенил]-4-сульфонилхлорид I116



a) 3,5-Диметокси-1,1'-бифенил I115

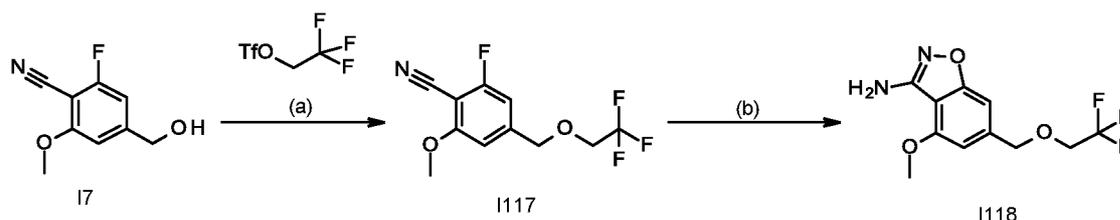
Суспензию 1-бром-3,5-диметоксибензола (5,0 г, 23,0 ммоль), фенилбороновой кислоты (2,8 г, 23,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,57 г, 0,69 ммоль) и карбоната калия (4,8 г, 34,6 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) и воде (20 мл) нагревали при 90 °С в атмосфере N₂ в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой, экстрагировали с использованием EtOAc, объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 500/1 до 200/1 до 100/1) с получением указанного в заголовке соединения (5,2 г, 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 2,47 мин;

m/z 215,0 $[M+H]^+$.

b) 3,5-Диметокси-[1,1'-бифенил]-4-сульфонилхлорид I116

Получали из 3,5-диметокси-1,1'-бифенила I115 в соответствии с процедурой, описанной
5 для 2,4-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонилхлорида I114, 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,62–7,55 (м, 2H), 7,54–7,44 (м, 3H), 6,81 (с, 2H), 4,04 (с, 6H).

iv) 4-Метокси-6-((2,2,2-трифторэтокс)метил)бензо[d]изоксазол-3-амин I118



10 а) 2-Фтор-6-метокси-4-((2,2,2-трифторэтокс)метил)бензонитрил I117

К раствору 2-фтор-4-(гидроксиметил)-6-метоксибензонитрила I7 (500 мг, 2,76 ммоль) в
сухом ТГФ (50 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 добавляли NaH (60 масс.% дисперсия в масле,
331 мг, 8,28 ммоль) с последующим добавлением 2,2,2-трифторэтил
трифторметансульфоната (1,9 г, 8,28 ммоль) и перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 ч,
15 после чего оставляли нагреться до к. т. и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли
водой и экстрагировали с использованием EtOAc. Органический экстракт промывали
насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали
при пониженном давлении. Реакцию повторяли два раза с использованием 2-фтор-4-
(гидроксиметил)-6-метоксибензонитрила I7 (100 мг, 0,55 ммоль), три партии объединяли и
20 очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 5/1 до 2/1) с
получением указанного в заголовке соединения (577 мг, 57%) в виде твердого вещества
белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 2,43 мин; m/z 263,9 $[M+H]^+$.

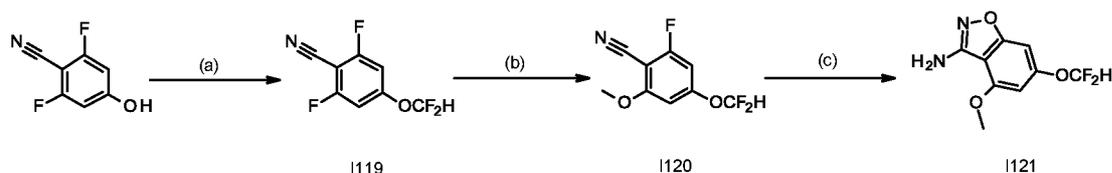
b) 4-Метокси-6-((2,2,2-трифторэтокс)метил)бензо[d]изоксазол-3-амин I118

25 Суспензию ацетогидроксамовой кислоты (86 мг, 1,14 ммоль) и *t*-BuOK (128 мг,
1,14 ммоль) в безводном ДМФ (10 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем
добавляли 2-фтор-6-метокси-4-((2,2,2-трифторэтокс)метил)бензонитрил I117 (100 мг,
0,38 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли водой и
экстрагировали с использованием EtOAc. Органический экстракт промывали
30 насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали
при пониженном давлении. Соответственно изменяли масштаб реакции с использованием

2-фтор-6-метокси-4-((2,2,2-трифторэтокс)метил)бензонитрила I117 (400 мг, 1,52 ммоль), две партии объединяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 20/1 to 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 67%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-С: вр.уд 2,08 мин; m/z 277,0 $[M+H]^+$.

5 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,96 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,94 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,13 (к, J = 9,4 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H).

Ivi) 6-(Дифторметокси)-4-метоксибензо[d]изоксазол-3-амин I121



10 а) 4-(Дифторметокси)-2,6-дифторбензонитрил I119

К суспензии КОН (22,0 г, 392 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) и воде (30 мл) при -20 °С порциями добавляли 2,6-дифтор-4-гидроксибензонитрил (3,1 г, 20,0 ммоль) с последующим добавлением диэтил (бромдифторметил)фосфоната (10,0 г, 37,4 ммоль), и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (50 мл \times 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 97%) в виде бесцветного масла. ЖХМС-С: вр. уд. 2,11 мин; m/z 205,9 $[M+H]^+$.

20 б) 4-(Дифторметокси)-2-фтор-6-метоксибензонитрил I120

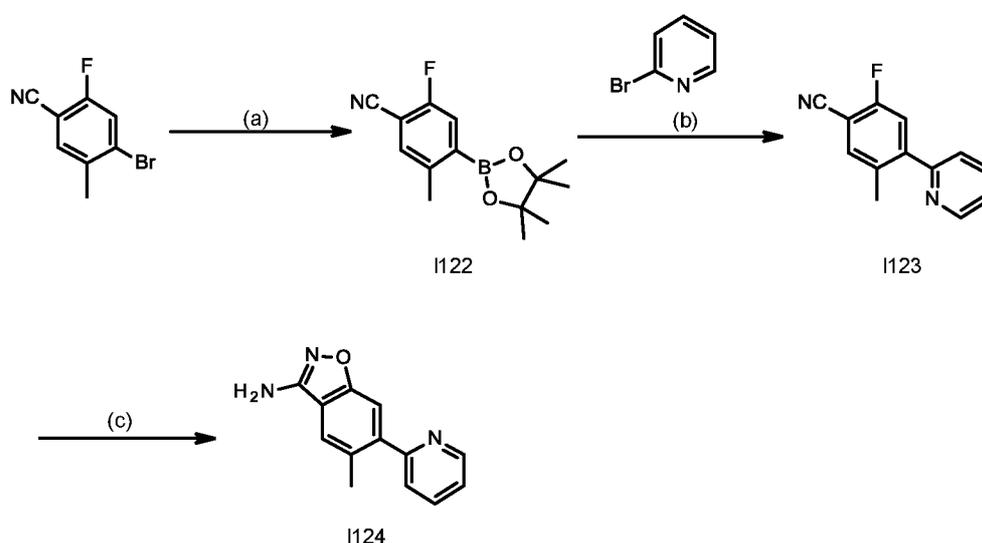
К раствору 4-(дифторметокси)-2,6-дифторбензонитрила I119 (2,52 г, 12,3 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) добавляли порциями NaOMe (1,32 г, 24,57 ммоль) и нагревали смесь при 40 °С в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 10/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (663 мг, 25%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 2,11 мин; m/z 217,9 $[M+H]^+$.

30 в) 6-(Дифторметокси)-4-метоксибензо[d]изоксазол-3-амин I121

Суспензию ацетогидроксамовой кислоты (680 мг, 9,15 ммоль) и *t*-BuOK (1,03 г, 9,15 ммоль) в безводном ДМФ (50 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем

добавляли 5-(дифторметокси)-1-фтор-2-изоциано-3-метоксибензол I120 (663 мг, 3,05 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 10/1 до 8/1) с получением указанного в заголовке соединения (186 мг, 26%) в виде твердого вещества светло-оранжевого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 1,14 мин; *m/z* 231,0 [M+H]⁺.

10 Iviii) 5-Метил-6-(пиридин-2-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-амин I124



а) 2-Фтор-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил I122

Смесь 4-бром-2-фтор-5-метилбензонитрила (500 мг, 2,34 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,78 г, 2,34 ммоль), ацетата калия (918 мг, 9,36 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (188 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой, экстрагировали с использованием EtOAc (300 мл), промывали органический слой водой (50 мл × 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,56 г, 88%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-С: вр. уд. 2,75 мин; *m/z* 262,0 [M+H]⁺.

б) 2-Фтор-5-метил-4-(пиридин-2-ил)бензонитрил I123

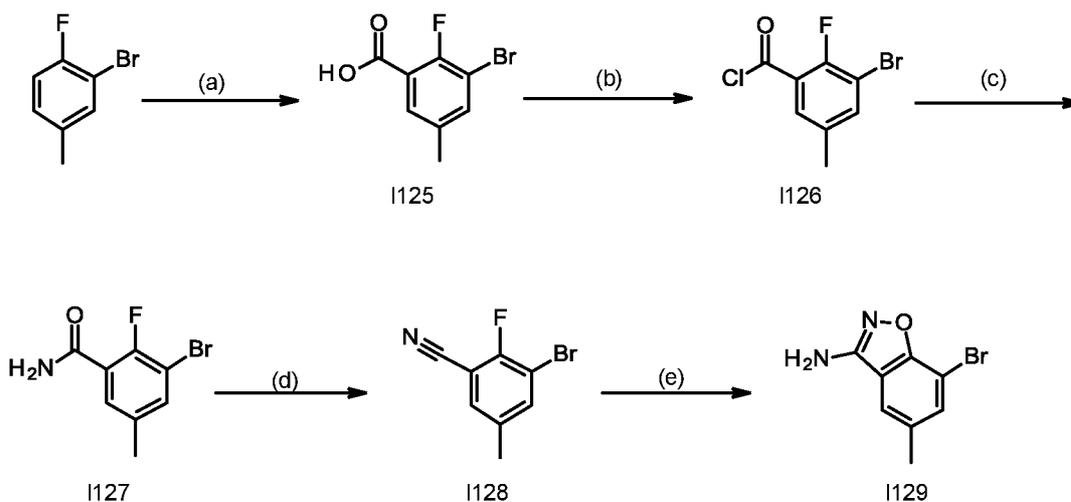
К раствору 2-фтор-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила I122 (1,32 г, 5,1 ммоль) и 2-бромпиридина (1,69 г, 7,65 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и

воде (10 мл) в атмосфере N_2 добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (589 мг, 0,5 ммоль) и Na_2CO_3 (2,16 г, 20,4 ммоль) и нагревали смесь при $100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 3 ч. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 8/1 to 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (440 мг, 88%) в виде твердого вещества красного цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 1,09 мин; m/z 213,0 $[M+H]^+$.

10 с) 5-Метил-6-(пиридин-2-ил)бензо[d]изоксазол-3-амин I124

Суспензию ацетогидроксамовой кислоты (255 мг, 3,39 ммоль) и *t*-BuOK (381 мг, 3,39 ммоль) в безводном ДМФ (30 мл) перемешивали при $0\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. Затем добавляли 2-фтор-5-метил-4-(пиридин-2-ил)бензонитрил I123 (240 мг, 1,13 ммоль), смесь оставляли нагреться до к. т. и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (50 мл \times 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 8/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 73%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 0,50 мин; m/z 226,0 $[M+H]^+$.

lix) 7-Бром-5-метилбензо[d]изоксазол-3-амин I129



а) 3-Бром-2-фтор-5-метилбензойная кислота I125

25 К раствору 2-бром-1-фтор-4-метилбензола (10,0 г, 53 ммоль) и диизопропиламина (5,9 г, 58 ммоль) в безводном ТГФ (200 мл) при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ в атмосфере N_2 по каплям добавляли *n*-

BuLi (2,5 М раствор в гексанах, 25,6 мл, 64,0 ммоль) и перемешивали смесь при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. Добавляли избыток твердого CO_2 (сухой лед) и продолжали перемешивание при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (500 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (12,3 г, 100%) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-С: вр. уд. 2,03 мин; m/z 232,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 b) *3-Бром-2-фтор-5-метилбензоилхлорид I126*

К раствору 3-бром-2-фтор-5-метилбензойной кислоты I125 (12,3 г, 53 ммоль) и ДМФ (4 капли) в ДХМ (100 мл) при к. т. в атмосфере N_2 по каплям добавляли оксалилхлорид (13,0 г, 106 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (14,0 г, 100%) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

с) *3-Бром-2-фтор-5-метилбензамид I127*

20 Раствор 3-бром-2-фтор-5-метилбензоилхлорида I126 (14,0 г, 53 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли по каплям в 30% водный раствор гидроксида аммония (100 мл) и перемешивали смесь в течение 2 ч. Смесь разбавляли с использованием EtOAc (200 мл), промывали водой (200 мл \times 3) и насыщенным солевым раствором, органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (12,0 г, 97%) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-С: вр. уд. 1,01 мин; m/z 231,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

d) *3-Бром-2-фтор-5-метилбензонитрил I128*

30 Раствор 3-бром-2-фтор-5-метилбензамида I127 (10,0 г, 43,0 ммоль) и тионилхлорида (15,4 г, 129 ммоль) в ДМФ (100 мл) нагревали при $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 ч. Смесь разбавляли с использованием EtOAc (200 мл), промывали водой (400 мл \times 5) и насыщенным солевым раствором, органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5,0 г, 54%) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое использовали на следующей стадии

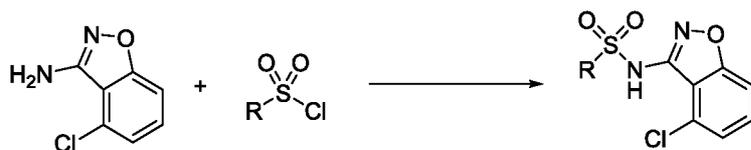
без дополнительной очистки. ЖХМС-С: вр. уд. 2,50 мин; m/z 213,9 $[M+H]^+$.

е) *7-Бром-5-метилбензо[d]изоксазол-3-амин I129*

Суспензию ацетогидроксамовой кислоты (5,27 г, 70,2 ммоль) и *t*-BuOK (7,88 г, 70,2 ммоль) в безводном ДМФ (200 мл) перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Затем добавляли 3-бром-2-фтор-5-метилбензонитрил I128 (5,0 г, 23,4 ммоль), оставляли смесь нагреться до к. т. и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли с использованием EtOAc (300 мл), промывали водой (600 мл × 4) и насыщенным соевым раствором, органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, 52%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 0,50 мин; m/z 226,9 $[M+H]^+$.

Синтез соединений по примерам

15 **Примеры 1–45 (таблица А):**



Метод АА

К раствору 4-хлорбензо[d]изоксазол-3-амин (50 мг, 0,297 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли LiHMDS (1 М в ТГФ, 445 мкл, 0,445 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли сульфонилхлорид (0,445 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. Объем летучих компонентов уменьшали приблизительно до 1 мл, после чего добавляли ДХМ (3 мл) и воду (3 мл) и перемешивали смесь в течение 10 минут. Смесь пропускали через фазоразделитель, затем загружали органическую фракцию в силикагелевый картридж, модифицированный амином 1 г (Biotage), промывали картридж с использованием MeOH (6 мл), после чего элюировали продукт раствором HCl (2 М, 1:1 метанол:1,4-диоксан 6 мл). Затем смывы HCl упаривали в вакууме с получением желаемого продукта.

Метод АВ

30 К раствору 4-хлорбензо[d]изоксазол-3-амин (50 мг, 0,297 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли LiHMDS (1 М в ТГФ, 445 мкл, 0,445 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли сульфонилхлорид (0,445 ммоль) и перемешивали реакцию

в течение 16 часов при комнатной температуре. Объем летучих компонентов уменьшали приблизительно до 1 мл, после чего добавляли ДХМ (3 мл) и воду (3 мл) и перемешивали смесь в течение 10 минут. Смесь пропускали через фазоразделитель, затем загружали органическую фракцию в силикагелевый картридж, модифицированный амином 1 г (Biotage), промывали картридж с использованием MeOH (6 мл), после чего элюировали продукт раствором HCl (2 M, 1:1 метанол:1,4-диоксан 6 мл). Затем смывы HCl упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который загружали на силикагель и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage Isolera, картридж SiO₂, 0–100% EtOAc в петролейном бензине, 40–60 °C) с получением желаемого продукта.

10

Метод AC

К раствору 4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-амин (50 мг, 0,297 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли LiHMDS (1 M в ТГФ, 445 мкл, 0,445 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли сульфонилхлорид (0,445 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. Объем летучих компонентов уменьшали приблизительно до 1 мл, после чего добавляли ДХМ (3 мл) и воду (3 мл) и перемешивали смесь в течение 10 минут. Смесь пропускали через фазоразделитель, затем загружали органическую фракцию в силикагелевый картридж, модифицированный амином 1 г (Biotage), промывали картридж с использованием MeOH (10 мл), после чего элюировали продукт раствором HCl в метаноле (~1,25 M, 10 мл). Затем смывы HCl упаривали в вакууме с получением желаемого продукта.

15

20

Метод AD

Раствор 4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-амин (50 мг, 0,298 ммоль) и сульфонилхлорида (2 экв., 0,595 ммоль) в пиридине (1,5 мл) облучали в микроволновом реакторе в течение 2 часов при 100 °C. После охлаждения реакционную смесь загружали на силикагель и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage Isolera, картридж SiO₂ 24 г, 0–100% EtOAc в петролейном бензине, 40–60 °C) с получением желаемого продукта.

25

30

Метод AE

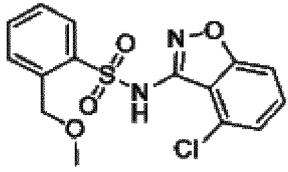
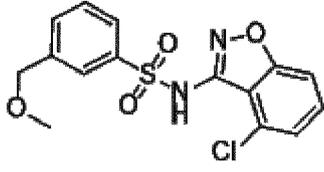
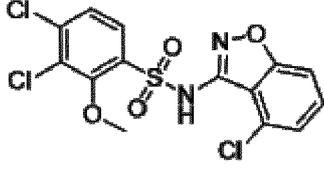
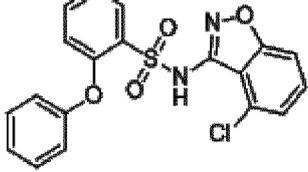
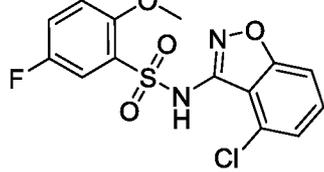
Суспензию сульфонилхлорида (2 экв., 1,19 ммоль) и 4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-амин (100 мг, 0,593 ммоль) в пиридине (1,5 мл) облучали в микроволновом реакторе в течение 2 часов при 100 °C. После охлаждения смесь загружали на силикагель и очищали с

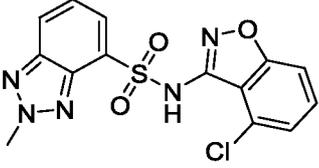
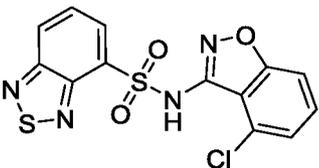
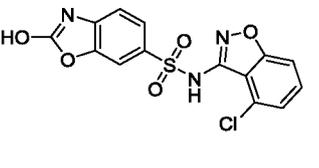
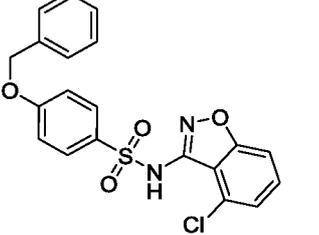
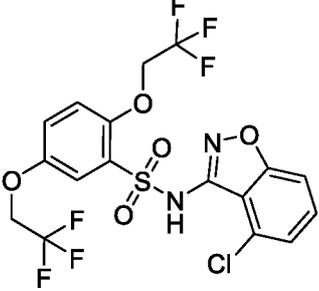
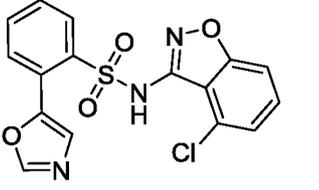
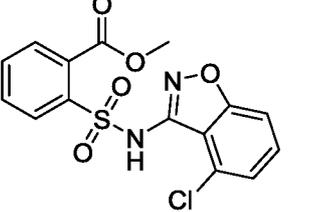
помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage Isolera, картридж SiO₂ 24 г, 0–100% EtOAc в петролейном бензине, 40–60 °С, затем 0–40% MeOH в EtOAc) с получением желаемого продукта.

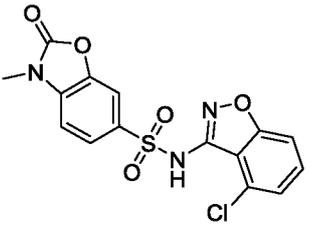
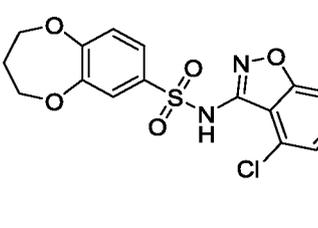
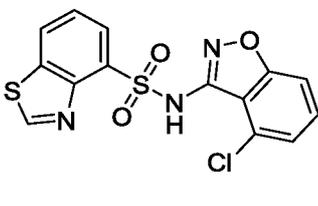
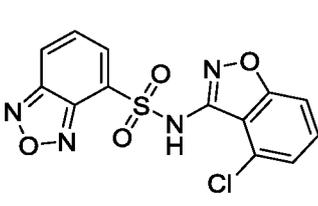
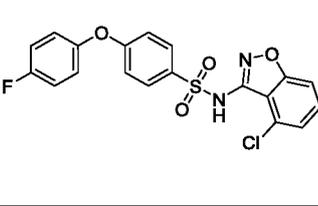
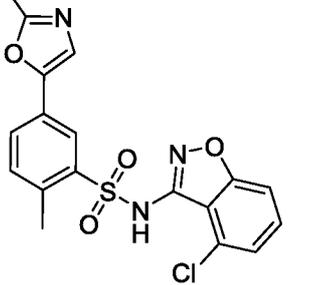
5 Метод AF

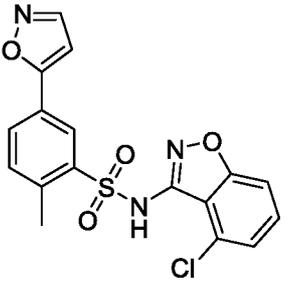
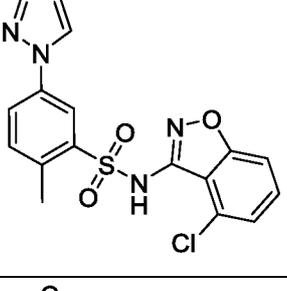
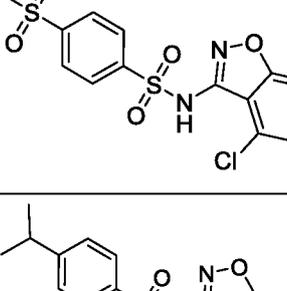
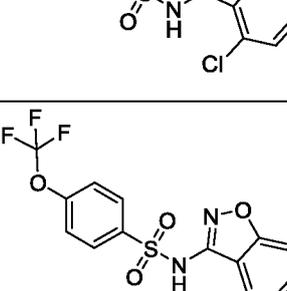
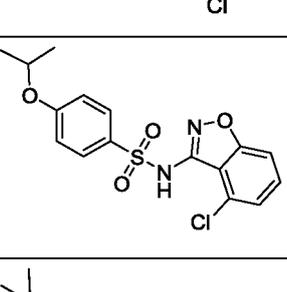
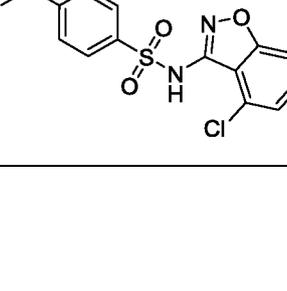
Суспензию сульфонилхлорида (2 экв., 1,19 ммоль) и 4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-амина (100 мг, 0,593 ммоль) в пиридине (1 мл) облучали в микроволновом реакторе в течение 1 часа при 80 °С. После охлаждения смесь загружали на силикагель и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage Isolera, картридж SiO₂ 24 г, 0–100% EtOAc в петролейном бензине, 40–60 °С) с получением желаемого продукта.

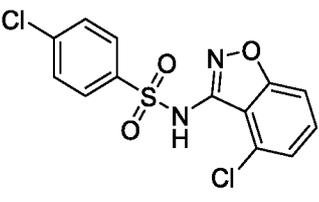
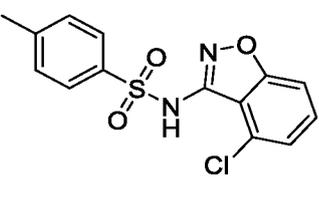
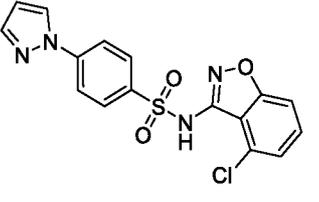
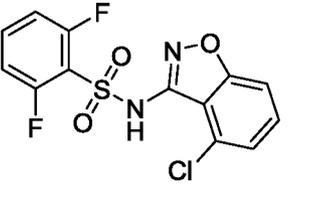
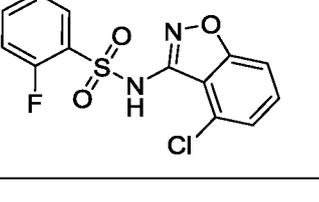
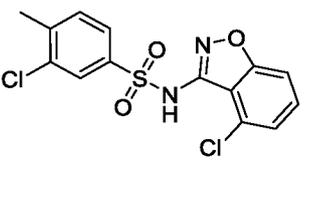
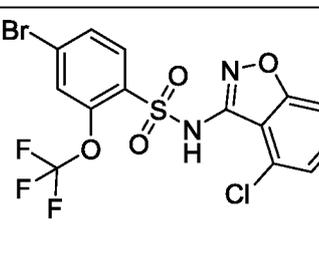
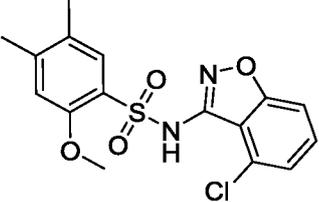
Таблица А

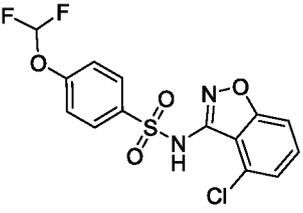
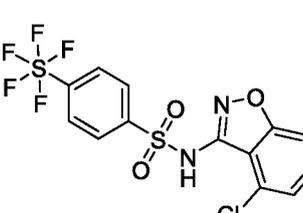
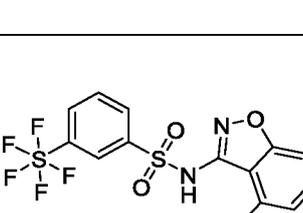
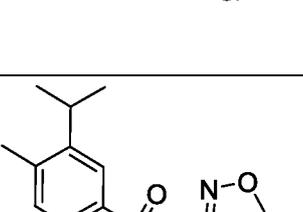
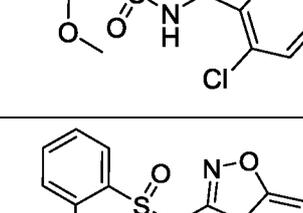
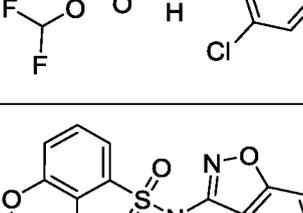
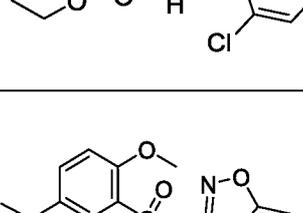
	Структура	Название	Аналитические данные	Метод
1		<i>N</i> -(4-хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2-(метоксиметил)бензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,538 мин, <i>m/z</i> 352,1 [M-H] ⁻	Метод АВ
2		<i>N</i> -(4-хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-3-(метоксиметил)бензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,374 мин, <i>m/z</i> 353,1 [M+H] ⁺	Метод АА
3		3,4-дихлор- <i>N</i> -(4-хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,751 мин, <i>m/z</i> 409,0 [M+H] ⁺	Метод АА
4		<i>N</i> -(4-хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2-феноксиметилбензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,745 мин, <i>m/z</i> 401,1 [M+H] ⁺	Метод АА
5		<i>N</i> -(4-хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5-фтор-2-метоксибензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,360 мин, <i>m/z</i> 357,1 [M+H] ⁺	Метод АА

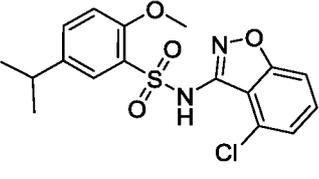
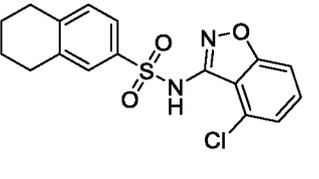
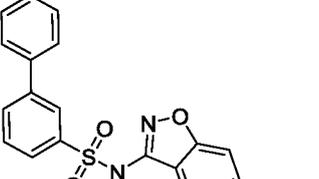
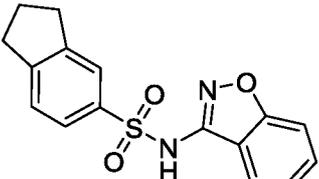
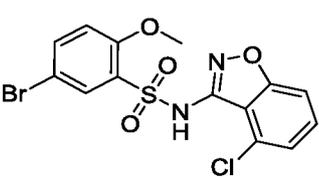
6		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2- метил-2 <i>H</i> - бензо[<i>d</i>][1,2,3]триазол-4- сульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,200 мин, <i>m/z</i> 364,1 [M+H] ⁺	Метод АА
7		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3- ил)бензо[<i>c</i>][1,2,5] тиадиазол-4- сульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,346 мин, <i>m/z</i> 367,0 [M+H] ⁺	Метод АА
8		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2- гидроксибензо[<i>d</i>]оксазол -6-сульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 5,856 мин, <i>m/z</i> 364,0 [M-H] ⁻	Метод АА
9		4-(бензилокси)- <i>N</i> -(4- хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол- 3- ил)бензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,764 мин, <i>m/z</i> 415,1 [M+H] ⁺	Метод АА
10		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2,5- бис(2,2,2- трифторэтоксид) бензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,785 мин, <i>m/z</i> 505,0 [M+H] ⁺	Метод АА
11		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2- (оксазол-5- ил)бензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,322 мин, <i>m/z</i> 376,1 [M+H] ⁺	Метод АА
12		метил 2-(<i>N</i> -(4- хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол- 3- ил)сульфамоил)бензоат	ЖХМС-А: вр. уд. 6,484 мин, <i>m/z</i> 367,1 [M+H] ⁺	Метод АА

13		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-3- метил-2-оксо-2,3- дигидробензо[<i>d</i>]оксазол- 6-сульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,103 мин, <i>m/z</i> 378,0 [M-H] ⁻	Метод АА
14		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-3,4- дигидро-2 <i>H</i> - бензо[<i>b</i>][1,4]диоксепин- 7-сульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,362 мин, <i>m/z</i> 381,1 [M+H] ⁺	Метод АА
15		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензо [<i>d</i>]тиазол-4- сульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,212 мин, <i>m/z</i> 366,0 [M+H] ⁺	Метод АА
16		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3- ил)бензо[<i>c</i>][1,2,5] оксадиазол-4- сульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,973 мин, <i>m/z</i> 351,0 [M+H] ⁺	Метод АА
17		<i>N</i> -(4- хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол- 3-ил)-4-(4-фторфенокси) бензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,781 мин, <i>m/z</i> 419,1 [M+H] ⁺	Метод АА
18		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2- метил-5-(2- метилоксазол-5- ил)бензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,410 мин, <i>m/z</i> 404,1 [M+H] ⁺	Метод АА

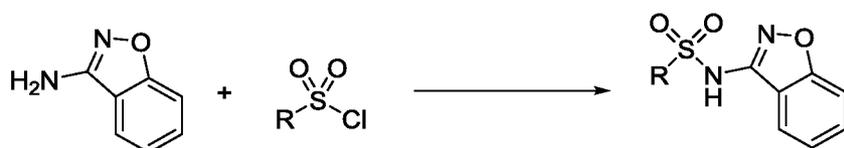
19		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5- (изоксазол-5-ил)-2- метилбензолсульфонами д	ЖХМС-А: вр. уд. 6,542 мин, <i>m/z</i> 390,1 [M+H] ⁺	Метод АА
20		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2- метил-5-(1 <i>H</i> -пиразол-1- ил)бензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,493 мин, <i>m/z</i> 389,1 [M+H] ⁺	Метод АА
21		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-4- (метилсульфонил) бензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,317 мин, <i>m/z</i> 385,0 [M-H] ⁻	Метод АА
22		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-4- изопропилбензол сульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,745 мин, <i>m/z</i> 351,1 [M+H] ⁺	Метод АА
23		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-4- (трифторметокси)бензол сульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,763 мин, <i>m/z</i> 391,0 [M-H] ⁻	Метод АА
24		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-4- изопропоксибензолсуль фонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,620 мин, <i>m/z</i> 367,1 [M+H] ⁺	Метод АА
25		4-(<i>трет</i> -бутил)- <i>N</i> -(4- хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол- 3- ил)бензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,826 мин, <i>m/z</i> 365,1 [M+H] ⁺	Метод АА

26		4-хлор- <i>N</i> -(4-хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,614 мин, m/z 343,0, 345,0 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	Метод АА
27		<i>N</i> -(4-хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-4-метилбензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,447 мин, m/z 321,0 [<i>M</i> - <i>H</i>] ⁻	Метод АС
28		<i>N</i> -(4-хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-4-(1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,321 мин, m/z 375,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	Метод АС
29		<i>N</i> -(4-хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2,6-дифторбензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,657 мин, m/z 343,0 [<i>M</i> - <i>H</i>] ⁻	Метод АС
30		<i>N</i> -(4-хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2-фторбензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,389 мин, m/z 327,0 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	Метод АС
31		3-хлор- <i>N</i> -(4-хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-4-метилбензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,808 мин, m/z 355,0, 357,0 [<i>M</i> - <i>H</i>] ⁻	Метод АС
32		4-бром- <i>N</i> -(4-хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2-(трифторметокси)бензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 7,440 мин, m/z 468,9, 470,9 [<i>M</i> - <i>H</i>] ⁻	Метод АС
33		<i>N</i> -(4-хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2-метокси-4,5-диметилбензолсульфона	ЖХМС-А: вр. уд. 6,538 мин, m/z 367,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	Метод АС

		мид		
34		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-4- (дифторметокси) бензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,487 мин, <i>m/z</i> 373,0 [M-H] ⁻	Метод АС
35		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-4- (пентафтор-λ ⁶ - сульфанил)бензол сульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 7,021 мин; <i>m/z</i> 435,0 [M+H] ⁺	Метод AD
36		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-3- (пентафтор-λ ⁶ - сульфанил)бензол сульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 7,219 мин; <i>m/z</i> 435,0 [M+H] ⁺	Метод AD
37		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5- изопропил-2-метокси-4- метилбензолсульфонами д	ЖХМС-А: вр. уд. 7,537 мин; <i>m/z</i> 395,1 [M+H] ⁺	Метод AD
38		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2- (дифторметокси) бензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,695 мин; <i>m/z</i> 375,0 [M+H] ⁺	Метод AD
39		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2,3- дигидробензо[<i>b</i>][1,4] диоксин-5-сульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,620 мин; <i>m/z</i> 367,0 [M+H] ⁺	Метод AD
40		5-(<i>трет</i> -бутил)- <i>N</i> -(4- хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол- 3-ил)-2- метоксибензолсульфона мид	ЖХМС-В: вр. уд. 3,876 мин, <i>m/z</i> 395,2 [M+H] ⁺	Метод AD

41		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5- изопропил-2- метоксибензолсульфона мид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,684 мин, <i>m/z</i> 381,1 [M+H] ⁺	Метод AD
42		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)- 5,6,7,8- тетрагидронафталин-2- сульфонамид	ЖХМС-В: вр. уд. 3,859 мин, <i>m/z</i> 363,1 [M+H] ⁺	Метод AD
43		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-[1,1'- бифенил]-3- сульфонамид	ЖХМС-В: вр. уд. 3,823 мин, <i>m/z</i> 385,1 [M+H] ⁺	Метод AD
44		<i>N</i> -(4-хлорбензо [<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2,3- дигидро-1 <i>H</i> -инден-5- сульфонамид	ЖХМС-В: вр. уд. 3,785 мин, <i>m/z</i> 349,1 [M+H] ⁺	Метод AE
45		5-бром- <i>N</i> -(4- хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол- 3-ил)-2- метоксибензолсульфона мид	ЖХМС-В: вр. уд. 3,752 мин, <i>m/z</i> 417,0, 419,0 [M+H] ⁺	Метод AF

Примеры 46–71 (таблица D):



Метод ВА

- 5 Смесь бензо[*d*]изоксазол-3-аминa и сульфони́лхлорида в пиридине (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, разводили 5% водным раствором HCl (1 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение минимум 30 минут. Полученный осадок собирали с помощью фильтрации или

экстрагирования с использованием ДХМ (2×1 мл) и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент EtOAc/петролейный бензин 40–60 °С) или препаративной ВЭЖХ с разделением по массе с получением желаемого продукта. Информацию о компонентах реакции и используемых количествах, а также об условия

5 очистки см. в таблице В.

Метод ВВ

Смесь бензо[*d*]изоксазол-3-амин и сульфонилхлорида в пиридине (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 64 часов. Реакционную смесь концентрировали, разводили 5% водным раствором HCl (1 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение

10 минимум 30 минут. Полученный осадок собирали с помощью фильтрации, и часть неочищенного материала (50 мг или менее) очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с разделением по массе с получением желаемого продукта. Информацию о компонентах реакции и используемых количествах см. в таблице В.

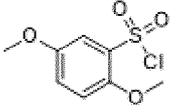
15

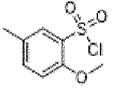
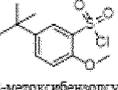
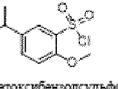
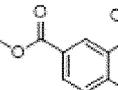
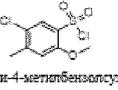
Метод ВС

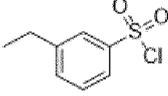
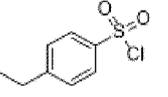
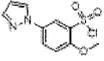
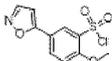
Смесь бензо[*d*]изоксазол-3-амин и сульфонилхлорида в пиридине (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, разводили 5% водным раствором HCl (1 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение

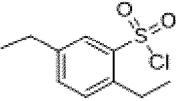
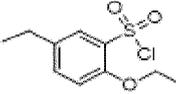
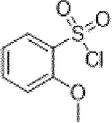
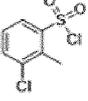
20 минимум 30 минут. Полученный осадок собирали с помощью фильтрации, и часть неочищенного материала (50 мг или менее) очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с разделением по массе с получением желаемого продукта. Информацию о компонентах реакции и используемых количествах см. в таблице В.

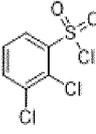
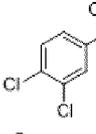
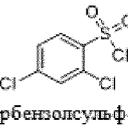
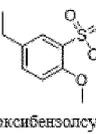
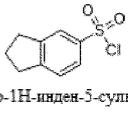
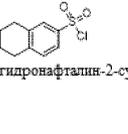
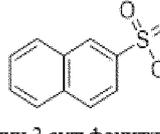
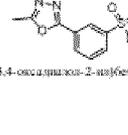
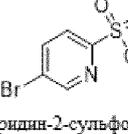
25 **Таблица В**

Продукт	Бензолсульфонилхлорид			Бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин		Метод/обработка/метод очистки
	Структура и название	Масса (г)	Моли (ммоль)	Масса (г)	Моли (ммоль)	
46	 2,5-диметоксибензолсульфонилхлорид	0,143	0,602	0,030	0,23	Метод ВА/фильтрация/колоночная хроматография,

						градиент 0–45%
47	 2-метокси-5-метилбензолсульфонилхлорид	0,150	0,682	0,031	0,23	Метод ВА/фильтрация /колоночная хроматография, градиент 0–40%
48	 5-(трет-бутил)-2-метоксибензолсульфонилхлорид	0,148	0,563	0,033	0,25	Метод ВА/фильтрация /колоночная хроматография, градиент 0–40%
49	 5-изопропил-2-метоксибензолсульфонилхлорид	0,140	0,561	0,031	0,23	Метод ВА/фильтрация / колоночная хроматография, градиент 0–40%
50	 метил-3-(хлорсульфонил)-4-метоксибензоат	0,142	0,535	0,030	0,22	Метод ВА/фильтрация / колоночная хроматография, градиент 0–100%
51	 5-хлор-2-метокси-4-метилбензолсульфонилхлорид	0,156	0,611	0,033	0,24	Метод ВА/фильтрация / колоночная

						хроматография, градиент 0– 100%
52	 3-этилбензолсульфонилхлорид	0,036	0,180	0,028	0,21	Метод ВА/ДХМ экстракция/кол оночная хроматография, градиент 0– 50%
53	 4-этилбензолсульфонилхлорид	0,074	0,360	0,032	0,24	Метод ВА/ДХМ экстракция/кол оночная хроматография, градиент 0– 50%
54	 2-метокси-5-(1H-имидazol-1-ил)бензолсульфонилхлорид	0,148	0,54	0,034	0,25	Метод ВА/фильтрация / колоночная хроматография, градиент 0– 100%
55	 5-(изоксазол-5-ил)-2-метоксибензолсульфонилхлорид	0,158	0,58	0,030	0,22	Метод ВА/фильтрация / колоночная хроматография, градиент 0– 100%

56	 2,5-диэтилбензолсульфонилхлорид	0,063	0,27	0,030	0,22	Метод ВА/ДХМ экстракция/кол оночная хроматография, градиент 0– 100%
57	 2-этоксн-5-этилбензолсульфонилхлорид	0,170	0,68	0,027	0,20	Метод ВА/фильтрация / колоночная хроматография, градиент 0– 40%. Растертое минимальное количество ацетона, продукт содержал ок. 10% побочного продукта сульфоновой кислоты
58	 2-метокснбензолсульфонилхлорид	0,101	0,488	0,029	0,21	Метод ВА/фильтрация /ВЭЖХ с разделением по массе
59	 3-хлор-2-метилбензолсульфонилхлорид	0,105	0,466	0,033	0,25	Метод ВВ

60	 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорид	0,171	0,698	0,032	0,24	Метод ВВ
61	 3,4-дихлорбензолсульфонилхлорид	0,100	0,640	0,032	0,24	Метод ВВ
62	 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорид	0,170	0,694	0,031	0,23	Метод ВВ
63	 5-этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид	0,107	0,454	0,033	0,25	Метод ВС
64	 2,3-дигидро-1Н-инден-5-сульфонилхлорид	0,120	0,553	0,029	0,22	Метод ВС
65	 5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-сульфонилхлорид	0,103	0,447	0,032	0,24	Метод ВС
66	 нафталин-2-сульфонилхлорид	0,111	0,490	0,030	0,23	Метод ВС
67	 5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензолсульфонилхлорид	0,1025	0,396	0,033	0,25	Метод ВС
68	 5-бромпиридин-2-сульфонилхлорид	0,111	0,432	0,033	0,25	Метод ВВ

Метод СА

Смесь бензо[*d*]изоксазол-3-амин и сульфонила в пиридине (1 мл) перемешивали

при комнатной температуре в течение 16 часов, после чего добавляли вторую часть бензолсульфонилхлорида и перемешивали еще дополнительно 64 часа. Реакционную смесь концентрировали, разводили 5% водным раствором HCl (1 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение минимум 30 минут. Полученный осадок собирали с помощью 5 фильтрации и очищали либо с помощью препаративной ВЭЖХ с разделением по массе (до 50 мг неочищенного материала) или с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0–40% EtOAc/петролейный бензин, 40–60 °C) с получением желаемого продукта. Информацию о компонентах реакции и используемых количествах, а также об условиях очистки см. в таблице С.

10

Таблица С

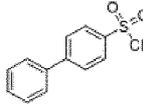
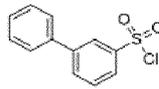
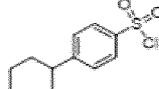
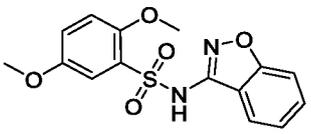
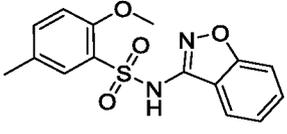
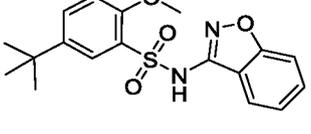
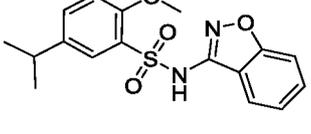
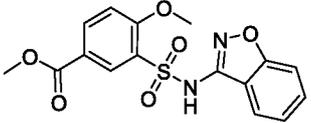
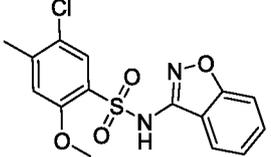
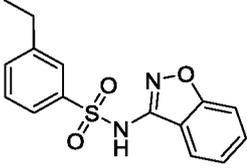
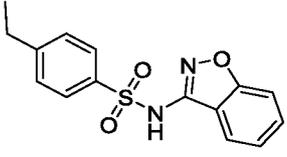
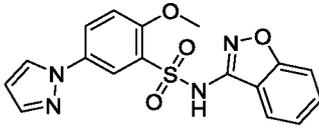
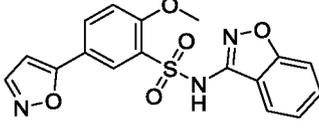
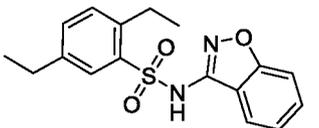
Продукт	Бензолсульфонилхлорид (добавляли 2 частями)				Бензо[<i>d</i>] изоксазол-3-амин		Метод/метод очистки
	Структура и название	Часть	Масса (г)	Моли (ммоль)	Масса (г)	Моли (ммоль)	
69	 [1,1'-бифенил]-4-сульфонилхлорид	1-я	0,117	0,463	0,060	0,45	Метод СА/ВЭЖХ с разделением по массе
		2-я	0,103	0,408			
70	 [1,1'-бифенил]-3-сульфонилхлорид	1-я	0,092	0,36	0,052	0,39	Метод СА/колоночная хроматография
		2-я	0,088	0,35			
71	 4-циклогексилбензолсульфонилхлорид	1-я	0,103	0,398	0,065	0,48	Метод СА/колоночная хроматография
		2-я	0,101	0,390			

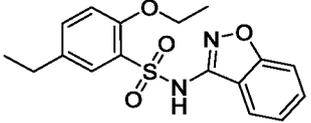
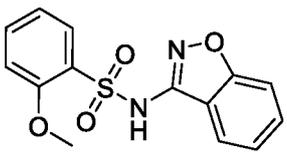
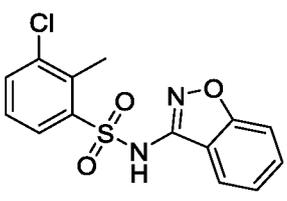
Таблица D

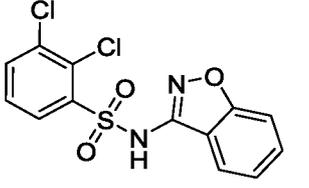
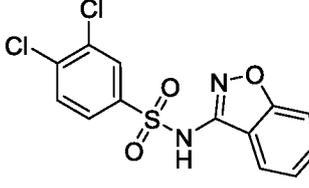
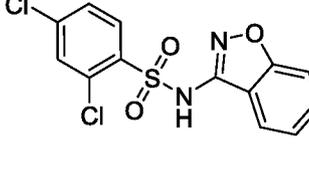
	Структура	Название	Аналитические данные
--	-----------	----------	----------------------

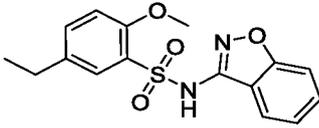
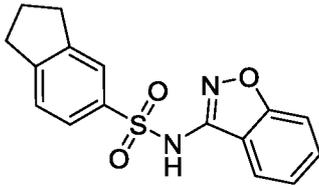
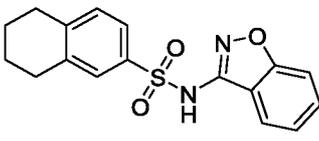
46		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2,5-диметоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-В: вр. уд. 3,560 мин; m/z 335,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆) δ 10,01 (шир. с, 1H), 8,14–8,06 (м, 1H), 7,64 (ддд, $J = 8,3, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,55 (дт, $J = 8,5, 0,8$ Гц, 1H), 7,43–7,36 (м, 2H), 7,17 (дд, $J = 9,1, 2,9$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,77 (с, 3H)</p>
47		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2-метокси-5-метилбензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-В: вр. уд. 3,585 мин; m/z 319,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆) δ 9,94 (шир. с, 1H), 8,14–8,06 (м, 1H), 7,70–7,65 (м, 1H), 7,63 (ддд, $J = 8,3, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,54 (дт, $J = 8,5, 0,8$ Гц, 1H), 7,43–7,36 (м, 2H), 7,08 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).</p>
48		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5-(<i>трет</i>-бутил)-2-метоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-В: вр. уд. 3,806 мин; m/z 361,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆) δ 10,00 (шир. с, 1H), 8,13–8,08 (м, 1H), 7,91 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,66–7,60 (м, 2H), 7,55–7,51 (м, 1H), 7,38 (ддд, $J = 8,0, 7,0, 0,9$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 1,26 (с, 9H)</p>
49		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5-изопропил-2-метоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-В: вр. уд. 3,744 мин; m/z 347,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆) δ 9,97 (шир. с, 1H), 8,12–8,08 (м, 1H), 7,75 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,63 (ддд, $J = 8,4, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,53 (дт, $J = 8,5, 0,9$ Гц, 1H), 7,48 (ддд, $J = 8,5, 2,4, 0,6$ Гц, 1H), 7,38 (ддд, $J = 8,0, 7,0, 0,9$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,95–2,87 (м, 1H), 1,18 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H)</p>

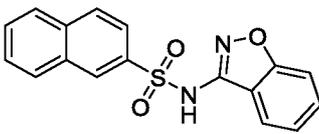
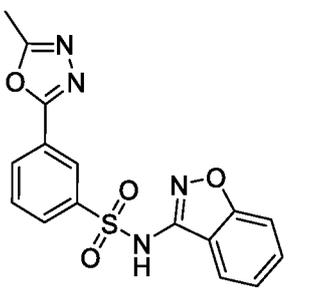
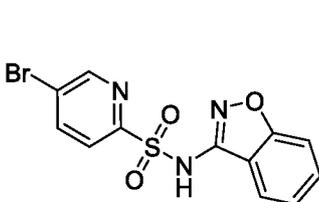
50		<p>метил 3-(<i>N</i>- (бензо[<i>d</i>] изоксазол-3- ил)сульфамойл)- 4-метокси бензоат</p>	<p>ЖХМС-А: вр. уд. 6,024 мин; m/z 363,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆) δ 10,24 (шир. с, 1H), 8,55 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,24 (дд, $J = 8,8, 2,2$ Гц, 1H), 8,09 (дт, $J = 8,1, 1,0$ Гц, 1H), 7,66 (ддд, $J = 8,4, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,57 (дт, $J = 8,5, 0,8$ Гц, 1H), 7,42 (ддд, $J = 8,0, 7,0, 0,9$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,89 (с, 3H)</p>
51		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изокса зол-3-ил)-5-хлор- 2-метокси-4- метилбензолсуль фонамид</p>	<p>ЖХМС-В: вр. уд. 3,738 мин; m/z 353,1/355,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆) δ 8,10–8,06 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,65 (ддд, $J = 8,3, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,58–7,54 (м, 1H), 7,43–7,37 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,38 (с, 3H)</p>
52		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изокса зол-3-ил)-3- этилбензол сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-В: вр. уд. 3,707 мин; m/z 303,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆) δ 8,02–7,97 (м, 1H), 7,85–7,82 (м, 1H), 7,82–7,78 (м, 1H), 7,68–7,62 (м, 1H), 7,59–7,55 (м, 1H), 7,54–7,45 (м, 2H), 7,41–7,35 (м, 1H), 2,70 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H)*, 1,19 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H). * Частично перекрывается с водным пиком</p>
53		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изокса зол-3-ил)-4- этилбензолсульф онамид</p>	<p>ЖХМС-В: вр. уд. 3,690 мин; m/z 303,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆) δ 8,03–7,98 (м, 1H), 7,93–7,89 (м, 2H), 7,65 (ддд, $J = 8,2, 7,0, 1,1$ Гц, 1H), 7,60–7,55 (м, 1H), 7,46–7,41 (м, 2H), 7,41–7,36 (м, 1H), 2,71 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H)*, 1,21 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H). * Частично перекрывается с водным пиком</p>

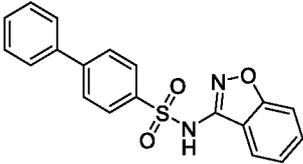
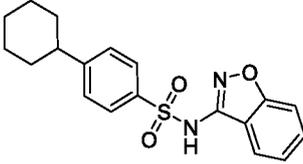
54		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2-метокси-5-(1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-В: вр. уд. 3,554 мин; m/z 371,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6) δ 8,36 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,33–8,31 (м, 1H), 8,13–8,07 (м, 1H), 8,05 (дд, $J = 9,0, 2,8$ Гц, 1H), 7,68–7,61 (м, 2H), 7,56–7,52 (м, 1H), 7,40 (ддд, $J = 8,0, 7,1, 0,8$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,49 (дд, $J = 2,5, 1,7$ Гц, 1H), 3,93 (с, 3H).</p>
55		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изоксазол-5-ил)-2-метоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-В: вр. уд. 3,516 мин; m/z 372,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6) δ 8,46 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,13–8,07 (м, 2H), 7,63 (ддд, $J = 8,3, 7,1, 1,2$ Гц, 1H), 7,56–7,52 (м, 1H), 7,43–7,36 (м, 2H), 6,90 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 3,97 (с, 3H)</p>
56		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2,5-диэтилбензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-В: вр. уд. 3,801 мин; m/z 331,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6) δ 8,01–7,97 (м, 1H), 7,95–7,92 (м, 1H), 7,66–7,61 (м, 1H), 7,57–7,52 (м, 1H), 7,45–7,41 (м, 1H), 7,40–7,34 (м, 2H), 3,10 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H)*, 2,66 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H)*, 1,22 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,17 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H). * Частично перекрывается с водным пиком</p>

57		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2-этокси-5-этилбензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-В: вр. уд. 3,763 мин; m/z 347,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6) δ 9,78 (шир. с, 1H), 8,13–8,08 (м, 1H), 7,74 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,63 (ддд, $J = 8,3, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,56–7,52 (м, 1H), 7,44–7,41 (м, 1H), 7,38 (ддд, $J = 8,0, 7,1, 0,8$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,16 (к, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,29 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,16 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H). NB: около 10% примесей сульфоновой кислоты</p>
58		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамид</p>	<p>ВЭЖХ-МС: вр. уд. 5,11 мин; m/z 305,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6) δ 10,35–9,70 (шир. с, 1H), 8,12–8,08 (м, 1H), 7,90–7,86 (дд, $J = 7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,66–7,58 (м, 2H), 7,56–7,52 (м, 1H), 7,41–7,36 (ддд, $J = 8,0, 7,0, 0,9$ Гц, 1H), 7,21–7,17 (дд, $J = 8,4, 0,8$ Гц, 1H), 7,09–7,03 (м, 1H), 3,90–3,87 (с, 3H).</p>
59		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-3-хлор-2-метилбензолсульфонамид</p>	<p>ВЭЖХ-МС: вр. уд. 6,38 мин; m/z 323,22/325,17 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6) δ 11,10–10,01 (шир. с, 1H), 8,15–8,10 (дд, $J = 8,0, 1,0$ Гц, 1H), 8,02–7,97 (м, 1H), 7,74–7,69 (м, 1H), 7,68–7,62 (ддд, $J = 8,3, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,59–7,54 (м, 1H), 7,46–7,41 (м, 1H), 7,41–7,37 (ддд, $J = 8,0, 7,0, 0,9$ Гц, 1H), 2,77–2,74 (с, 3H)</p>

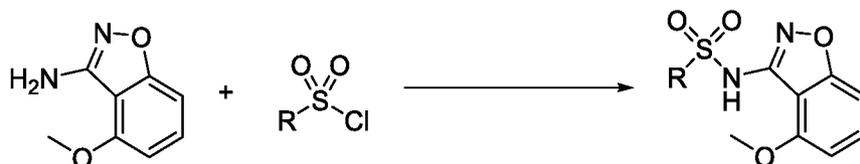
60		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид</p>	<p>ВЭЖХ-МС: вр. уд. 6,27 мин; m/z 343,13/345,15/347,10 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6) δ 8,25–8,22 (дд, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 8,06–8,02 (м, 1H), 7,93–7,90 (дд, $J = 8,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,69–7,64 (ддд, $J = 8,3, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,64–7,59 (м, 1H), 7,59–7,55 (м, 1H), 7,44–7,38 (ддд, $J = 8,0, 7,0, 0,9$ Гц, 1H)</p>
61		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-3,4-дихлорбензолсульфонамид</p>	<p>ВЭЖХ-МС: вр. уд. 6,62 мин; m/z 343,13/345,15/347,10 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6) δ 8,19–8,17 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,99–7,94 (м, 2H), 7,85–7,82 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,70–7,65 (ддд, $J = 8,2, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,62–7,58 (м, 1H), 7,43–7,37 (ддд, $J = 8,0, 7,0, 0,9$ Гц, 1H)</p>
62		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2,4-дихлорбензолсульфонамид</p>	<p>ВЭЖХ-МС: вр. уд. 6,42 мин; m/z 343,13/345,15/347,16 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6) δ 8,26–8,22 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 8,06–8,02 (м, 1H), 7,75–7,72 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,70–7,63 (м, 2H), 7,60–7,56 (м, 1H), 7,44–7,38 (ддд, $J = 8,0, 7,0, 0,9$ Гц, 1H)</p>

63		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид</p>	<p>ВЭЖХ-МС: вр. уд. 5,39 мин; m/z 333,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆) δ 10,19–9,73 (шир. с, 1H), 8,13–8,08 (ддд, $J = 8,1, 1,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,73–7,69 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,66–7,60 (ддд, $J = 8,3, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,56–7,52 (ддд, $J = 8,5, 0,8, 0,8$ Гц, 1H), 7,47–7,42 (дд, $J = 8,5, 2,3$ Гц, 1H), 7,42–7,36 (ддд, $J = 8,0, 7,0, 0,9$ Гц, 1H), 7,13–7,07 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,86–3,82 (с, 3H), 2,65–2,56 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,18–1,12 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H)</p>
64		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2,3-дигидро-1<i>H</i>-инден-5-сульфонамид</p>	<p>ВЭЖХ-МС: вр. уд. 5,45 мин; m/z 315,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆) δ 10,80–9,43 (шир. с, 1H), 8,04–7,99 (ддд, $J = 8,1, 1,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,84–7,80 (м, 1H), 7,78–7,73 (м, 1H), 7,68–7,62 (ддд, $J = 8,3, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,60–7,54 (ддд, $J = 8,5, 0,8, 0,8$ Гц, 1H), 7,42–7,35 (м, 2H), 2,97–2,88 (т, $J = 7,5$ Гц, 4H), 2,12–2,05 (дд, $J = 15,0, 7,6$ Гц, 2H).</p>
65		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-сульфонамид</p>	<p>ВЭЖХ-МС: вр. уд. 5,57 мин; m/z 329,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆) δ 10,44–9,90 (шир. с, 1H), 8,03–7,98 (ддд, $J = 8,1, 1,1, 1,1$ Гц, 1H), 7,69–7,63 (м, 3H), 7,60–7,55 (ддд, $J = 8,5, 0,8, 0,8$ Гц, 1H), 7,42–7,36 (ддд, $J = 8,0, 7,0, 0,9$ Гц, 1H), 7,25–7,20 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 2,81–2,76 (м, 4H), 1,83–1,73 (м, 4H).</p>

66		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)нафталин-2-сульфонамид</p>	<p>ВЭЖХ-МС: вр. уд. 5,46 мин; m/z 325,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆) δ 11,03–9,58 (шир. с, 1H), 8,66–8,62 (м, 1H), 8,15–8,11 (м, 1H), 8,11–8,08 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,04–7,98 (м, 3H), 7,73–7,60 (м, 3H), 7,56–7,52 (ддд, $J = 8,5, 0,8, 0,8$ Гц, 1H), 7,41–7,35 (ддд, $J = 8,0, 7,0, 0,9$ Гц, 1H).</p>
67		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ВЭЖХ-МС: вр. уд. 5,00 мин; m/z 357,7 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆) δ 8,62–8,61 (дд, $J = 1,6, 1,6$ Гц, 1H), 8,29–8,26 (ддд, $J = 7,8, 1,4, 1,4$ Гц, 1H), 8,23–8,19 (ддд, $J = 8,0, 1,8, 1,1$ Гц, 1H), 7,99–7,96 (ддд, $J = 8,1, 0,9, 0,9$ Гц, 1H), 7,85–7,80 (дд, $J = 7,9, 7,9$ Гц, 1H), 7,67–7,63 (ддд, $J = 8,3, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,58–7,55 (м, 1H), 7,41–7,36 (ддд, $J = 7,9, 7,0, 0,8$ Гц, 1H), 2,63–2,60 (с, 3H).</p>
68		<p><i>N</i>- (бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5-бромпиридин-2-сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-В: вр. уд. 3,583 мин; m/z 354/356 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆) δ 11,19–10,23 (шир. с, 1H), 8,81–8,78 (дд, $J = 2,3, 0,7$ Гц, 1H), 8,38–8,34 (дд, $J = 8,4, 2,3$ Гц, 1H), 8,15–8,10 (дд, $J = 8,4, 0,7$ Гц, 1H), 8,06–8,01 (ддд, $J = 8,1, 1,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,69–7,64 (ддд, $J = 8,3, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,59–7,56 (ддд, $J = 8,5, 0,8, 0,8$ Гц, 1H), 7,43–7,38 (ддд, $J = 8,0, 7,0, 0,9$ Гц, 1H).</p>

69		<i>N</i> - (бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-сульфонамид	ВЭЖХ-МС: вр. уд. 6,62 мин; <i>m/z</i> 351,19 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆) δ 8,11–8,06 (м, 2H), 8,04–8,00 (м, 1H), 7,90–7,85 (м, 2H), 7,76–7,68 (м, 2H), 7,66 (ддд, <i>J</i> = 8,3, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,58 (дт, <i>J</i> = 8,5, 0,8 Гц, 1H), 7,53–7,47 (м, 2H), 7,46–7,37 (м, 2H).
70		<i>N</i> - (бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамид	ЖХМС-В: вр. уд. 3,754 мин; <i>m/z</i> 351,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆) δ 8,29–8,26 (м, 1H), 8,03–8,00 (м, 1H), 7,97 (дддд, <i>J</i> = 9,0, 7,8, 1,8, 0,9 Гц, 2H), 7,72–7,63 (м, 4H), 7,58 (дт, <i>J</i> = 8,5, 0,8 Гц, 1H), 7,54–7,48 (м, 2H), 7,46–7,37 (м, 2H)
71		<i>N</i> - (бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-4-циклогексилбензолсульфонамид	ЖХМС-В: вр. уд. 3,999 мин; <i>m/z</i> 357,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i> ₆) δ 8,02–7,98 (м, 1H), 7,93–7,89 (м, 2H), 7,65 (ддд, <i>J</i> = 8,3, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,59–7,55 (м, 1H), 7,47–7,43 (м, 2H), 7,38 (ддд, <i>J</i> = 8,0, 7,0, 0,9 Гц, 1H), 2,66–2,58 (м, 2H), 1,85–1,78 (м, 4H), 1,76–1,69 (м, 1H), 1,50–1,34 (м, 4H), 1,32–1,24 (м, 1H).

Примеры 72–88 (таблица Е):



Метод ЕА

- 5 К раствору 4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-амина (50 мг, 0,305 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 49 мг, 1,22 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли сульфонилхлорид (1 экв., 0,305 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 16 часов. Объем летучих компонентов

уменьшали приблизительно до 1 мл, после чего добавляли ДХМ (3 мл) и воду (3 мл) и перемешивали смесь в течение 10 минут. Смесь пропускали через фазоразделитель, затем загружали органическую фракцию в силикагелевый картридж, модифицированный амином 1 г (Biotage), промывали картридж с использованием MeOH (6 мл), после чего элюировали продукт раствором HCl (1,25 М в метаноле, 6 мл). Смывы HCl упаривали в вакууме с получением желаемого продукта.

Метод EB

К раствору 4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-амина (50 мг, 0,305 ммоль) в ДМФ (3,0 мл) добавляли NaN (60% в минеральном масле, 61 мг, 1,52 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли сульфонилхлорид (1 экв., 0,305 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 16 часов. Полученную смесь загружали на силикагель и очищали с помощью колоночной хроматографии (0–100% петролейный бензин 40–60 °С, затем 0–60% MeOH в EtOAc) с получением желаемого продукта.

15

Метод EC

К раствору 4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-амина (50 мг, 0,305 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли NaN (60% в минеральном масле, 22 мг, 0,914 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли сульфонилхлорид (1 экв., 0,305 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 16 часов. Полученную смесь гасили водой (3 мл), перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре, после чего загружали на силикагель и очищали с помощью колоночной хроматографии (0–100% петролейный бензин 40–60 °С, затем 0–60% MeOH в EtOAc) с получением желаемого продукта.

25

Метод ED

К раствору 4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-амина (100 мг, 0,609 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) добавляли NaN (60% в минеральном масле, 5 или 10 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли сульфонилхлорид (1 экв., 0,609 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 16 часов. Полученную смесь загружали на силикагель и очищали с помощью колоночной хроматографии (0–100% петролейный бензин 40–60 °С, затем 0–60% MeOH в EtOAc) с получением желаемого продукта.

Метод EF

К раствору 4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-амина (100 мг, 0,609 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) добавляли NaN (60% в минеральном масле, 122 мг, 3,05 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли сульфонилхлорид (1 экв., 0,609 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 16 часов. Полученную смесь загружали на силикагель и очищали с помощью колоночной хроматографии (0–100% петролейный бензин 40–60 °С, затем 0–60% MeOH в EtOAc), выделенные твердые вещества обрабатывали ультразвуком в MeOH (1 мл) и собирали с помощью фильтрации с получением желаемого продукта.

10 Метод EG

К раствору 4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-амина (100 мг, 0,609 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) добавляли NaN (60% в минеральном масле, 122 мг, 3,05 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли сульфонилхлорид (1 экв., 0,609 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре.

15 Объем летучих компонентов уменьшали приблизительно до 1 мл, после чего осторожно добавляли ДХМ (3 мл) и воду (3 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Смесь пропускали через фазоразделитель, затем загружали органическую фракцию в силикагелевый картридж, модифицированный амином 1 г (Biotage), промывали картридж с использованием MeOH (6 мл), после чего элюировали продукт раствором HCl (2 M, 1:1 метанол:1,4-диоксан, 6 мл). Затем смывы HCl упаривали *в вакууме* с получением желаемого продукта.

Метод EH

Суспензию 4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-амина (48 мг, 0,29 ммоль) и NaN (60% в минеральном масле, 0,117 мг, 2,93 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, после чего охлаждали до -78 °С. К этой охлажденной смеси добавляли сульфонилхлорид (1,5 экв., 0,439 ммоль) и перемешивали смесь при -78 °С в течение 1 часа, после чего нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь загружали на силикагель и очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage Isolera, картридж SiO₂ 24 г, 0–100% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С, затем 0–40% MeOH в EtOAc) с получением твердого вещества, которое суспендировали в диэтиловом эфире (25 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут. Твердое вещество собирали с помощью фильтрации и сушили на воздухе с получением желаемого продукта.

Метод ЕІ

Смесь 4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-амина (0,035 г, 0,21 ммоль) и сульфонилхлорида (1,05 экв., 0,22 ммоль) в пиридине (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, разводили 5% водным раствором HCl (1 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение минимум 30 минут. Экстрагирование с использованием ДХМ (2 × 1 мл) и очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °C) обеспечивали получение желаемого продукта.

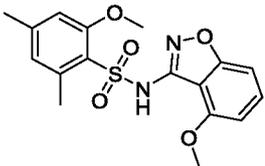
10

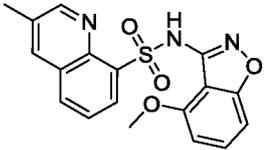
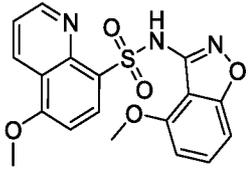
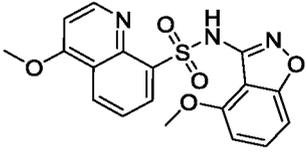
Метод ЕІ

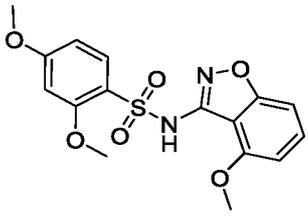
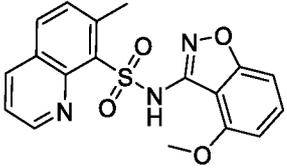
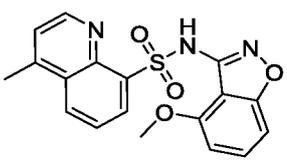
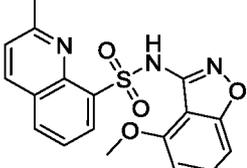
К раствору 4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-амина (1 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли LiHMDS (1М в ТГФ, 1,5 экв.). После 10 минут перемешивания добавляли сульфонилхлорид (1,5 экв.), и реакционную смесь оставляли перемешиваться на 17 часов на открытом воздухе. ТГФ удаляли в вакууме, после чего добавляли ДХМ (3 мл) и воду (3 мл) и перемешивали в течение 10 минут. После разделения слоев органическую фракцию загружали в силикагелевый картридж, модифицированный амином 1 г (Biotage). Картридж промывали с использованием MeOH (6 мл), после чего десорбировали с использованием 1,25 М HCl в MeOH (6 мл). Затем смывы HCl упаривали в вакууме с получением желаемого продукта.

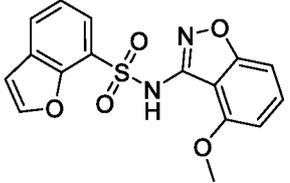
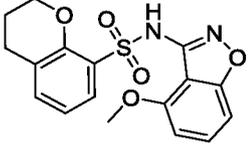
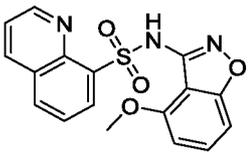
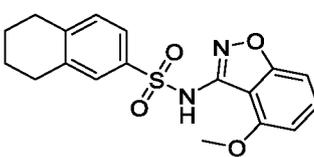
20

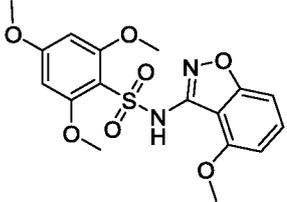
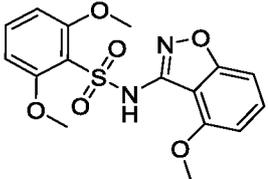
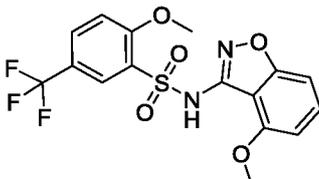
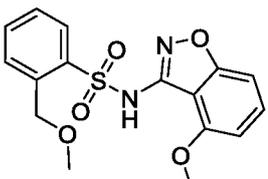
Таблица Е

	Структура и выход (если применимо)	Название	Аналитические данные	Метод
72	 <p>15 мг, 13%</p>	2-метокси- <i>N</i> -(4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-4,6-диметилбензолсульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,474 мин, m/z 363,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,51–9,42 (с, 1H), 7,61–7,51 (т, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,19–7,10 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 6,90–6,87 (с, 1H), 6,87–6,82 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,80–6,74 (с, 1H), 3,99–3,93 (с, 3H), 3,84–3,78 (с, 3H), 2,58–2,54 (с, 3H), 2,31–2,25 (с, 3H).	Метод ЕА

73	 <p>10 мг, 8%</p>	<p><i>N</i>-(4-метокси бензо[<i>d</i>]изоксазо л-3-ил)-3-метил хинолин-8- сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-А: вр. уд. 6,469 мин, $m/z = 370,1 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) $\delta = 8,94$ (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,37 (дд, $J=7,3, 1,3$ Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,25 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,76 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,52 (с, 3H).</p>	<p>Метод ЕВ</p>
74	 <p>35 мг, 29%</p>	<p>5-метокси-<i>N</i>-(4- метоксибензо[<i>d</i>] изоксазол-3- ил)хинолин-8- сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-А: вр. уд. 6,461 мин, $m/z 386,1 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) $\delta = 9,08$ (дд, $J=4,3, 1,7$ Гц, 1H), 8,62 (дд, $J=8,5, 1,7$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=8,5$ Гц, 4,3, 1H), 7,49 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,94 (с, 3H)</p>	<p>Метод ЕС</p>
75	 <p>29 мг, 24%</p>	<p>4-метокси-<i>N</i>-(4- метоксибензо[<i>d</i>] изоксазол-3- ил)хинолин-8- сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-А: вр. уд. 6,253 мин, $m/z 386,1 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) $\delta = 8,93$ (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,52–8,37 (м, 2H), 7,75 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,93 (с, 3H)</p>	<p>Метод ЕС</p>

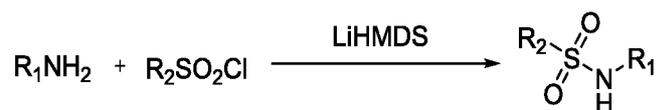
76	 <p>2,4-диметокси- N-(4-метоксибензо [d]изоксазол-3-ил)бензолсульфо намид</p> <p>59 мг, 26%</p>	<p>ЖХМС-А: вр. уд. 6,188 мин, $m/z = 365,1 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) $\delta = 9,76$ (с, 1H), 7,80–7,73 (м, 1H), 7,55 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,73–6,62 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,79 (с, 3H)</p>	<p>Метод ED Используй зовали 10 экв. NaH</p>
77	 <p>N-(4-метокси бензо[d]изоксазо л-3-ил)-7- метилхинолин-8- сульфонамид</p> <p>68 мг, 30%</p>	<p>ЖХМС-А: вр. уд. 6,419 мин, $m/z = 370,2 [M+H]^+$</p>	<p>Метод EF</p>
78	 <p>N-(4-метокси бензо[d]изоксазо л-3-ил)-6- метилхинолин-8- сульфонамид</p> <p>4 мг, 2%</p>	<p>ЖХМС-А: вр. уд. 6,332 мин, $m/z = 370,1 [M+H]^+$</p>	<p>Метод ED Используй зовали 5 экв. NaH</p>
79	 <p>N-(4-метокси бензо[d]изоксазо л-3-ил)-4- метилхинолин-8- сульфонамид</p> <p>15 мг, 7%</p>	<p>ЖХМС-А: вр. уд. 6,325 мин, $m/z = 370,1 [M+H]^+$</p>	<p>Метод ED Используй зовали 5 экв. NaH</p>
80	 <p>N-(4-метокси бензо[d]изоксазо л-3-ил)-2- метилхинолин-8- сульфонамид</p> <p>50 мг, 22%</p>	<p>ЖХМС-А: вр. уд. 6,349 мин, $m/z = 370,1 [M+H]^+$</p>	<p>Метод ED Используй зовали 5 экв. NaH</p>

81	 <p>38 мг, 18%</p>	<p><i>N</i>-(4-метокси бензо[<i>d</i>]изоксазо л-3- ил)бензофуран- 7-сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-А: вр. уд. 6,225 мин, $m/z = 345,1 [M+H]^+$</p>	<p>Метод EG</p>
82	 <p>44 мг, 20%</p>	<p><i>N</i>-(4-метокси бензо[<i>d</i>]изоксазо л-3-ил)хроман-8- сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-А: вр. уд. 6,282 мин, $m/z = 361,1 [M+H]^+$</p>	<p>Метод EG</p>
83	 <p>10 мг, 9%</p>	<p><i>N</i>-(4-метокси бензо[<i>d</i>]изоксазо л-3-ил)хинолин- 8-сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-А: вр. уд. 6,198 мин; $m/z = 356,2 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) $\delta = 9,08$ (дд, $J=4,3$, 1,7 Гц, 1H), 8,57 (дд, $J=8,4$, 1,6 Гц, 1H), 8,46 (дд, $J=7,4$, 1,4 Гц, 1H), 8,36 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,81 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,73 (дд, $J=8,3$, 4,3 Гц, 1H), 7,50 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H)</p>	<p>Метод EH</p>
84	 <p>9 мг, 12%</p>	<p><i>N</i>-(4-метокси бензо[<i>d</i>]изоксазо л-3-ил)-5,6,7,8- тетрагидронафта лин-2- сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-А: вр. уд. 6,955 мин; $m/z = 359,1 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>₆) δ 7,81– 7,76 (м, 2H), 7,55–7,49 (м, 1H), 7,23 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J =$ 8,0 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 1,81– 1,77 (м, 4H). NB: растворитель скрывает алифатический 2xCH₂</p>	<p>Метод EI</p>

85		2,4,6- триметокси- <i>N</i> - (4-метокси бензо[<i>d</i>]изоксазо л-3-ил)бензол сульфонамид	ЖХМС-А: вр. уд. 6,095 мин; m/z 395,1 [M+H] ⁺	Метод ЕJ
86		2,6-диметокси- <i>N</i> -(4-метокси бензо[<i>d</i>]изоксазо л-3- ил)бензолсульфо намид	ЖХМС-А: вр. уд. 5,991 мин; m/z 365,1 [M+H] ⁺	Метод ЕJ
87		2-метокси- <i>N</i> -(4- метоксибензо[<i>d</i>] изоксазол-3-ил)- 5- (трифторметил)б ензолсульфонам ид	ЖХМС-В: вр. уд. 3,379 мин; m/z 403,0 [M+H] ⁺	Метод ЕJ
88		<i>N</i> -(4-метокси бензо[<i>d</i>]изоксазо л-3-ил)-2- (метокси метил)бензолсул ьфонамид	ЖХМС-В: вр. уд. 3,344 мин; m/z 349,1 [M+H] ⁺	Метод ЕJ

Примеры 89–147 (таблица F)

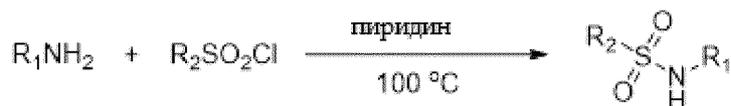
Метод EJ



- 5 К раствору амина (0,5 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (10 мл) при -78 °С в атмосфере N₂ по каплям добавляли LiHMDS (1 М раствор в ТГФ, 3 экв.) и перемешивали смесь при -78 °С в течение 30 мин. Затем добавляли по каплям раствор сульфонила хлорида (1,5 экв.) в безводном ТГФ (2,0 мл), оставляли смесь нагреться до к. т. и перемешивали в течение

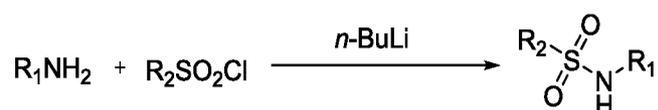
ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии или преп. ТСХ с получением указанного в заголовке соединения. Вариации вышеуказанных условий отмечены в таблице F.

Метод FB



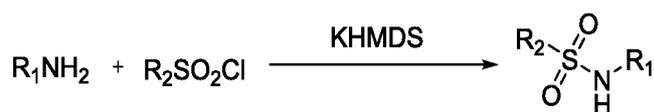
К раствор амина (0,3 ммоль, 1,0 экв.) в пиридине (5 мл) в атмосфере N₂ добавляли сульфонилхлорид (2,0 экв.) и нагревали смесь при 100 °C в течение ночи. Реакцию гасили с использованием 1 М водн. раствора HCl, после чего добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии или преп. ТСХ с получением указанного в заголовке соединения. Вариации вышеуказанных условий отмечены в таблице F.

Метод FC



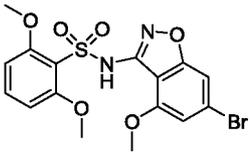
К раствору амина (0,5 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (10 мл) при -20 °C в атмосфере N₂ по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексанах, 1,5 экв.) и перемешивали смесь при -20 °C в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям раствор сульфонилхлорида (1,5 экв.) в безводном ТГФ (2,0 мл), оставляли смесь нагреться до к. т. и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения.

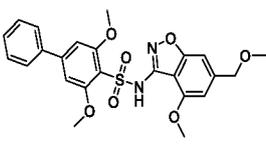
Метод FD

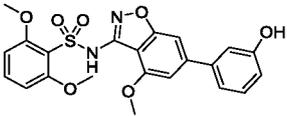
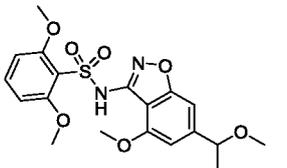


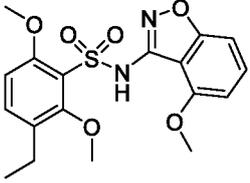
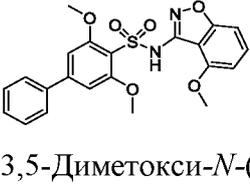
К раствору амина (0,5 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (10 мл) при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ в атмосфере N_2 по каплям добавляли KHMDS (1 М раствор в ТГФ, эквиваленты указаны в таблице F) и перемешивали смесь при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ или $0\text{ }^\circ\text{C}$ в течение периода от 30 мин до 1 ч (указано в таблице F). Затем добавляли по каплям раствор сульфонилхлорида (эквиваленты указаны в таблице F) в безводном ТГФ (2,0 мл), оставляли смесь нагреться до к. т. и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии или преп. ТСХ с получением указанного в заголовке соединения.

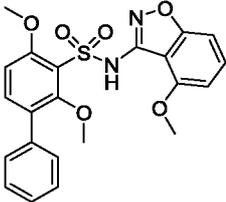
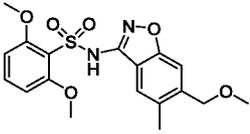
Таблица F

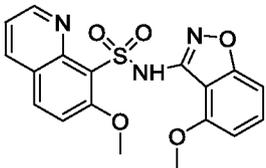
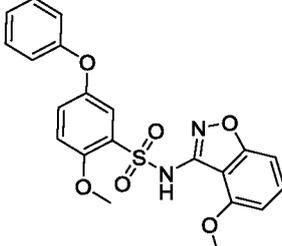
	Название и структура	Аналитические данные	Промежуточные соединения (если применимо)	Метод	Примечания
89	 <i>N</i> -(6-Бром-4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид	ЖХМС-С: вр. уд. 2,18 мин, m/z 442,9 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,80 (с, 1H), 7,54–7,48 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,78 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,76 (с, 6H).	2,6-Диметоксибензолсульфонилхлорид П111 6-Бром-4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I22	ФА	Использовал и 4 экв. LiHMDS Преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 100/1)

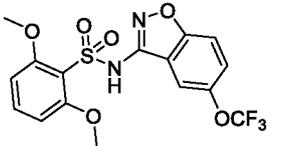
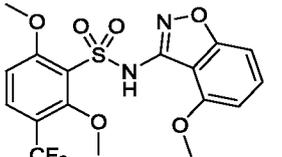
90	 <p><i>N</i>-(4-Метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-С: вр. уд. 1,97 мин, m/z 304,9 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,61–7,54 (м, 3H), 7,43 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H).</p>		<p>ФА</p> <p>Перед добавлением сульфонила хлорида перемешивал и в течение 2 ч.</p> <p>Преп. ТСХ (ДХМ/МеОН = 100/1)</p>
91	 <p>3,5-Диметокси-<i>N</i>-(4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-С: вр. уд. 2,33 мин, m/z 485,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,26 (с, 1H), 7,52 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 7,46–7,42 (м, 3H), 6,98 (с, 1H), 6,73 (с, 2H), 6,65 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,94 (с, 6H), 3,41 (с, 3H).</p>	<p>3,5-Диметокси-[1,1'-бифенил]-4-сульфонилхлорид П16</p> <p>4-Метокси-6-(метоксиметил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I9</p>	<p>ФА</p> <p>Использовал и 5 экв. LiHMDS, перед добавлением сульфонила хлорида перемешивал и в течение 2 ч.</p> <p>Колоночная хроматография (петр. эфир/EtOAc = 2/1)</p>

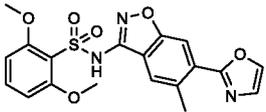
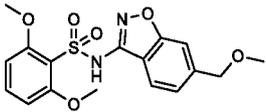
92	 <p><i>N</i>-(6-(3-Гидроксифенил)-4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-С: вр. уд. 2,19 мин, m/z 457,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 9,64 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 7,53 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,30 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,85–6,78 (м, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,79 (с, 6H).</p>	<p>2,6-Диметоксибензолсульфонилхлорид I111 3-(3-Амино-4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-6-ил)фенол I19</p>	<p>Использовал и 8 экв. LiHMDS, перед добавлением сульфонила хлорида перемешивал и в течение 1 ч. Преп. ТСХ (ДХМ/МеОН = 30/1)</p>
93	 <p>2,6-Диметокси-<i>N</i>-(4-метокси-6-(1-метоксиэтил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-С: вр. уд. 1,94 мин, m/z 423,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 9,56 (с, 1H), 7,51 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,80 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,78 (с, 1H), 4,45 (к, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,78 (с, 6H), 3,17 (с, 3H), 1,37 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H).</p>	<p>2,6-Диметоксибензолсульфонилхлорид I111 4-Метокси-6-(1-метоксиэтил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I15</p>	<p>Перед добавлением сульфонила хлорида перемешивал и в течение 2 ч. Преп. ТСХ (ДХМ/МеОН = 75/1)</p>

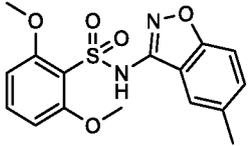
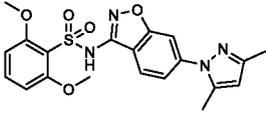
94	 <p>3-Этил-2,6-диметокси-N-(4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-С: вр. уд. 2,31 мин, m/z 393,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 9,57 (с, 1H), 7,57 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 2,60 (к, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,15 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).</p>	<p>3-Этил-2,6-диметоксибензолсульфонилхлорид I106</p>	<p>ФА</p> <p>Перед добавлением сульфонила хлорида перемешивал и в течение 3 ч.</p> <p>Преп. ТСХ (ДХМ/МеОН = 75/1)</p>
95	 <p>3,5-Диметокси-N-(4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-С: вр. уд. 2,34 мин, m/z 441,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 9,60 (с, 1H), 7,79 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 7,58–7,44 (м, 4H), 7,17 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,99 (с, 2H), 6,87 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,88 (с, 6H).</p>	<p>3,5-Диметокси-[1,1'-бифенил]-4-сульфонилхлорид I116</p>	<p>ФА</p> <p>Использовал и 3,3 экв. LiHMDS, перед добавлением 1,8 экв. сульфонила хлорида перемешивал и при -70 °C в течение 3 ч.</p> <p>Очистка: осаждали из ДХМ с использованием петр. эфира</p>

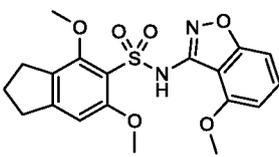
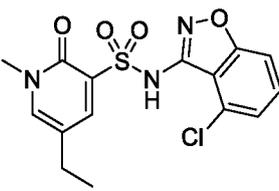
96	 <p>2,4-Диметокси-<i>N</i>-(4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-С: вр. уд. 2,42 мин, m/z 441,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 9,84 (с, 1H), 7,59–7,54 (м, 2H), 7,48–7,42 (м, 4H), 7,39–7,35 (м, 1H), 7,18 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,34 (с, 3H).</p>	<p>2,4-Диметокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонилхлорид П114</p>	<p>Использовал и 2 экв. LiHMDS и перед добавлением сульфонилхлорида перемешивал и в течение 3 ч. Преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 50/1)</p>
97	 <p>2,6-Диметокси-<i>N</i>-(6-(метоксиметил)-5-метилбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,38 мин, m/z 393,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,3 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,48–7,45 (м, 2H), 6,75–6,73 (м, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,73 (с, 6H), 3,35 (с, 3H), 2,31 (с, 3H).</p>	<p>2,6-Диметоксибензолсульфонилхлорид П111 6-(Метоксиметил)-5-метилбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I4</p>	<p>Использовал и 2 экв. LiHMDS, перед добавлением 3 экв. сульфонилхлорида перемешивал и в течение 2,5 ч. Очищали с помощью преп. ВЭЖХ</p>

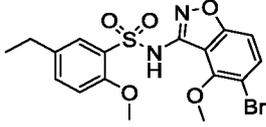
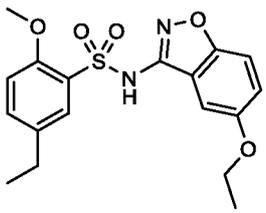
98	 <p>7-Метокси-<i>N</i>-(4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)хинолин-8-сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 1,79 мин, m/z 385,8 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 10,6 (с, 1H), 8,98 (дд, $J = 4,4$, 1,6 Гц, 1H), 8,46 (дд, $J = 8,0$, 1,6 Гц, 1H), 8,31 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J = 8,0$, 4,0 Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,99 (с, 3H).</p>	7-Метокси хинолин-8-сульфонилхлорид П107	ФА	<p>При -60 °С добавляли LiHMDS и перед добавлением сульфонилхлорида перемешивал и при 0 °С в течение 1 ч.</p> <p>Преп. ТСХ (ДХМ/МеОН = 20/1)</p>
99	 <p>2-Метокси-<i>N</i>-(4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-5-ил)-5-феноксibenзолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,91 мин, m/z 427,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 7,79 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,56 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,15–6,99 (м, 7H), 6,82 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,76 (с, 3H).</p>	2-Метокси-5-феноксibenзолсульфонилхлорид П100	ФА	<p>Использовал и 1,1 экв. LiHMDS и 1,05 экв. сульфонилхлорида.</p> <p>Продукт не очищали</p>

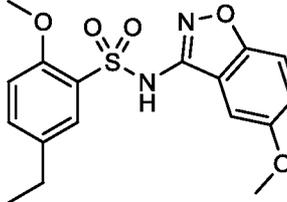
100	 <p>2,6-Диметокси-N-(5-(трифторметокси)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,61 мин, <i>m/z</i> 419,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,01 (д, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 7,59–7,42 (м, 3H), 6,71 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 3,82 (с, 6H).</p>	<p>2,6-Диметоксибензолсульфонилхлорид П111</p> <p>5-(Трифторметокси)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I63</p>	<p>При -60 °С добавляли LiHMDS и перед добавлением сульфонила орида перемешивал и при 0 °С в течение 1 ч. Преп. ТСХ (петр. эфир/ЕtOAc = 5/1)</p>
101	 <p>2,6-Диметокси-N-(4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-3-(трифторметил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,64 мин, <i>m/z</i> 433,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 10,5 (с, 1H), 7,92 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,59 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,20–7,14 (м, 2H), 6,85 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 3,87 (с, 6H), 3,85 (с, 3H).</p>	<p>2,6-Диметокси-3-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид П102</p>	<p>Добавляли 2 экв. LiHMDS при 0 °С. Преп. ТСХ (петр. эфир/ЕtOAc = 1/1)</p>

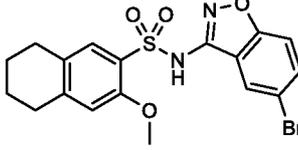
102	 <p>2,6-Диметокси-<i>N</i>-(5-метил-6-(оксазол-2-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,42 мин, m/z 415,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,5 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,07 (т, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,50–7,30 (м, 2H), 6,76 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 3,75 (с, 6H), 2,70 (с, 3H).</p>	<p>2,6-Диметоксибензолсульфонилхлорид I111 5-Метил-6-(оксазол-2-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I65</p>	FA	<p>Использовал и 1,5 экв. LiHMDS Преп. ТСХ (петр. эфир/EtOAc = 1/2)</p>
103	 <p>2,6-Диметокси-<i>N</i>-(6-(метоксиметил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,22 мин, m/z 378,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,4 (с, 1H), 8,04 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,50–7,45 (м, 2H), 7,31 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,73 (с, 6H), 3,32 (с, 3H).</p>	<p>2,6-Диметоксибензолсульфонилхлорид I111 6-(Метоксиметил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I62</p>	FA	<p>При -78 °C добавляли LiHMDS и перед добавлением сульфонила хлорида перемешивал и при 0 °C в течение 30 мин. Преп. ТСХ (петр. эфир/EtOAc = 2/1)</p>

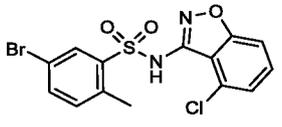
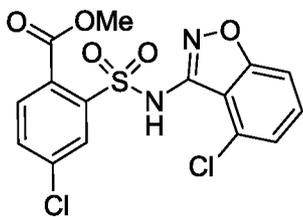
104	 <p>2,6-Диметокси-<i>N</i>-(5-метилбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,40 мин, m/z 348,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,3 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,49–7,44 (м, 3H), 6,75 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 3,74 (с, 6H), 2,40 (с, 3H).</p>	<p>2,6-Диметоксибензолсульфонилхлорид П111 5-Метилбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I60</p>	<p>При -60 °C добавляли LiHMDS и перед добавлением сульфонила орида перемешивал и при 0 °C в течение 1 ч. Преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 20/1)</p>
105	 <p><i>N</i>-(6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,44 мин, m/z 429,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,5 (с, 1H), 8,16 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J = 8,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,13 (с, 1H), 3,75 (с, 6H), 2,36 (с, 3H), 2,19 (с, 3H).</p>	<p>2,6-Диметоксибензолсульфонилхлорид П111 6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I59</p>	<p>FC</p>

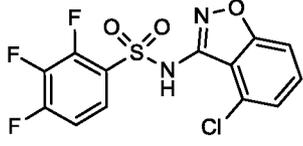
106	 <p>4,6-Диметокси-<i>N</i>-(4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2,3-дигидро-1<i>H</i>-инден-5-сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,58 мин, <i>m/z</i> 405,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 9,40 (с, 1H), 7,58 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,16 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,86–6,84 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 2,88–2,84 (м, 4H), 2,02–1,99 (м, 2H).</p>	<p>4,6-Диметокси-2,3-дигидро-1<i>H</i>-инден-5-сульфонилхлорид I98</p>	<p>Добавляли 1,33 экв. LiHMDS при -78 °C и перед добавлением 0,67 экв. сульфонилхлорида перемешивал и при 0 °C в течение 1 ч. Колоночная хроматография (петр. эфир/ЕtOAc = 1/1)</p>
107	 <p><i>N</i>-(4-Хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5-этил-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,34 мин, <i>m/z</i> 368,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 10,5 (с, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,70–7,62 (м, 2H), 7,45 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,46 (к, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 1,13 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).</p>	<p>5-Этил-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-сульфонилхлорид I94</p>	<p>Добавляли 2,1 экв. LiHMDS при -78 °C и перед добавлением 2 экв. сульфонилхлорида перемешивал и при 0 °C в течение 1 ч. Колоночная хроматография (ДХМ/MeOH = 50/1)</p>

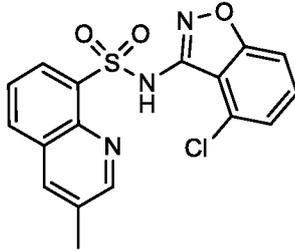
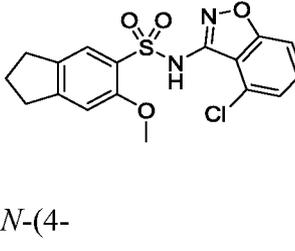
108	 <p><i>N</i>-(5-Бром-4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,82 мин, <i>m/z</i> 441,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 10,8 (с, 1H), 7,86 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,62 (д, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 7,50–7,43 (м, 2H), 7,17 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 2,64 (к, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 1,17 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H).</p>	<p>5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид П112</p> <p>5-Бром-4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I48</p>	<p>FD</p> <p>Добавляли 2 экв. KHMDS, перед добавлением 2 экв. сульфонилхлорида перемешивал и при 0 °С в течение 1 ч. Колоночная хроматография (петр. эфир/EtOAc = от 50/1 до 3/1)</p>
109	 <p><i>N</i>-(5-Этоксibenzo[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,78 мин, <i>m/z</i> 377,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,5 (с, 1H), 7,69 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,50–7,44 (м, 3H), 7,20 (дд, <i>J</i> = 9,8, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,06 (к, <i>J</i> = 7,4 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,63 (к, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 1,38 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H), 1,16 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H).</p>	<p>5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид П112</p> <p>5-Этоксibenzo[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I57</p>	<p>FB</p> <p>Колоночная хроматография (петр. эфир/EtOAc = от 4/1 до 3/1)</p>

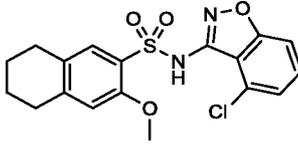
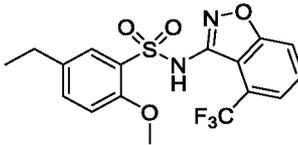
110	 <p>5-Этил-2-метокси-<i>N</i>-(4-(метоксиметил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,66 мин, m/z 377,1 [$M+H$]⁺;</p>	<p>5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид I112</p> <p>4-(Метоксиметил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I51</p>	FB	Преп. ТСХ (петр. эфир/EtOAc = 2/1)
111	 <p>5-Этил-2-метокси-<i>N</i>-(5-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,65 мин, m/z 363,1 [$M+H$]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,5 (с, 1H), 7,69 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,52–7,44 (м, 3H), 7,23 (дд, $J = 9,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 2,63 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,16 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).</p>	<p>5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид I112</p> <p>5-Метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I54</p>	FB	Преп. ТСХ

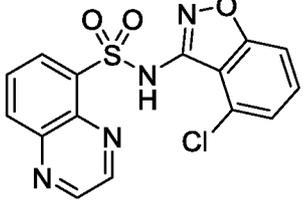
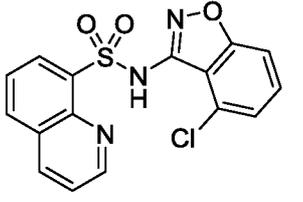
112	 <p><i>N</i>-(4-Этоксibenзо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-Е: вр. уд. 5,57 мин m/z 376,7 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 9,68 (с, 1H), 7,67 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,56–7,45 (м, 2H), 7,16–7,08 (м, 2H), 6,83 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,19 (к, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,64 (к, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 1,31 (т, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H), 1,17 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H).</p>	<p>5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид П112</p> <p>4-Этоксibenзо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I53</p>	<p>Добавляли 1,5 экв. LiHMDS при -78 °C и перед добавлением 1,5 экв. сульфонилахлорида перемешивал и при 0 °C в течение 1 ч. Колоночная хроматография (петр. эфир/EtOAc = 3/1)</p>
113	 <p><i>N</i>-(5-Бромбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-3-метокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-Д: вр. уд. 3,07 мин, m/z 437,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,6 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,78 (дд, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,62–7,56 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 2,73–2,69 (м, 4H), 1,71 (м, 4H).</p>	<p>3-Метокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-сульфонилхлорид П109</p> <p>5-Бромбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I40</p>	<p>Добавляли 2 экв. LiHMDS при -78 °C и перед добавлением 2 экв. сульфонилахлорида перемешивал и при 0 °C в течение 1 ч. Колоночная хроматография (ДХМ/MeOH = от 200/1 до 100/1)</p>

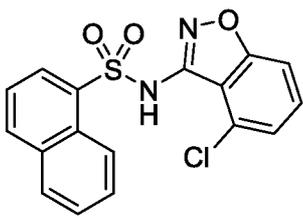
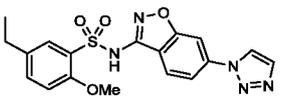
114	 <p>5-Бром-N-(4-хлорбензо[d]изоксазол-3-ил)-2-метилбензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,82 мин, m/z 401,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 8,02 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,73–7,76 (м, 3H), 7,43–7,35 (м, 2H), 2,49 (с, 3H).</p>		<p>Добавляли 1 экв. LiHMDS при -78 °C и перед добавлением 0,67 экв. сульфонилхлорида перемешивал и при 0 °C в течение 1 ч. Колоночная хроматография (петр. эфир/EtOAc = 6/1)</p> <p>ФА</p>
115	 <p>Метил 4-хлор-2-(N-(4-хлорбензо[d]изоксазол-3-ил)сульфамойл)бензоат</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,78 мин, m/z 401,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 8,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,74–7,65 (м, 3H), 7,48 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H).</p>		<p>Добавляли 0,67 экв. KHMDS, перед добавлением 0,67 экв. сульфонилхлорида перемешивал и при 0 °C в течение 1 ч. Колоночная хроматография (петр. эфир/EtOAc = 1/1)</p> <p>FD</p>

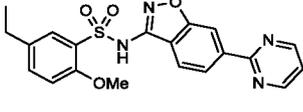
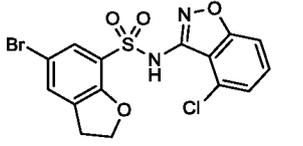
116	 <p>5-Этил-2-метокси-<i>N</i>-(4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,56 мин, m/z 363,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 9,96 (с, 1H), 7,66 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,48–7,46 (м, 1H), 7,12–7,11 (м, 2H), 6,84 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 2,64 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,17 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).</p>	5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид II12	<p>Добавляли 2 экв. LiHMDS при -78 °С и перед добавлением 2 экв. сульфонилхлорида перемешивал и при 0 °С в течение 1 ч. Колоночная хроматография (ДХМ/MeOH = 30/1)</p> <p>ФА</p>
117	 <p><i>N</i>-(4-Хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2,3,4-трифторбензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,59 мин, m/z 363,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 7,74–7,69 (м, 1H), 7,54–7,40 (м, 3H), 7,31 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H).</p>		<p>Добавляли 1 экв. LiHMDS при -78 °С и перед добавлением 1 экв. сульфонилхлорида перемешивал и при 0 °С в течение 1 ч. Колоночная хроматография (ДХМ/MeOH = от 100/1 до 30/1)</p> <p>ФА</p>

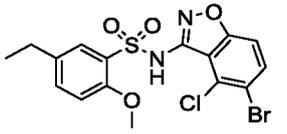
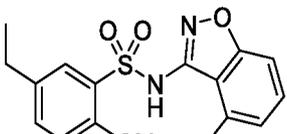
118	 <p><i>N</i>-(4-Хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-3-метилхинолин-8-сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,62 мин, m/z 374,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 8,81 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,34–8,25 (м, 3H), 7,76–7,61 (м, 3H), 7,43 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 2,50 (с, 3H).</p>		<p>Добавляли 1,5 экв. LiHMDS при -78 °C и перед добавлением 1,5 экв. сульфонилхлорида перемешивал и при 0 °C в течение 1 ч. Колоночная хроматография (ДХМ/MeOH = 20/1)</p>
119	 <p><i>N</i>-(4-Хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-6-метокси-2,3-дигидро-1<i>H</i>-инден-5-сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,69 мин, m/z 379,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 10,4 (с, 1H), 7,75–7,63 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,47 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 2,93 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,84 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,07–2,00 (м, 2H).</p>	<p>6-Метокси-2,3-дигидро-1<i>H</i>-инден-5-сульфонилхлорид П108</p>	<p>Добавляли 0,67 экв. KNMDS, перед добавлением 0,67 экв. сульфонилхлорида перемешивал и при 0 °C в течение 1 ч. Колоночная хроматография (петр. эфир/EtOAc = 1/1)</p>

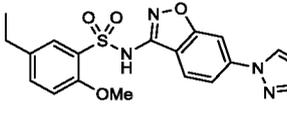
120	 <p><i>N</i>-(4-Хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-3-метокси-5,6,7,8-тетрагидрофталин-2-сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,86 мин, m/z 393,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 10,4 (с, 1H), 7,73–7,64 (м, 2H), 7,48 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,78 (м, 2H), 2,67 (м, 2H), 1,72 (м, 4H).</p>	<p>3-Метокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-сульфонилхлорид I109</p>	<p>ФА</p> <p>Добавляли 1 экв. LiHMDS при -78 °С и перед добавлением 1 экв. сульфонилхлорида перемешивали и при 0 °С в течение 1 ч. Колоночная хроматография (петр. эфир/ЕtOAc = от 50/1 до 2/1)</p>
121	 <p>5-Этил-2-метокси-<i>N</i>-(4-(трифторметил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,74 мин, m/z 401,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 10,3 (с, 1H), 8,14 (т, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,91–7,88 (м, 2H), 7,55 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J = 8,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,63 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,17 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).</p>	<p>5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид I112</p> <p>4-(Трифторметил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I42</p>	<p>ФА</p> <p>Добавляли 2 экв. LiHMDS при -78 °С и перед добавлением 2 экв. сульфонилхлорида перемешивали и при 0 °С в течение 1 ч. Колоночная хроматография (ДХМ/MeOH = 20/1)</p>

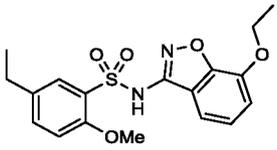
122	 <p><i>N</i>-(4-Хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)хиноксалин-5-сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,30 мин, m/z 361,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,0 (с, 1H), 9,09 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 9,08 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 8,47–8,43 (м, 2H), 8,05 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,72–7,62 (м, 2H), 7,42 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H).</p>		<p>Использовал и 2 экв. LiHMDS Очистка: растворяли в 2 М водн. растворе NaOH, промывали EtOAc, а затем подкисляли до pH 2 и экстрагировали с использованием ДХМ</p> <p>ФА</p>
123	 <p><i>N</i>-(4-Хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)хинолин-8-сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,41 мин, m/z 360,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 8,93 (дд, $J = 4,3, 1,8$ Гц, 1H), 8,58 (дд, $J = 8,4, 1,8$ Гц, 1H), 8,40–8,35 (м, 2H), 7,79 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,73–7,60 (м, 3H), 7,41 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H).</p>		<p>Использовал и 2 экв. LiHMDS Очистка: растворяли в 2 М водн. растворе NaOH, промывали EtOAc, затем подкисляли до pH 2 и экстрагировали с использованием ДХМ</p> <p>ФА</p>

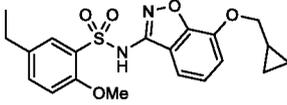
124	 <p><i>N</i>-(4-Хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)нафталин-1-сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,60 мин, m/z 359,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,73 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 8,31–8,24 (м, 2H), 8,14 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,74–7,63 (м, 5H), 7,46 (д, J = 7,2 Гц, 1H).</p>		ФА	<p>Использовал и 2 экв. LiHMDS Колоночная хроматография (петр. эфир/EtOAc = от 50/1 до 2/1)</p>
125	 <p><i>N</i>-(6-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,48 мин, m/z 400,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,9 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,26–8,23 (м, 2H), 8,04–8,01 (м, 2H), 7,73 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,65 (к, J = 8,0 Гц, 2H), 1,23 (т, J = 8,0 Гц, 3H).</p>	<p>5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид I112 6-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I36</p>	FB	<p>Колоночная хроматография (ДХМ/MeOH = от 100/0 до 50/1)</p>

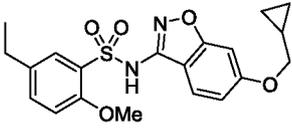
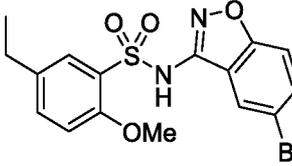
126	 <p>5-Этил-2-метокси-<i>N</i>-(6-(пиримидин-2-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,65 мин, m/z 411,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,8 (с, 1H), 8,98 (д, $J = 4,8$ Гц, 2H), 8,43 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,20 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,48 (дд, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,65 (к, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,17 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).</p>	<p>5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид I12</p> <p>6-(Пиримидин-2-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I39</p>	FB	<p>Преп. ТСХ (ДХМ/МеОН = 50/1)</p>
127	 <p>5-Бром-<i>N</i>-(4-хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-сульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,66 мин, m/z 428,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,2 (с, 1H), 7,75–7,65 (м, 3H), 7,58 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,57 (т, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3,26 (т, $J = 8,8$ Гц, 2H).</p>	<p>5-Бром-2,3-дигидробензофуран-7-сульфонилхлорид I95</p>	FA	<p>При -78 °C добавляли LiHMDS и перед добавлением сульфонилхлорида перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Колоночная хроматография (петр. эфир/EtOAc = 5/1)</p>

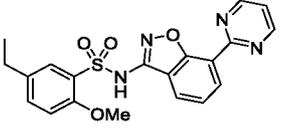
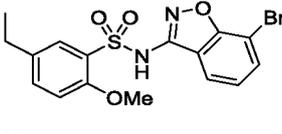
128	 <p><i>N</i>-(5-Бром-4-хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-Е: вр. уд. 5,81 мин, <i>m/z</i> 444,7 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 10,7 (с, 1H), 8,02 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,74 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,60 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,50–7,48 (м, 1H), 7,16 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,63 (к, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 1,17 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H).</p>	<p>5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид I112</p> <p>5-Бром-4-хлорбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I44</p>	<p>FD</p> <p>Добавляли 1 экв. KNMDS, перемешивал и при -78 °C в течение 30 мин, после чего добавляли 2 экв. сульфонилхлорида. Колоночная хроматография (петр. эфир/EtOAc = от 50/1 до 2/1)</p>
129	 <p><i>N</i>-(4-Бромбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,69 мин, <i>m/z</i> 410,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 10,4 (с, 1H), 7,78 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,65–7,56 (м, 3H), 7,49 (дд, <i>J</i> = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,15 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,60 (к, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 1,16 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H).</p>	<p>5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид I112</p> <p>4-Бромбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I41</p>	<p>ФА</p> <p>Использовал и 1,5 экв. LiHMDS Колоночная хроматография (петр. эфир/EtOAc = от 2/1 до 1/1)</p>

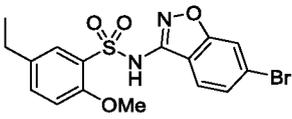
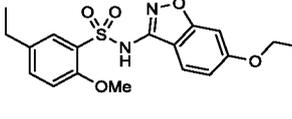
130	 <p><i>N</i>-(6-(2<i>H</i>-1,2,3-Триазол-2-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,77 мин, m/z 400,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,9 (с, 1H), 8,24–8,17 (м, 3H), 8,12–8,10 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,48 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,65 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,17 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).</p>	<p>5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид П12</p> <p>6-(2<i>H</i>-1,2,3-Триазол-2-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I72</p>	FB	<p>Использовал и 3 экв. сульфонилахлорида.</p> <p>Преп. ТСХ (ДХМ/МеОН = 50/1)</p>
131	 <p><i>N</i>-(6-(1<i>H</i>-Пиразол-1-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,61 мин, m/z 399,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,8 (с, 1H), 8,66 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,97 (дд, $J = 8,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,48 (дд, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,65 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,18 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).</p>	<p>5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид П12</p> <p>6-(1<i>H</i>-Пиразол-1-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I70</p>	FB	<p>Использовал и 3 экв. сульфонилахлорида.</p> <p>Колоночная хроматография (ДХМ/МеОН = 50/1)</p>

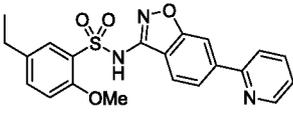
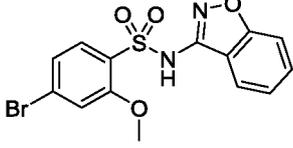
132	 <p><i>N</i>-(7-Этоксibenзо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,67 мин, m/z 377,1 [$M+H$]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,6 (с, 1H), 7,69 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J = 8,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,21 (к, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,62 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,36 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,16 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).</p>	<p>5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид П12</p> <p>7-Этоксibenзо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I26</p>	<p>FB</p>	<p>Колоночная хроматография (петр. эфир/EtOAc = 5/1)</p>
-----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------	----------------------------------------------------------

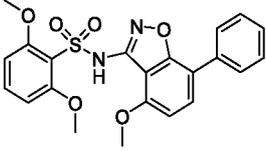
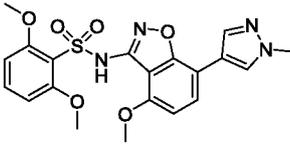
133	 <p><i>N</i>-(7-(3-этил-2-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-5-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,87 мин, m/z 403,1 [$M+H$]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,6 (с, 1H), 7,69 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,99 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,63 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,30 (м, 1H), 1,16 (т, $J = 7,6$ Н, 3H), 0,59–0,54 (м, 2H), 0,35–0,30 (м, 2H).</p>	<p>5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид I112</p> <p>7-(3-этил-2-метокси)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I28</p>	<p>FB</p>	<p>Колоночная хроматография (ДХМ/MeOH = 200/1)</p>
-----	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------	----------------------------------------------------

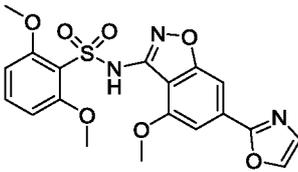
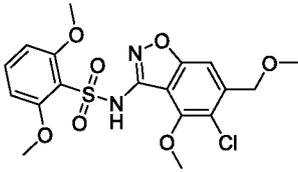
134	 <p><i>N</i>-(6-(Циклопропилметокси)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,89 мин, m/z 403,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,5 (с, 1H), 7,87 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,09–7,07 (м, 2H), 6,96 (дд, $J = 8,8, 2,0$ Гц, 1H), 3,88 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,63 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,30 (м, 1H), 1,16 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H), 0,60–0,55 (м, 2H), 0,25–0,22 (м, 2H).</p>	<p>5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид П12</p> <p>6-(Циклопропилметокси)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I33</p>	FB	Очищали с помощью преп. ВЭЖХ
135	 <p><i>N</i>-(5-Бромбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,83 мин, m/z 410,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,8 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,78 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,62 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,64 (к, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,17 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).</p>	<p>5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид П12</p> <p>5-Бромбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I40</p>	FA	Использовал и 2 экв. LiHMDS и 2 экв. сульфонилхлорида. Преп. ТСХ (петр. эфир/EtOAc = 2/1)

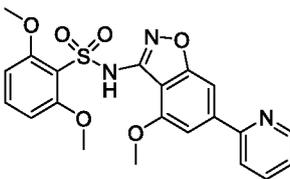
136	 <p>5-Этил-2-метокси-<i>N</i>-(7-(пиримидин-2-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,52 мин, m/z 411,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-<i>d</i>₄/CDCl₃) δ 8,87 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 8,51 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,15–8,13 (м, 1H), 7,76 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,49 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,37–7,33 (м, 2H), 6,95 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,61 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 1,18 (т, J = 7,6 Гц, 3H).</p>	<p>5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид I112</p> <p>7-(Пиримидин-2-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I68</p>	FB	<p>Преп. ТСХ (петр. эфир/EtOAc = 1/1)</p>
137	 <p><i>N</i>-(7-Бромбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,85 мин, m/z 411,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,9 (с, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,64 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 1,17 (т, J = 7,6 Гц, 3H).</p>	<p>5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид I112</p> <p>7-Бромбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I66</p>	FB	<p>Использовал и 3 экв. сульфонила хлорида.</p> <p>Преп. ТСХ (петр. эфир/EtOAc = 5/1)</p>

138	 <p><i>N</i>-(6-Бромбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,93 мин, m/z 411,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,8 (с, 1H), 8,08–7,99 (м, 2H), 7,70 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J = 8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,48 (дд, $J = 8,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,64 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,17 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).</p>	<p>5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид I12</p> <p>6-Бромбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I75</p>	FB	<p>Использовал и 1,8 экв. сульфонилхлорида.</p> <p>Колоночная хроматография (петр. эфир/EtOAc = от 100/0 до 5/1)</p>
139	 <p><i>N</i>-(6-Этоксibenзо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,76 мин, m/z 377,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,5 (с, 1H), 7,88 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,47–7,44 (м, 1H), 7,11–7,08 (м, 1H), 6,94 (дд, $J = 8,8, 2,0$ Гц, 1H), 4,11 (к, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,63 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,36 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,17 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).</p>	<p>5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид I12</p> <p>6-Этоксibenзо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I32</p>	FB	<p>Колоночная хроматография (петр. эфир/EtOAc = от 100/0 до 5/1)</p>

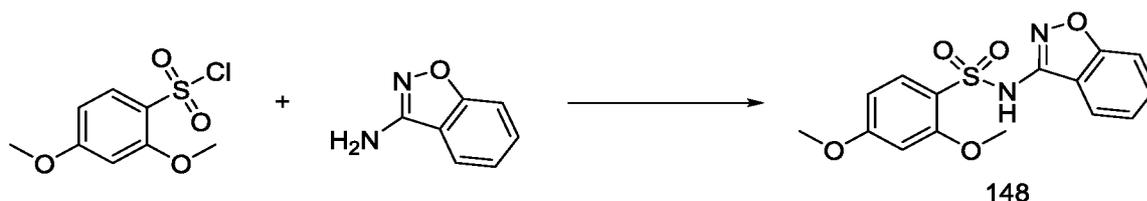
140	 <p>5-Этил-2-метокси-<i>N</i>-(6-(пиридин-2-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,63 мин, m/z 410,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,8 (с, 1H), 8,74–8,69 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,18–8,09 (м, 3H), 7,98–7,90 (м, 1H), 7,72 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,50–7,39 (м, 2H), 7,13–7,06 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,61 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,15 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).</p>	<p>5-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид П112</p> <p>6-(Пиридин-2-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин П74</p>	FB	<p>Колоночная хроматография (ДХМ/MeOH = от 100/0 до 100/1)</p>
141	 <p><i>N</i>-(Бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-4-бром-2-метоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,58 мин, m/z 382,9 [M+H]⁺;</p>	<p>4-Бром-2-метоксибензолсульфонилхлорид П110</p>	FB	<p>Использовал и 1,2 экв. сульфонилаорида.</p> <p>Колоночная хроматография (петр. эфир/EtOAc = от 5/1 до 2/1)</p>

142	 <p>2,6-Диметокси-<i>N</i>-(4-метокси-7-фенилбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-С: вр. уд. 2,39 мин, m/z 441,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,62 (с, 1H), 7,90–7,69 (м, 3H), 7,59–7,32 (м, 4H), 6,97 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,86–6,73 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,79 (с, 6H).</p>	<p>2,6-Диметоксибензолсульфонилхлорид П111 4-Метокси-7-фенилбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I80</p>	<p>Использовал и 4 экв. LiHMDS, перед добавлением сульфонила орида перемешивал и в течение 2 ч. Преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 100/1)</p>
143	 <p>2,6-Диметокси-<i>N</i>-(4-метокси-7-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-С: вр. уд. 1,89 мин, m/z 445,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,58 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,80 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,79 (с, 6H).</p>	<p>2,6-Диметоксибензолсульфонилхлорид П111 4-Метокси-7-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I82</p>	<p>Использовал и 4 экв. LiHMDS, перед добавлением сульфонила орида перемешивал и в течение 2 ч. Преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 30/1)</p>

144	 <p>2,6-Диметокси-N-(4-метокси-6-(оксазол-2-ил)бензо[d]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-С: вр. уд. 1,81 мин, m/z 431,9 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,81 (с, 1H), 8,33 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,78 (с, 6H).</p>	<p>2,6-Диметоксибензолсульфонилхлорид П111 4-Метокси-6-(оксазол-2-ил)бензо[d]изоксазол-3-амин I86</p>	ФА	<p>Перед добавлением сульфонила хлорида перемешивали в течение 2 ч. Преп. ТСХ (ДХМ/МеОН = 75/1)</p>
145	 <p>N-(5-Хлор-4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-С: вр. уд. 2,27 мин, m/z 442,9 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,4 (с, 1H), 7,56–7,49 (м, 2H), 6,80 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 4,58 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,78 (с, 6H), 3,41 (с, 3H).</p>	<p>2,6-Диметоксибензолсульфонилхлорид П111 5-Хлор-4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[d]изоксазол-3-амин I83</p>	ФА	<p>Использовали 1,5 экв. LiHMDS, перед добавлением 2 экв. сульфонила хлорида перемешивали в течение 2 ч. Преп. ТСХ (ДХМ/МеОН = 100/1)</p>

146	 <p>2,6-Диметокси-<i>N</i>-(4-метокси-6-(пиридин-2-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-С: вр. уд. 1,89 мин, m/z 442,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 9,67 (с, 1H), 8,75–8,68 (м, 1H), 8,15 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,98–7,90 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,51 (т, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,47–7,41 (м, 1H), 6,79 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,79 (с, 6H).</p>	<p>2,6-Диметоксибензолсульфонилхлорид П11 4-Метокси-6-(пиридин-2-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I77</p>	FA	<p>Использовал и 4 экв. LiHMDS и перед добавлением сульфонилхлорида перемешивал и в течение 1 ч. Преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 50/1)</p>
147	 <p>2,6-Диметокси-<i>N</i>-(6-(оксазол-2-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,31 мин, m/z 401,8 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,6 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,19–8,18 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,96 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,45–7,40 (м, 2H), 6,73 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 3,71 (с, 6H).</p>	<p>2,6-Диметоксибензолсульфонилхлорид П11 6-(Оксазол-2-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-амин I90</p>	FB	<p>Преп. ТСХ (петр. эфир/EtOAc = 1/1)</p>

Пример 148: *N*-(бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,4-диметоксибензолсульфонамид 148

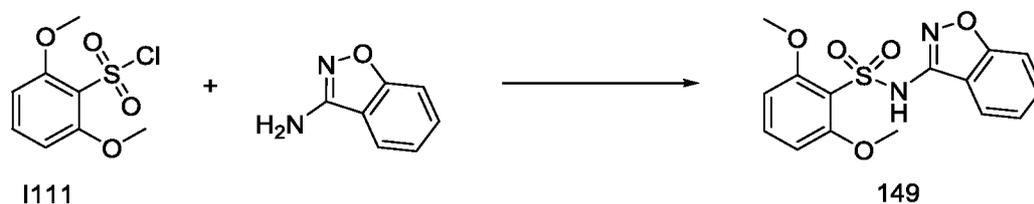


5 Раствор 2,4-диметоксибензолсульфонилхлорида (0,18 г, 0,75 ммоль) и бензо[*d*]изоксазол-3-амина (0,10 г, 0,75 ммоль) в пиридине (1 мл) облучали в микроволновом реакторе при

110 °С в течение 2 часов. Полученную смесь загружали на силикагель и дважды очищали продукт с помощью колоночной хроматографии (картридж SiO₂ 4 г, 0–45% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С, затем картридж SiO₂ 4 г, 0–35% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением двух партий (78 мг и 5 мг) указанного в заголовке соединения (общая масса 83 мг, выход 33%) в виде твердых веществ белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,11 (д, *J* = 8,05 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,70 (д, *J* = 8,81 Гц, 1H), 7,57–7,50 (м, 1H), 7,47–7,40 (м, 1H), 7,37–7,29 (м, 1H), 6,50 (д, *J* = 2,27 Гц, 1H), 6,42 (дд, *J* = 2,25, 8,81 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,81 (с, 3H). ЖХМС-В: вр. уд. 3,20 мин, *m/z* = 356,8 [M+Na]⁺, 334,8 [M+H]⁺.

10

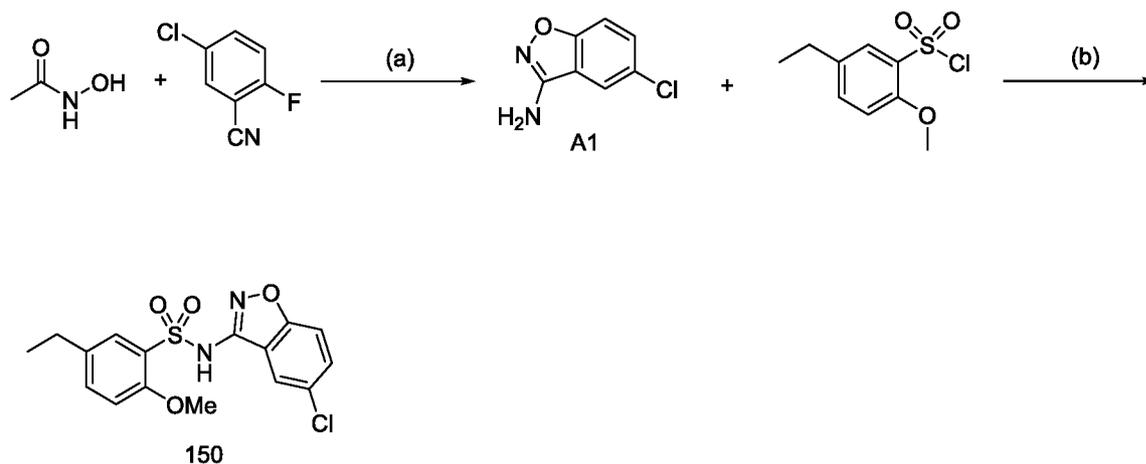
Пример 149: *N*-(бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид 149



Раствор 2,6-диметоксибензол-1-сульфонилхлорида 1111 (0,088 г, 0,37 ммоль) и бензо[*d*]изоксазол-3-амина (0,050 г, 0,37 ммоль) в пиридине (1 мл) облучали в микроволновом реакторе при 110 °С в течение 2 часов, а затем при 120 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь загружали на силикагель и очищали с помощью колоночной хроматографии (картридж SiO₂ 12 г, 0–35% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения (3,9 мг, выход 3,1%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (с, 1H), 8,17 (дт, *J* = 1,04, 8,15 Гц, 1H), 7,55–7,47 (м, 1H), 7,47–7,34 (м, 2H), 7,34–7,28 (м, 1H), 6,60 (д, *J* = 8,52 Гц, 2H), 3,91 (с, 6H). ЖХМС-В: вр. уд. 3,13 мин, *m/z* = 334,8 [M+H]⁺.

20

Пример 150: *N*-(5-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид 150



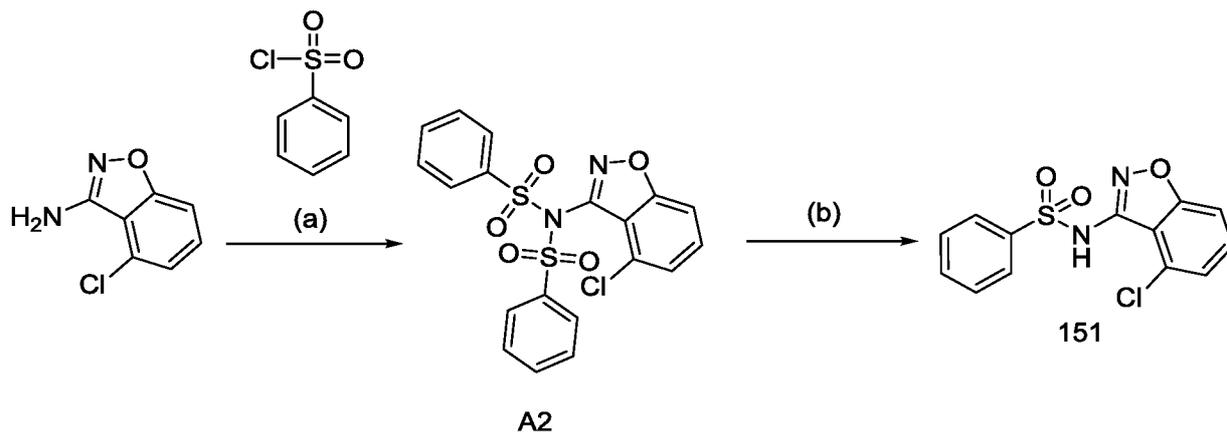
*a) 5-Хлорбензо[*d*]изоксазол-3-амин A1*

К суспензии ацетогидроксамовой кислоты (531 мг, 7,07 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (793 мг, 7,07 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли 5-хлор-2-фторбензонитрил (1,00 г, 6,43 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 50 °С в течение 1 часа. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водным насыщенным раствором NaCl (15 мл), водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 100 мл), органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и удаляли летучие вещества в вакууме. Остаток загружали на силикагель и очищали продукт с помощью колоночной хроматографии (Biotage Isolera, картридж SiO₂ 40 г, 0–40% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (507 мг, 47%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 7,94 (дд, *J* = 2,1, 0,6, 1H), 7,59–7,48 (м, 1H), 6,51 (с, 1H).

*b) N-(5-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид 150*

Суспензию 5-этил-2-метоксибензол-1-сульфонилхлорида (150 мг, 0,639 ммоль) и 5-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-амин A1 (108 мг, 0,639 ммоль) в пиридине (1,5 мл) облучали в микроволновом реакторе при 110 °С в течение 2 часов. Добавляли 10 М водный раствор КОН (1 мл) и перемешивали полученную смесь в течение 4 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь загружали на силикагель и очищали продукт с помощью колоночной хроматографии (0–100% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (53 мг, 23%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,11 (т, *J* = 1,4, 1H), 7,71 (д, *J* = 2,3, 1H), 7,68 (д, *J* = 1,4, 2H), 7,48 (дд, *J* = 8,5, 2,3, 1H), 7,10 (д, *J* = 8,6, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,62 (к, *J* = 7,6, 2H), 1,16 (т, *J* = 7,6, 3H). ЖХМС-А: вр. уд. 6,637 мин; *m/z* 367,0 [M+H]⁺.

Пример 151: *N*-(4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 151



*a) N-(4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид A2*

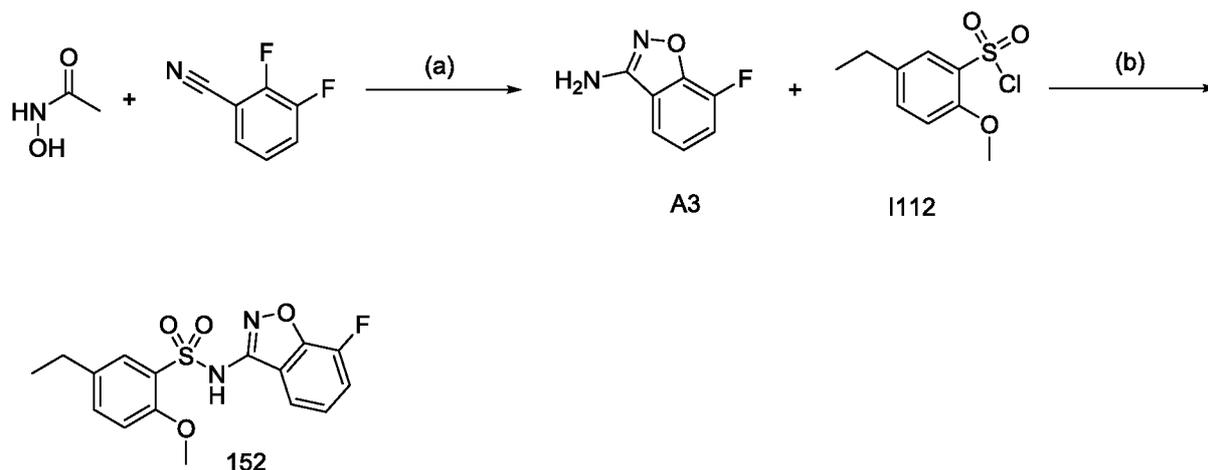
Раствор 4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-амина (50 мг, 0,298 ммоль) и бензолсульфонилхлорида (2 экв., 0,595 ммоль) в пиридине (1,5 мл) облучали в микроволновом реакторе в течение 2 часов при 100 °С. После охлаждения загружали реакционную смесь на силикагель и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage Isolera, картридж SiO₂ 24 г, 0–100% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 7,97 (д, *J* = 8,6, 1H), 7,90–7,77 (м, 6H), 7,71–7,64 (м, 7H), 7,57 (д, *J* = 7,7, 1H).

10

*b) N-(4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 151*

Суспензию *N*-(4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида A2 (50 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (10 мл) и 10 М водный раствор КОН (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл), водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 50 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (25 мл) сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную камедь растворяли в минимальном количестве ацетона, после чего добавляли петролейный бензин 40–60 °С (50 мл), фильтровали осадок и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтовато-коричневого цвета (10 мг, 29%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 7,89–7,80 (м, 2H), 7,41–7,30 (м, 4H), 7,26 (дд, *J*=8,3, 0,8, 1H), 7,10 (дд, *J*=7,5, 0,8, 1H). ЖХМС-А: вр. уд. 6,334 мин, *m/z* 307,0 [M-H]⁻.

25 **Пример 152: 5-этил-N-(7-фторбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамид 152**



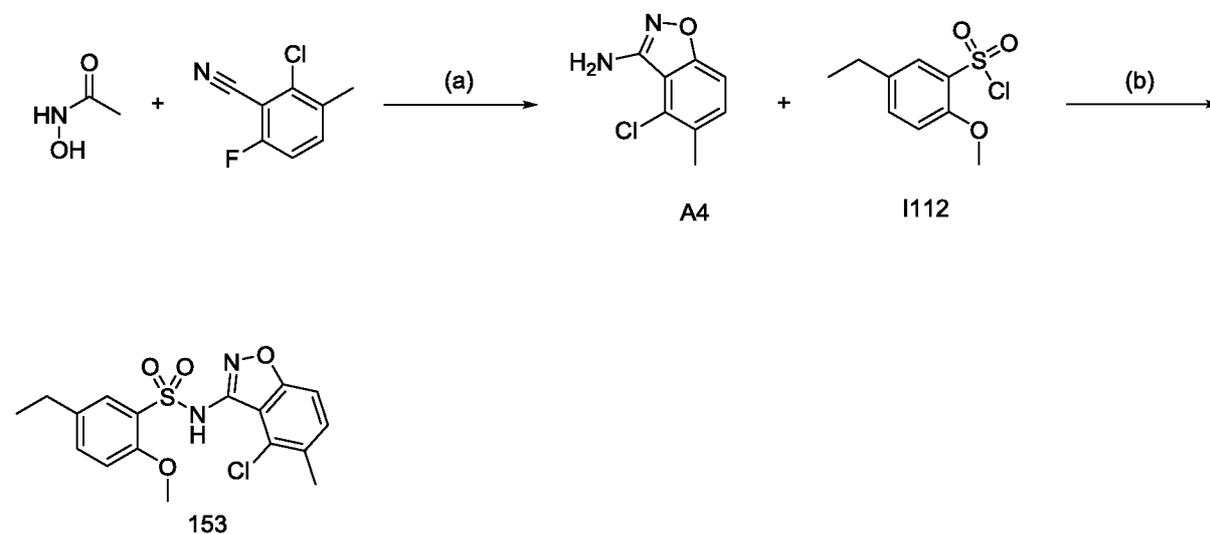
*a) 7-фторбензо[*d*]изоксазол-3-амин А3*

К суспензии ацетогидроксамовой кислоты (594 мг, 7,91 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (887 мг, 7,91 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли 2,3-дифторбензонитрил (1,00 г, 7,19 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 50 °С в течение 1 часа. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водным насыщенным раствором NaCl (15 мл), водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 100 мл) органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и удаляли летучие вещества в вакууме. Полученную камедь загружали на силикагель и очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage Isolera, картридж SiO₂ 24 г, 0–100% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (303 мг, 27%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,33 (дд, *J*=7,6, 1,3, 1H), 7,30–7,26 (м, 1H), 7,26–7,19 (м, 1H), 4,45 (с, 2H). ЖХМС-В: вр. уд. 3,371 мин, *m/z* 153,2 [M+H]⁺.

*b) 5-Этил-N-(7-фторбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамид 152*

Раствор 7-фторбензо[*d*]изоксазол-3-амина А3 (100 мг, 0,657 ммоль) и 2-метокси-5-этилсульфонилхлорида I112 (154 мг, 0,657 ммоль) в пиридине (2 мл) облучали в микроволновом реакторе в течение 2 часов при 100 °С. После охлаждения загружали реакционную смесь на силикагель и очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage Isolera, картридж SiO₂ 24 г, 0–100% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (127 мг, 55%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 7,91 (дд, *J*=8,1, 0,8, 1H), 7,73 (д, *J*=2,3, 1H), 7,57 (дд, *J*=11,9, 8,0, 1H), 7,48 (дд, *J*=8,5, 2,3, 1H), 7,38 (тд, *J*=8,0, 4,1, 1H), 7,10 (д, *J*=8,6, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,63 (к, *J*=7,6, 2H), 1,16 (т, *J*=7,6, 3H). ЖХМС-А: вр. уд. 6,429 мин, *m/z* 351,1 [M+H]⁺.

Пример 153: *N*-(4-хлор-5-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид 153



5 *a) 4-Хлор-5-метилбензо[*d*]изоксазол-3-амин А4*

К суспензии ацетогидроксамовой кислоты (487 мг, 6,49 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (728 мг, 6,49 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли 2-хлор-6-фтор-3-метилбензонитрил (1,00 г, 5,90 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 50 °С в течение 1 часа. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водным насыщенным раствором NaCl (15 мл), водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 100 мл), органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и удаляли летучие вещества в вакууме. Полученное твердое вещество обрабатывали ультразвуком в ацетоне (10 мл), после чего добавляли петролейный бензин 40–60 °С (50 мл), осадок собирали с помощью фильтрации сушили на воздухе с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (524 мг, 49%).
 10 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 7,51 (д, *J*=8,5, 1H), 7,38 (д, *J*=8,5, 1H), 6,15 (с, 2H), 2,38 (с, 3H). ЖХМС-В: вр. уд. 3,562 мин, *m/z* 183,1 [M+H]⁺.

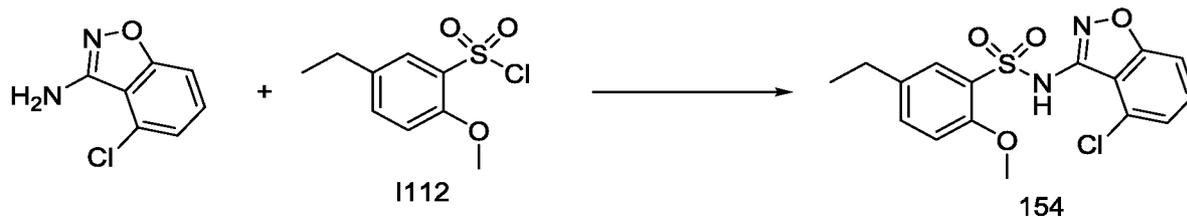
20 *b) N*-(4-Хлор-5-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид 153

Раствор 4-хлор-5-метилбензо[*d*]изоксазол-3-амина А4 (100 мг, 0,548 ммоль) и 2-метокси-5-этилсульфонилхлорида I112 (129 мг, 0,548 ммоль) в пиридине (2 мл) облучали в микроволновом реакторе в течение 2 часов при 100 °С. После охлаждения, реакционную смесь добавляли в воду, удаляли осадок путем фильтрации, загружали фильтрат на силикагель и очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage Isolera, картридж SiO₂ 24 г, 0–100% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в

заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (33 мг, 16%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10,48 (с, 1H), 7,69–7,57 (м, 3H), 7,48 (дд, $J=8,5, 2,3$, 1H), 7,15 (д, $J=8,5$, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,60 (к, $J=7,5$, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,15 (т, $J=7,6$, 3H). ЖХМС-А: вр. уд. 6,665 мин, m/z 381,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Пример 154: *N*-(4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид 154



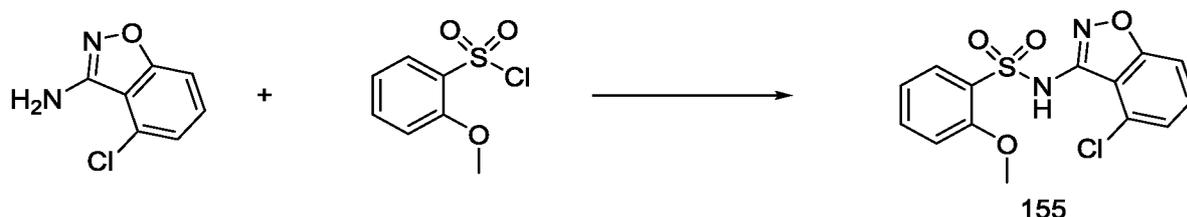
Смесь 5-этил-2-метоксибензолсульфонилхлорида 1112 (0,414 г, 1,77 ммоль) и 4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-амин (0,225 г, 1,34 ммоль) в пиридине (2,0 мл) перемешивали при 30 °С в течение 40 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали, после чего обрабатывали ультразвуком в течение 2 часов с использованием водного раствора HCl (5%) и собирали полученный осадок. Осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0–100% этилацетат/петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения в виде двух фракций (А и В) с общим выходом 0,060 г, выход 12%.

Фракция А: выход 0,038 г. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,88 (шир. с, 1H), 7,75 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J = 8,5, 7,6$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J = 8,5, 0,6$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J = 8,5, 2,3$ Гц, 1H), 7,42 (дд, $J = 7,6, 0,6$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,66 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,21 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H). ЖХМС-В: вр. уд. 3,766 мин; m/z 367,1/369,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Фракция В: выход 0,021 г. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,88 (шир. с, 1H), 7,75 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J = 8,5, 7,6$ Гц, 1H), 7,59–7,55 (м, 1H), 7,49 (дд, $J = 8,5, 2,3$ Гц, 1H), 7,44–7,40 (м, 1H), 7,14 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,66 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,21 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H). ЖХМС-В: вр. уд. 3,755 мин; m/z 367,1/369,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

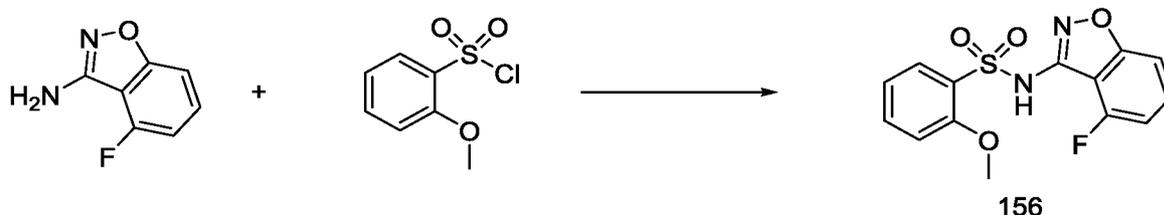
25

Пример 155: *N*-(4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамид 155



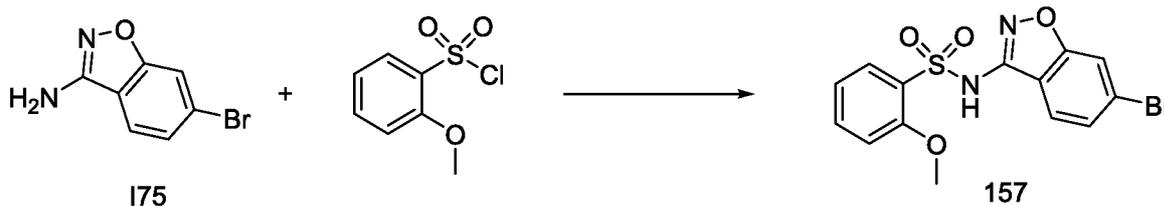
Смесь 4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-амина (0,034 г, 0,200 ммоль) и 2-метоксибензолсульфонилхлорида (0,092 г, 0,450 ммоль) в пиридине (1,0 мл) и триэтилаmine (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, разводили 5% водным раствором HCl (1 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение минимум 30 минут. Полученный осадок собирали с помощью фильтрации и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с разделением по массе с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*₆) δ 7,94–7,91 (дд, *J* = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,69–7,63 (м, 2H), 7,60–7,57 (дд, *J* = 8,5, 0,7 Гц, 1H), 7,44–7,42 (дд, *J* = 7,6, 0,7 Гц, 1H), 7,25–7,22 (м, 1H), 7,16–7,11 (м, 1H), 3,94–3,94 (с, 3H). ВЭЖХ-МС: вр. уд. 6,02 мин; *m/z* 339,16/341,18 [M+H]⁺.

Пример 156: *N*-(4-фторбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамид 156



Смесь 4-фторбензо[*d*]изоксазол-3-амина (0,032 г, 0,21 ммоль) и 2-метоксибензолсульфонилхлорида (0,109 г, 0,529 ммоль) в пиридине (1,0 мл) и триэтилаmine (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, разводили 5% водным раствором HCl (1 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение минимум 30 минут. Полученный осадок собирали с помощью фильтрации и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с разделением по массе с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*₆) δ 9,73–9,45 (шир. с, 1H), 7,92–7,88 (дд, *J* = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,70–7,61 (м, 2H), 7,44–7,40 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,25–7,21 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,13–7,07 (м, 2H), 3,95–3,91 (с, 3H). ВЭЖХ-МС: вр. уд. 5,72 мин; *m/z* 323,16 [M+H]⁺.

Пример 157: *N*-(6-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамид 157

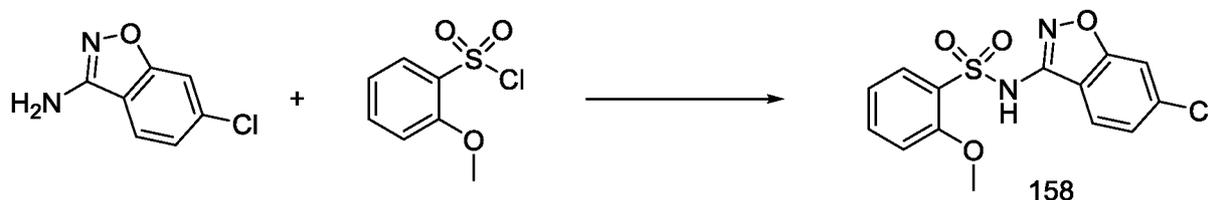


Смесь 6-бромбензо[*d*]изоксазол-3-амина 175 (0,039 г, 0,180 ммоль) и 2-метоксибензолсульфонилхлорида (0,101 г, 0,490 ммоль) в пиридине (1,0 мл) и

триэтилаmine (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, разводили 5% водным раствором HCl (1 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение минимум 30 минут. Полученный осадок собирали с помощью фильтрации и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с разделением по массе с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,06–8,02 (дд, $J = 8,6, 0,5$ Гц, 1H), 7,90–7,87 (дд, $J = 7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,85–7,83 (дд, $J = 1,6, 0,5$ Гц, 1H), 7,64–7,59 (ддд, $J = 8,4, 7,4, 1,8$ Гц, 1H), 7,58–7,54 (дд, $J = 8,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,21–7,18 (дд, $J = 8,4, 0,8$ Гц, 1H), 7,10–7,05 (м, 1H), 3,88–3,85 (с, 3H). ВЭЖХ-МС: вр. уд. 6,32 мин; m/z 383,1/385,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

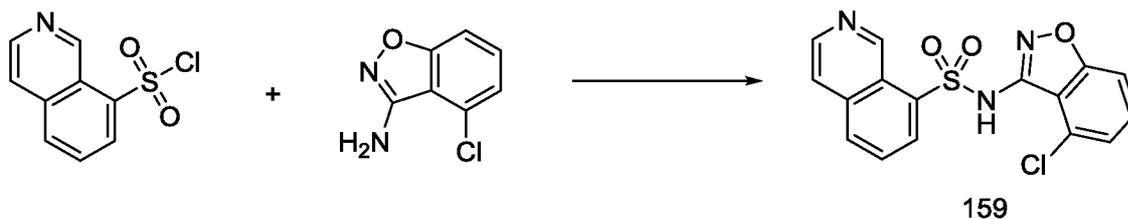
10

Пример 158: *N*-(6-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамид 158



Смесь 6-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-амина (0,033 г, 0,200 ммоль) и 2-метоксибензолсульфонилхлорида (0,095 г, 0,460 ммоль) перемешивали в пиридине (1,0 мл) и триэтилаmine (0,1 мл) при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли 5% водным раствором HCl (1 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение минимум 30 мин. Полученный осадок собирали с помощью фильтрации и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с разделением по массе с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,12–8,07 (дд, $J = 8,6, 0,5$ Гц, 1H), 7,91–7,87 (дд, $J = 7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,68–7,65 (дд, $J = 1,7, 0,5$ Гц, 1H), 7,64–7,58 (ддд, $J = 8,4, 7,4, 1,8$ Гц, 1H), 7,44–7,39 (дд, $J = 8,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,21–7,17 (м, 1H), 7,10–7,05 (м, 1H), 3,88–3,86 (с, 3H). ВЭЖХ-МС: вр. уд. 6,26 мин; m/z 339,16/341,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 159: *N*-(4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-ил)изохинолин-8-сульфонамид 159

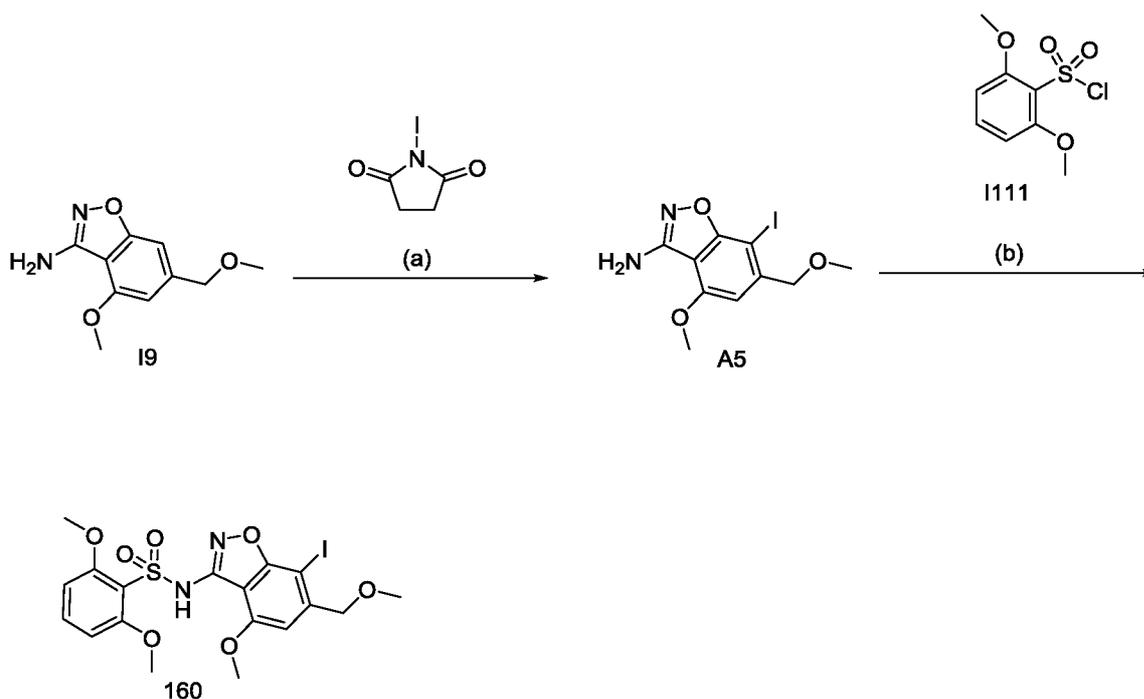


Раствор 4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-амина (0,050 г, 0,30 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл) охлаждали до -78 °С в атмосфере азота. Осторожно добавляли раствор

25

бис(триметилсилил)амида лития (1,0 М в ТГФ, 0,59 мл, 0,59 ммоль), после чего смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Смесь охлаждали до -78 °С, добавляли раствор 8-изохинолинсульфонилхлорида (0,068 г, 0,30 ммоль) в безводном ТГФ (1 мл) и оставляли смесь нагреться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 3 часов результаты ТСХ показали только присутствие исходного материала. Смесь охлаждали до -78 °С, добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,059 г, 1,5 ммоль), давали смеси снова нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (10 мл) и доводили pH до ~3 с использованием водн. раствора HCl (2 М). Водную фазу экстрагировали с использованием ДХМ (3 × 20 мл), органические слои объединяли, сушили (MgSO₄) и удаляли растворитель в вакууме. Твердый остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage Isolera, картридж SiO₂ 12 г, 0–100% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С, затем 0–40% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,026 г, 24%).¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,31 (с, 1H), 8,53 (д, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,28–8,21 (м, 1H), 8,09 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,92 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,89–7,82 (м, 1H), 7,39 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,17 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H). ЖХМС-А: вр. уд. 5,43 мин; *m/z* 360,1 [M+H]⁺.

Пример 160: *N*-(7-йод-4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид 160



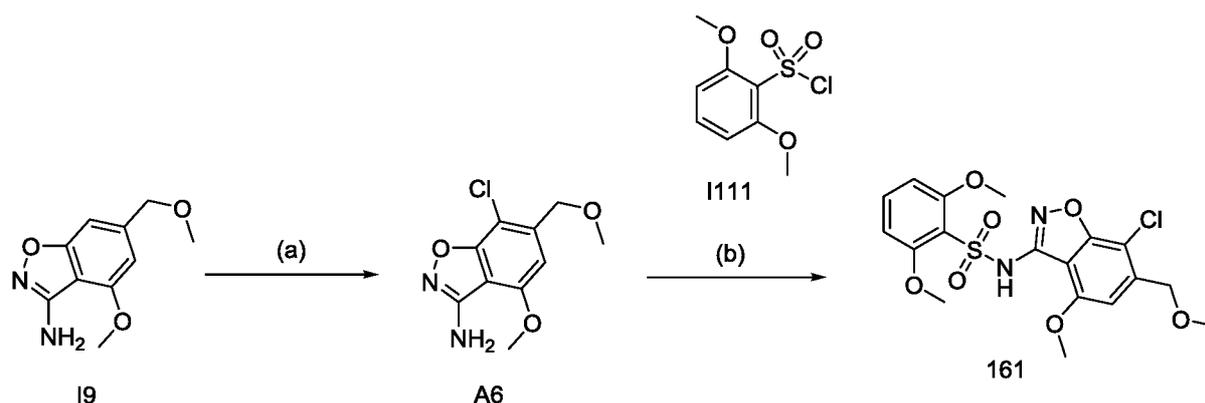
а) 7-йод-4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-амин A5

Часть 4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-амин **19** (0,121 г, 0,581 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2 мл), после чего добавляли *N*-йодсукцинимид (0,131 г, 0,581 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 2 ч. По завершении этого периода реакционную смесь выливали на лед, после чего разбавляли с использованием EtOAc (15 мл). Полученную смесь промывали H₂O (3 × 8 мл) и насыщенным соевым раствором (8 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и дважды очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (картридж SiO₂ 12 г, 0–35% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С, затем картридж SiO₂ 12 г, 0–25% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения (0,038 г, 20% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,78 (с, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,50 (с, 3H). ЖХМС-А: вр. уд. 3,26 мин, *m/z* 334,7 [M+H]⁺.

b) *N*-(7-йод-4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид **160**

Раствор 7-йод-4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-амин **A5** (0,024 г, 0,099 ммоль) и 2,6-диметоксибензолсульфонилхлорида **I11** (0,023 г, 0,099 ммоль) в пиридине (0,5 мл) облучали в микроволновом реакторе при 110 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и загружали во влажном состоянии на картридж с силикагелем. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (картридж SiO₂ 12 г, 0–70% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения (0,032 г, выход 53%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,38 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,58 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,88 (с, 6H), 3,51 (с, 3H). ЖХМС-А: вр. уд. 5,86 мин, *m/z* 534,6 [M+H]⁺.

Пример 161: *N*-(7-хлор-4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид **161**



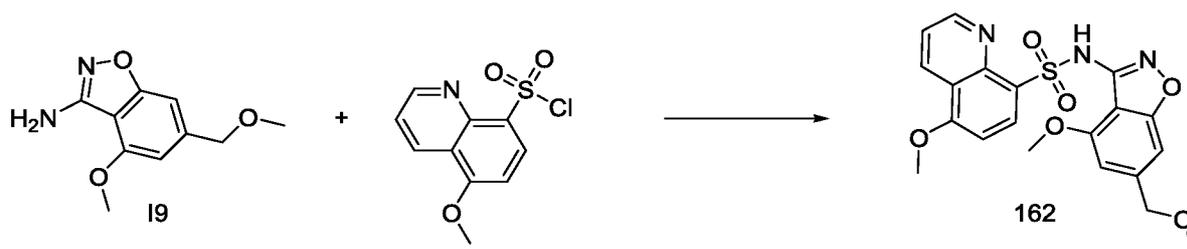
*a) 7-Хлор-4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-амин А6*

4-Метокси-6-(метоксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-амин 19 (0,150 г, 0,720 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамида (2 мл), после чего добавляли *N*-хлорсукцинимид (96 мг, 0,72 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 2 часов. По завершении этого периода реакционную смесь выливали на лед, после чего разбавляли с использованием EtOAc (15 мл). Полученную смесь промывали H₂O (3 × 8 мл) и насыщенным солевым раствором (8 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (картридж SiO₂ 12 г, 0–40% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения (0,0240 г, 14% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,77 (с, 1H), 4,63 (д, *J* = 0,6 Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,49 (с, 3H).

*b) N-(7-хлор-4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензол-сульфонамид 161*

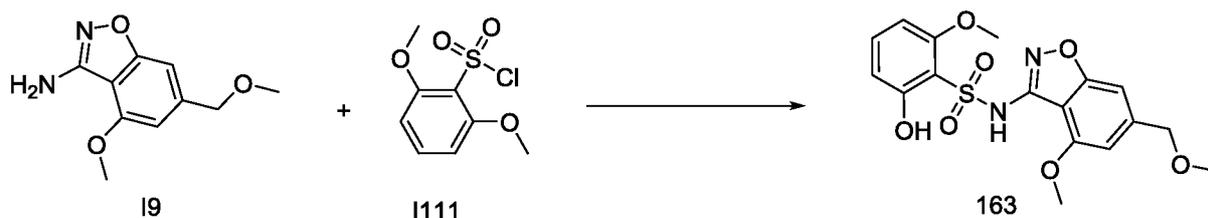
Раствор 7-хлор-4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-амина А6 (0,024 г, 0,099 ммоль) и 2,6-диметоксибензолсульфонилхлорида 1111 (0,023 г, 0,099 ммоль) в пиридине (0,5 мл) облучали в микроволновом реакторе при 110 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и загружали во влажном состоянии на картридж с силикагелем. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (картридж SiO₂ 12 г, 0–100% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения (0,0094 г, выход 21%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,20 (с, 1H), 7,39 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,59 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 4,61 (д, *J* = 0,6 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,88 (с, 6H), 3,49 (с, 3H). ЖХМС-Ф: вр. уд. 6,39 мин, *m/z* 442,8 [M+H]⁺.

Пример 162: 5-метокси-*N*-(4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-

ил)хинолин-8-сульфонамид 162

Раствор 4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-амина 19 (0,0500 г, 0,240 ммоль) и 5-метоксихинолин-8-сульфонилхлорида (0,0619 г, 0,240 ммоль) в пиридине (0,500 мл) облучали в микроволновом реакторе при 110 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли в ДХМ (10 мл). Органический слой промывали с использованием 0,5 М НСl (10 мл) и разделяли слои с помощью картриджа для разделения фаз. Собранные органические слои сушили *in vacuo* и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (картридж SiO₂ 12 г, 0–80% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения (0,0110 г, выход 11%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,98 (дд, *J* = 4,3, 1,8 Гц, 1H), 8,64–8,53 (м, 2H), 7,45 (дд, *J* = 8,5, 4,3 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,87 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,36 (с, 3H). ЖХМС-В: вр. уд. 3,49 мин, *m/z* = 429,8 [M+H]⁺.

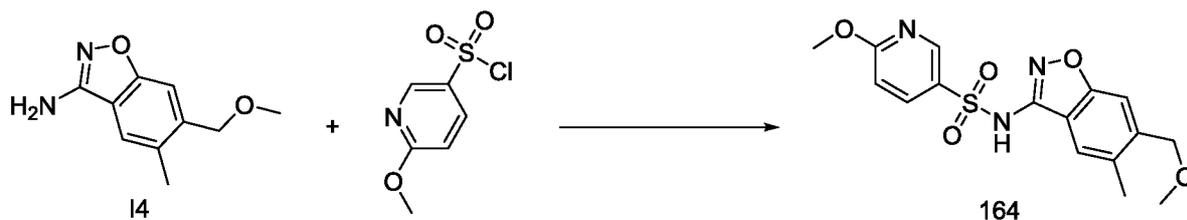
Пример 163: 2-гидрокси-6-метокси-*N*-(4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 163



Раствор 4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-амина 19 (0,0440 г, 0,211 ммоль) и 2,6-диметоксибензолсульфонилхлорида 111 (0,0500 г, 0,211 ммоль) в пиридине (0,500 мл) облучали в микроволновом реакторе при 120 °С в течение 2 часов, а затем при 120 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли в ДХМ (10 мл). Органические слои промывали с использованием 1М НСl (2 × 10 мл), после чего сушили над MgSO₄. Неочищенный материал дважды очищали с помощью хроматографии на силикагеле (картридж SiO₂ 24 г, 0–85% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С, затем картридж SiO₂ 12 г, 0–75% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 мг). ¹Н ЯМР (400 МГц,

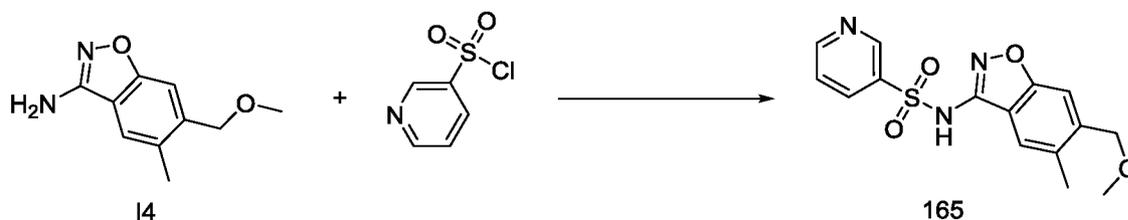
CDCl_3) δ 9,62 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,33 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,99 (к, $J = 0,9$ Гц, 1H), 6,70–6,61 (м, 2H), 6,37 (дд, $J = 8,3, 1,0$ Гц, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,42 (с, 3H). ЖХМС-А: вр. уд. 3,54 мин, m/z 394,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 **Пример 164:** 6-метокси-*N*-(6-(метоксиметил)-5-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)пиридин-3-сульфонамид 164



10 Раствор 6-метоксипиридин-3-сульфонилхлорида (0,0540 г, 0,260 ммоль) и 6-(метоксиметил)-5-метилбензо[*d*]изоксазол-3-амина 14 (0,050 г, 0,26 ммоль) в пиридине (0,500 мл) облучали в микроволновом реакторе при 120 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, после чего переносили в ДХМ и промывали (2 раза) с использованием 1М HCl. Органический слой сушили *in vacuo*, затем загружали во влажном состоянии на силикагель и очищали продукт с помощью колоночной хроматографии (картридж SiO_2 24 г, 0–80% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения (15,6 мг, выход 17%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,63 (дд, $J = 0,71, 2,62$ Гц, 1H), 7,99–7,89 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,75 (дд, $J = 0,71, 8,94$ Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,50 (с, 3H), 2,39 (с, 3H). ЖХМС-Ф: вр. уд. 6,39 мин, m/z 348,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

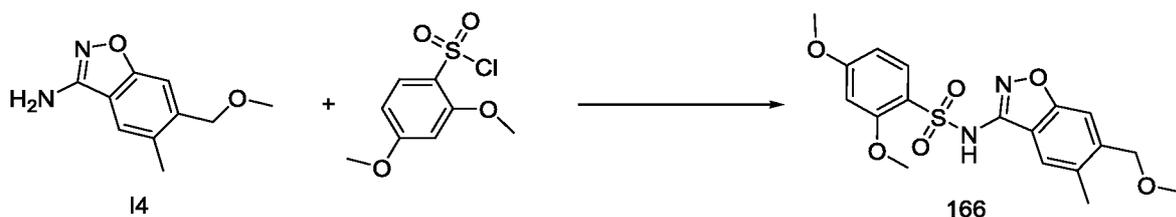
20 **Пример 165:** *N*-(6-(метоксиметил)-5-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)пиридин-3-сульфонамид 165



25 Раствор пиридин-3-сульфонилхлорида (0,0462 г, 0,260 ммоль) и 6-(метоксиметил)-5-метилбензо[*d*]изоксазол-3-амина 14 (0,050 г, 0,26 ммоль) в пиридине (0,500 мл) облучали в микроволновом реакторе при 120 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, после чего загружали во влажном состоянии на силикагель и

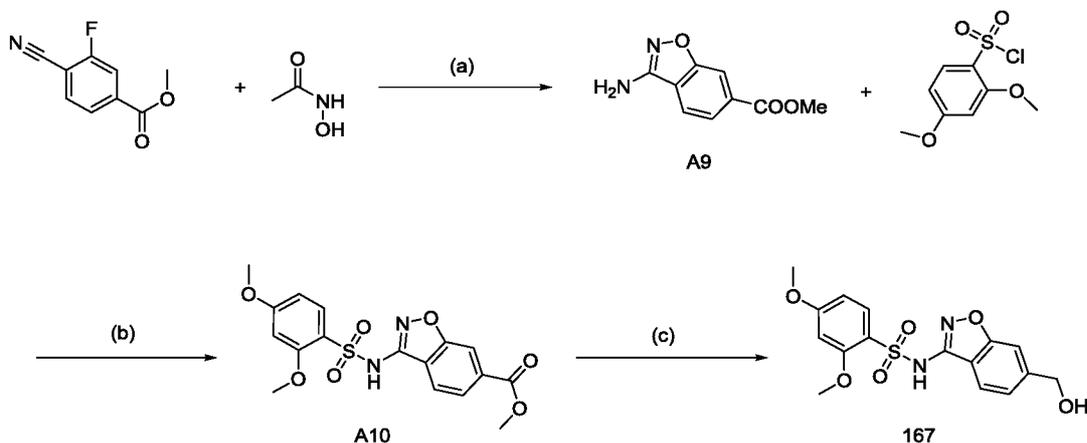
очищали продукт с помощью колоночной хроматографии (картридж SiO₂ 24 г, 0–80% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения (0,0220 г, выход 25%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,09 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,18 (д, *J* = 8,09 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 4,54 (с, 2H), 3,50 (с, 3H), 2,40 (с, 3H). ЖХМС-F: вр. уд. 6,12 мин *m/z* 334,1 [M+H]⁺, 332,0 [M-H]⁻.

Пример 166: 2,4-диметокси-*N*-(6-(метоксиметил)-5-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 166



Раствор 2,4-диметоксибензолсульфонилхлорида (0,052 г, 0,22 ммоль) и 6-(метоксиметил)-5-метилбензо[*d*]изоксазол-3-амин I4 (0,042 г, 0,22 ммоль) в пиридине (0,500 мл) облучали в микроволновом реакторе при 110 °С в течение 2 часов. Полученную смесь загружали на силикагель и очищали продукт с помощью колоночной хроматографии (картридж SiO₂ 4 г, 0–45% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения (0,0413 г, выход 48%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,96 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,71 (д, *J* = 8,33 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,48 (д, *J* = 1,82 Гц, 1H), 6,42 (д, *J* = 8,36 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,47 (с, 3H), 2,37 (с, 3H). ЖХМС-A: вр. уд. 5,78 мин, *m/z* = 392,8 [M+H]⁺, 414,7 [M+Na]⁺.

Пример 167: *N*-(6-(гидроксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,4-диметоксибензолсульфонамид 167



a) Метил 3-аминобензо[*d*]изоксазол-6-карбоксилат A9

К раствору этангидроксамовой кислоты (0,629 г, 8,37 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли 2-метилпропан-2-олат калия (0,94 г, 8,4 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. Добавляли метил 4-циано-3-фторбензоат (1,0 г, 5,6 ммоль), а затем ДМФ (2 мл), и перемешивали реакционную смесь в течение дополнительных 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл), водный слой экстрагировали с использованием этилацетата, объединенные органические слои промывали водой, сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (картридж SiO₂ 12 г, 0–50% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения (0,55 г, выход 51%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,12 (д, *J* = 1,02 Гц, 1H), 7,96 (дд, *J* = 1,24, 8,29 Гц, 1H), 7,59 (дд, *J* = 0,77, 8,25 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H). ЖХМС: вр. уд. 2,97 мин, *m/z* 193,0 [M+H]⁺.

b) Метил 3-((2,4-диметоксифенил)сульфонамидо)бензо[d]изоксазол-6-карбоксилат A10

15 Раствор 2,4-диметоксибензол-1-сульфонилхлорида (0,67 г, 2,8 ммоль) и метил 3-аминобензо[d]изоксазол-6-карбоксилата A9 (0,55 г, 2,8 ммоль) в пиридине (4 мл) облучали в микроволновом реакторе при 130 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили ДХМ (40 мл). Органические слои промывали с использованием 1M HCl (40 мл), водный слой еще раз экстрагировали с использованием ДХМ (2 × 40 мл). Объединенные органические слои сушили в вакууме, дважды очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (картридж SiO₂ 24 г, 0–35% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением двух партий указанного в заголовке соединения (0,369 г неочищенного и выход 0,0310 г, 2,8% с чистотой > 95%) в виде твердых веществ белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,13–8,06 (м, 2H), 7,97 (дд, *J* = 1,25, 8,47 Гц, 1H), 7,86–7,80 (м, 1H), 6,58 (дк, *J* = 2,29, 4,60 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,79 (с, 3H). ЖХМС: вр. уд. 3,26 мин, *m/z* 392,8 [M+H]⁺, 415,8 [M+Na]⁺.

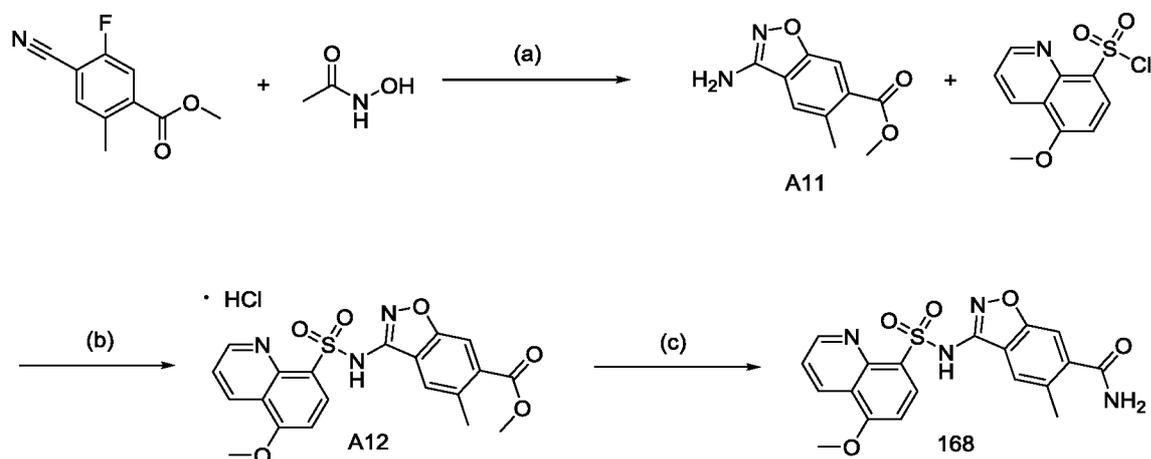
c) N-(6-(гидроксиметил)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2,4-диметоксибензолсульфонамид 167

30 К суспензии порошка алюмогидрида лития (0,0758 г, 2,00 ммоль) в безводном ТГФ (4 мл) в атмосфере азота добавляли раствор метил 3-((2,4-диметоксифенил)сульфонамидо)бензо[d]изоксазол-6-карбоксилата A10 (неочищенный, 0,392 г, 0,500 ммоль) в ТГФ (8 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили в атмосфере азота добавлением по каплям влажного ТГФ с последующим добавлением 1 мл воды. После прекращения выделения газа добавляли 0,5 M водный раствор HCl и

экстрагировали водный слой этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄ и удаляли растворитель в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (картридж SiO₂ 24 г, 0–100% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения (0,191 г, выход 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (дд, *J* = 0,78, 8,30 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,69 (д, *J* = 8,82 Гц, 1H), 7,47 (т, *J* = 1,03 Гц, 1H), 7,30 (дд, *J* = 1,34, 8,29 Гц, 1H), 6,49 (д, *J* = 2,26 Гц, 1H), 6,42 (дд, *J* = 2,30, 8,79 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,80 (с, 3H). ЖХМС-В: вр. уд. 3,02 мин, *m/z* 364,8 [M+H]⁺, 386,8 [M+Na]⁺.

10

Пример 168: 3-((5-метоксихинолин)-8-сульфонамидо)-5-метилбензо[d]изоксазол-6-карбоксамид 168



a) Метил 3-амино-5-метилбензо[d]изоксазол-6-карбоксилат A11

- 15 К раствору этангидроксамовой кислоты (0,126 г, 1,69 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли 2-метилпропан-2-олат калия (0,19 г, 1,7 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. Добавляли метил 4-циано-5-фтор-2-метилбензоат (0,22 г, 1,1 ммоль), а затем ДМФ (3 мл), и перемешивали реакционную смесь в течение дополнительных 2 часов при 40 °С. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл).
- 20 Водный слой экстрагировали с использованием этилацетата, объединенные органические слои промывали водой, сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (картридж SiO₂ 12 г, 0–50% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения (0,11 г, выход 48%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,85 (с, 1H), 7,64 (т, *J* = 0,79 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,62 (д, *J* = 0,85 Гц, 3H). ЖХМС: вр. уд. 3,02 мин, *m/z* 207,0 [M+H]⁺.
- 25

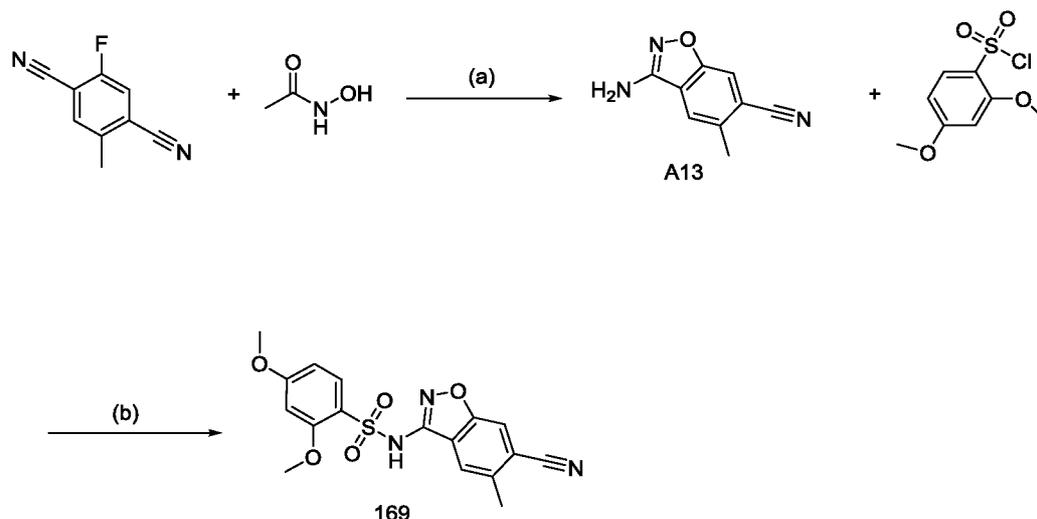
b) Соль метил 3-((5-метоксихинолин)-8-сульфонамидо)-5-метилбензо[d]изоксазол-6-карбоксилат гидрохлорида А12

Раствор 5-метоксихинолин-8-сульфонилхлорида (0,12 г, 0,48 ммоль) и метил 3-амино-5-метилбензо[d]изоксазол-6-карбоксилата А11 (0,10 г, 0,48 ммоль) в пиридине (3 мл) облучали в микроволновом реакторе при 110 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь облучали в микроволновом реакторе при 110 °С в течение дополнительных 1,5 часа. Полученную смесь загружали на силикагель и очищали продукт с помощью колоночной хроматографии (картридж SiO₂ 4 г, 0–45% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С). Продукт дополнительно очищали твердофазной экстракцией (1 г, Si-амин, 3 пустых объема MeOH, а затем 4 пустых объема метанольной HCl). Кислые элюаты собирали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (17,7 мг, 7,9% выход) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 9,40–9,33 (м, 2H), 8,77 (д, *J* = 8,66 Гц, 1H), 8,14–8,05 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,80–7,73 (м, 1H), 7,47 (д, *J* = 8,73 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 2,62 (с, 3H). ЖХМС: вр. уд. 3,35 мин, *m/z* 427,8 [M+H]⁺.

с) 3-((5-Метоксихинолин)-8-сульфонамидо)-5-метилбензо[d]изоксазол-6-карбоксамид 168

В толстостенную пробирку на 15 мл для проведения реакций под давлением, оборудованную магнитной мешалкой, в атмосфере азота добавляли гидрохлоридную соль метил 3-((5-метоксихинолин)-8-сульфонамидо)-5-метилбензо[d]изоксазол-6-карбоксилата А12 (15,0 мг, 0,0323 ммоль), раствор аммиака (2,0 М в метаноле, 0,50 мл, 1,0 ммоль) и дихлорид кальция (3,59 мг, 0,0323 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 80 °С в течение 3 дней. Растворитель удаляли в потоке воздуха и добавляли раствор аммиака (7,0 М в метаноле, 0,50 мл, 3,5 ммоль) и дихлорида кальция (3,6 мг, 0,032 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 80 °С в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и удаляли растворитель в вакууме. Соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (картридж SiO₂ 4 г, 0–100% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения (0,00180 г, выход 13%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 9,01 (дд, *J* = 1,78, 4,24 Гц, 1H), 8,65 (дд, *J* = 1,78, 8,52 Гц, 1H), 8,43 (д, *J* = 8,47 Гц, 1H), 7,73 (д, *J* = 12,46 Гц, 2H), 7,57 (дд, *J* = 4,28, 8,54 Гц, 1H), 7,08 (д, *J* = 8,50 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 2,57 (с, 3H). ЖХМС-В: вр. уд. 3,15 мин, *m/z* 413,8 [M+H]⁺.

Пример 169: *N*-(6-циано-5-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,4-диметоксибензолсульфонамид 169



*a) 3-Амино-5-метилбензо[*d*]изоксазол-6-карбонитрил А13*

- 5 К раствору этангидроксамовой кислоты (0,176 г, 2,34 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли 2-метилпропан-2-олат калия (0,26 г, 2,3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. Добавляли 2-фтор-5-метил-терефтгалогеннитрил (0,25 г, 1,6 ммоль), а затем ДМФ (3 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл),
- 10 водный слой экстрагировали с использованием этилацетата, объединенные органические слои промывали водой, сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (картридж SiO₂ 12 г, 0–50% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения (0,16 г, выход 59%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ
- 15 7,72 (с, 1H), 7,47 (т, *J* = 0,86 Гц, 1H), 2,65 (д, *J* = 0,86 Гц, 3H). ЖХМС-В: вр. уд. 2,90 мин, *m/z* 174,0 [M+H]⁺.

b) N-(6-циано-5-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,4-диметоксибензолсульфонамид 169

- 20 Раствор 2,4-диметоксибензол-1-сульфонилхлорида (0,22 г, 0,92 ммоль) и 3-амино-5-метил-1,2-бензоксазол-6-карбонитрила А13 (0,16 г, 0,92 ммоль) в пиридине (2,5 мл) облучали в микроволновом реакторе при 130 °С в течение 2 часов. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 50 минут, а затем реакционную смесь облучали в микроволновом реакторе при 130 °С в течение дополнительных 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили ДХМ (40 мл). Органические
- 25 слои промывали с использованием 1 М HCl (40 мл), водный слой дважды экстрагировали

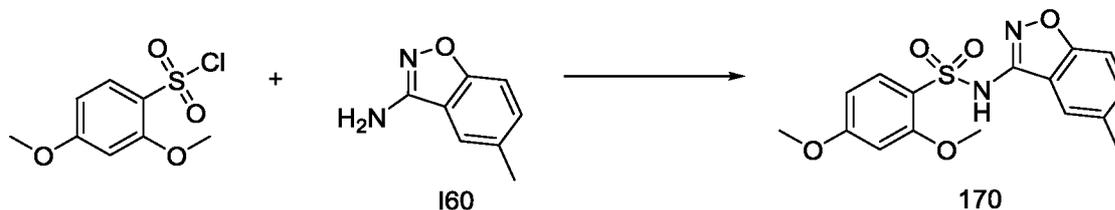
с использованием ДХМ (2 × 40 мл). Объединенные органические слои сушили в вакууме, загружали остаток на силикагель и очищали продукт с помощью колоночной хроматографии (картридж SiO₂ 24 г, 0–45% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением твердого вещества желтого цвета. Твердое вещество растворяли в теплом

5 MeOH и ДХМ, очищали твердофазной экстракцией (1 г Si-амин, 3 пустых объема MeOH, а затем 3 пустых объема ~1,25 М метанольного аммиака). Кислый элюат сушили в вакууме с получением твердого вещества белого цвета. Твердое вещество переносили в MeOH и удаляли MeOH в вакууме (повторяли 3 раза). Остаток повторно очищали с помощью колоночной хроматографии (картридж SiO₂ 24 г, 45% EtOAc в петролейном

10 бензине 40–60 °С) с получением двух партий указанного в заголовке соединения (22 и 78 мг, общая масса 100 мг, выход 29%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,66 (д, *J* = 8,80 Гц, 1H), 6,52 (д, *J* = 2,25 Гц, 1H), 6,44 (дд, *J* = 2,24, 8,85 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 2,67 (с, 3H). ЖХМС-В: вр. уд. 3,30 мин, *m/z* = 373,8 [M+H]⁺, 371,9 [M-H]⁻.

15

Пример 170: 2,4-диметокси-*N*-(5-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 170



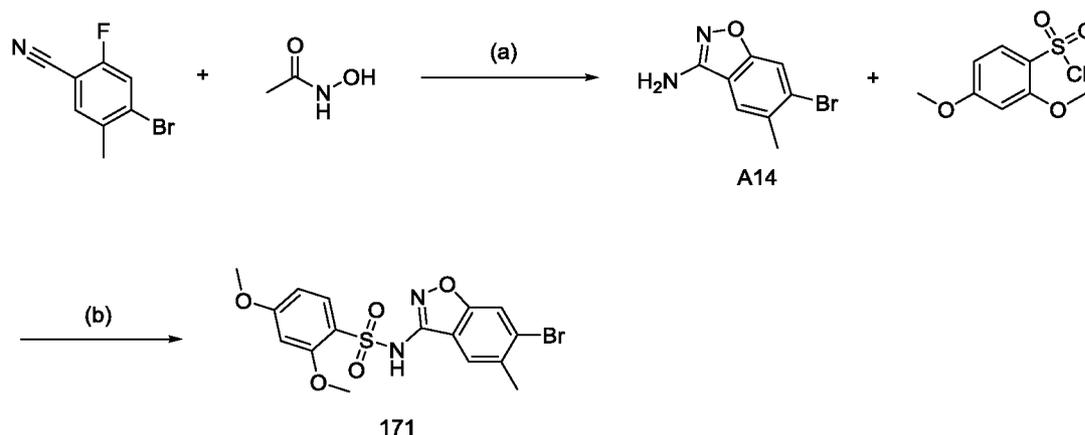
Раствор 2,4-диметоксибензол-1-сульфонилхлорида (0,0799 г, 0,337 ммоль) и 5-

20 метилбензо[*d*]изоксазол-3-амина 160 (0,050 г, 0,34 ммоль) в пиридине (1 мл) облучали в микроволновом реакторе при 110 °С в течение 2 часов. Полученную смесь загружали на силикагель и очищали продукт с помощью колоночной хроматографии (картридж SiO₂ 12 г, 0–45% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения (55,0 мг, выход 42%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400

25 МГц, CDCl₃) δ 7,86–7,82 (м, 1H), 7,72 (д, *J* = 8,81 Гц, 1H), 7,37–7,28 (м, 2H), 6,49 (д, *J* = 2,26 Гц, 1H), 6,43 (дд, *J* = 2,29, 8,82 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 2,47 (с, 3H). ЖХМС-А: вр. уд. 5,66 мин, *m/z* 348,8 [M+H]⁺, 347,1 [M-H]⁻.

Пример 171: *N*-(6-бром-5-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,4-диметоксибензолсульфонамид 171

30



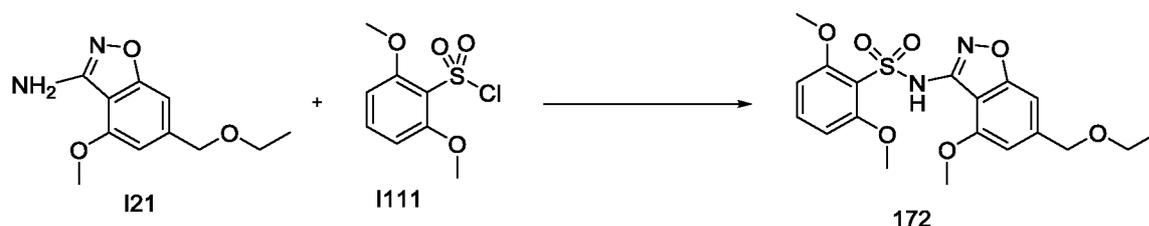
a) 6-Бром-5-метилбензо[d]изоксазол-3-амин A14

К раствору этангидроксамовой кислоты (0,263 г, 3,50 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли *t*-BuOK (393 мг, 3,50 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли 4-бром-2-фтор-5-метилбензонитрил (0,50 г, 2,3 ммоль) и перемешивали в течение дополнительных 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл), водный слой экстрагировали с использованием этилацетата, объединенные органические слои промывали водой, сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (картридж SiO₂ 12 г, 0–50% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения (0,30 г, выход 56%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,68 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 4,35 (шир. с, 2H), 2,49 (с, 3H). ЖХМС-В: вр. уд. 3,18 мин, *m/z* 229,8 [M+H]⁺.

b) N-(6-бром-5-метилбензо[d]изоксазол-3-ил)-2,4-диметоксибензолсульфонамид 171

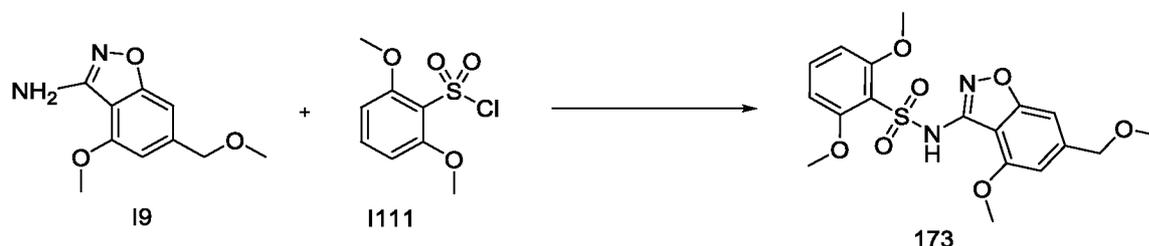
Раствор 2,4-диметоксибензолсульфонилхлорида (0,052 г, 0,22 ммоль) и 6-бром-5-метилбензо[d]изоксазол-3-амин A14 (0,050 г, 0,22 ммоль) в пиридине (1 мл) дважды облучали в микроволновом реакторе при 110 °С в течение 2 часов, а затем при 130 °С в течение 2 часов. Полученную смесь загружали на силикагель и очищали продукт с помощью колоночной хроматографии (картридж SiO₂ 4 г, 0–45% EtOAc в петролейном бензине 40–60 °С) с получением указанного в заголовке соединения (количественный выход 102 мг) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,98–7,94 (м, 1H), 7,70–7,65 (м, 2H), 6,50 (д, *J* = 2,24 Гц, 1H), 6,43 (дд, *J* = 2,26, 8,82 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2,51 (д, *J* = 0,87 Гц, 4H). ЖХМС-А: вр. уд. 6,08 мин, *m/z* 426,9 [M+H]⁺.

Пример 172: *N*-(6-(этоксиметил)-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид 172



К раствору 6-(этоксиметил)-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-амина I21 (250 мг, 1,13 ммоль) в безводном ТГФ (25 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере N_2 по каплям добавляли LiHMDS (1 М раствор в ТГФ, 4,5 мл, 4,5 ммоль) и перемешивали смесь при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч. Затем добавляли по каплям раствор 2,6-диметоксибензолсульфонилхлорида I111 (400 мг, 1,69 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл), оставляли смесь нагреться до к. т. и перемешивали в течение ночи. Смесь подкисляли до pH 4–5 с помощью 2 М водного раствора HCl и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 100/1) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 96% чистоты) в виде твердого вещества белого цвета. Дополнительная очистка методом преп. ВЭЖХ обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (60 мг, чистота 100%, выход 13%). ЖХМС-С: вр. уд. 2,08 мин; m/z 423,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,53 (с, 1H), 7,51 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,78–6,76 (м, 3H), 4,55 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,77 (с, 6H), 3,54 (к, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,19 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H).

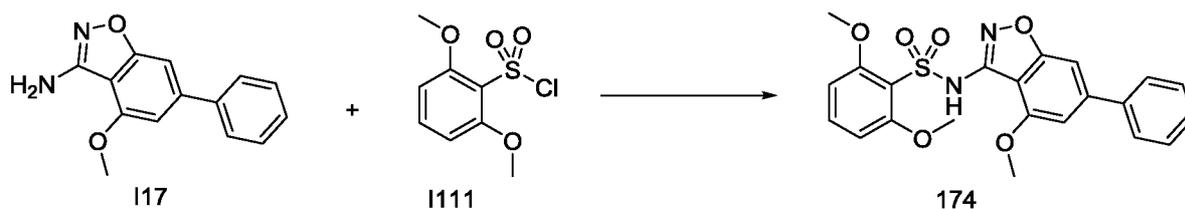
Пример 173: 2,6-диметокси-*N*-(4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 173



К раствору 4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-амина I9 (3,0 г, 14,4 ммоль) в безводном ТГФ (200 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере N_2 по каплям добавляли LiHMDS (1 М раствор в ТГФ, 43,2 мл, 43,2 ммоль) и перемешивали смесь при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч. Затем добавляли по каплям раствор 2,6-диметоксибензолсульфонилхлорида I111 (5,1 г, 21,6 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл), оставляли смесь нагреться до к. т. и перемешивали

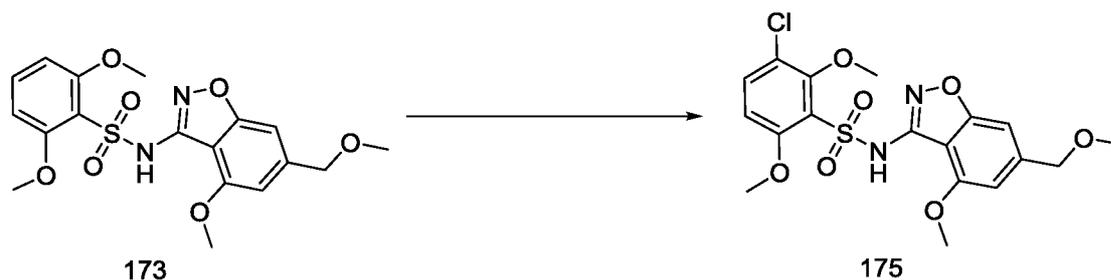
в течение ночи. Смесь подкисляли до pH 4–5 с помощью 2 М водного раствора HCl и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Реакцию повторяли с использованием 4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-амина I9 (2,0 г, 9,6 ммоль) в 150 мл ТГФ, две партии объединяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (пепт. эфир/EtOAc = от 8/1 до 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (4,1 г, 42%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 1,96 мин; *m/z* 409,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,58 (с, 1H), 7,52 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,78 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,76 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,77 (с, 6H), 3,33 (с, 3H).

Пример 174: 2,6-диметокси-*N*-(4-метокси-6-фенилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 174



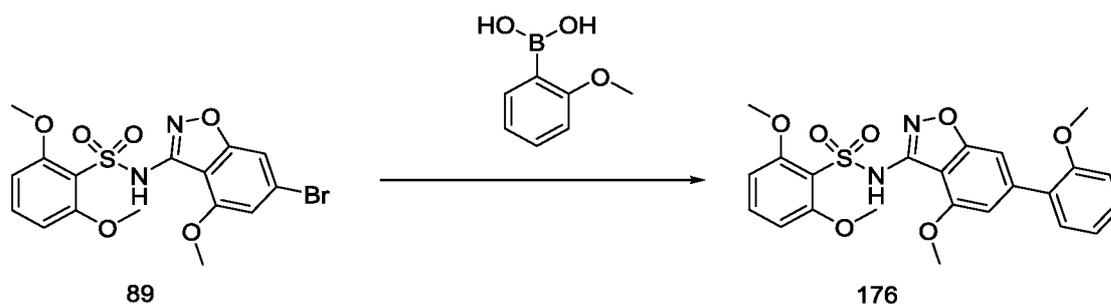
К раствору 4-метокси-6-фенилбензо[*d*]изоксазол-3-амина I17 (2,5 г, 10,4 ммоль) в безводном ТГФ (60 мл) при -78 °С в атмосфере N₂ по каплям добавляли LiHMDS (1 М раствор в ТГФ, 31,0 мл, 31,0 ммоль) и перемешивали смесь при -78 °С в течение 2 ч. Затем добавляли по каплям раствор 2,6-диметоксибензолсульфонилхлорида I11 (3,7 г, 15,6 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл), оставляли смесь нагреться до 0 °С и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду и промывали смесь с использованием EtOAc (50 мл × 2). Водный слой подкисляли до pH 3 с помощью 1 М водного раствора HCl и экстрагировали с использованием EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = 300/1) и дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = 200/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 33%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,61 (с, 1H), 7,80 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,50–7,44 (м, 5H), 7,09 (с, 1H), 6,80 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,79 (с, 6H); ЖХМС-С: вр. уд. 2,46 мин; *m/z* 441,0 [M+H]⁺.

Пример 175: 3-хлор-2,6-диметокси-*N*-(4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 175



К раствору 2,6-диметокси-*N*-(4-метокси-6-(метоксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида 173 (50 мг, 0,123 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли NCS (14 мг, 0,123 ммоль) и нагревали смесь при 50 °С в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли с использованием EtOAc (150 мл) и промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH = 120/1) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 27%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 2,21 мин; *m/z* 441,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,56 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,91 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,55 (с, 2H), 3,99 (с, 6H), 3,76 (с, 3H), 3,41 (с, 3H).

Пример 176: 2,6-диметокси-*N*-(4-метокси-6-(2-метоксифенил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 176

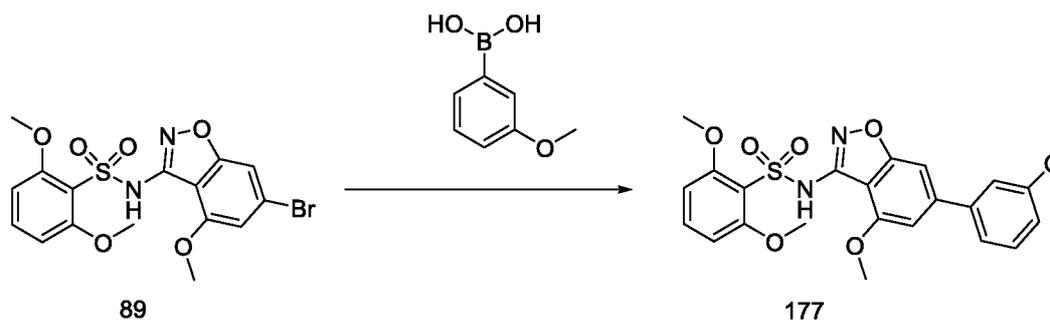


Смесь *N*-(6-бром-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида 89 (30 мг, 0,068 ммоль), (2-метоксифенил)бороновой кислоты (21 мг, 0,135 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (9 мг, 0,007 ммоль) и Na₂CO₃ (22 мг, 0,203 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) нагревали при 100 °С в атмосфере N₂ в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (петр. эфир/ EtOAc = 1/2) с получением указанного в заголовке соединения

(10 мг, 31%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 2,36 мин, m/z 471,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,60 (с, 1H), 7,51 (т, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,44–7,37 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,16 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,79 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,81 (с, 6H), 3,79 (с, 3H).

5

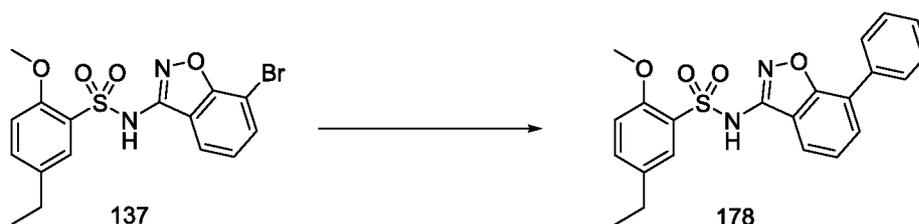
Пример 177: 2,6-диметокси-*N*-(4-метокси-6-(3-метоксифенил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 177



Смесь *N*-(6-бром-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида 89 (50 мг, 0,113 ммоль), (3-метоксифенил)бороновой кислоты (35 мг, 0,226 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (14 мг, 0,011 ммоль) и Na₂CO₃ (36 мг, 0,339 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) нагревали при 100 °С в атмосфере N₂ в течение ночи. Смесь оставляли охладиться до к. т., доводили уровень pH до 4–5, после чего разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 15%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 2,35 мин; m/z 471,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,63 (с, 1H), 7,51 (т, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,41 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,37–7,29 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 7,03–6,98 (м, 1H), 6,79 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,79 (с, 6H).

25

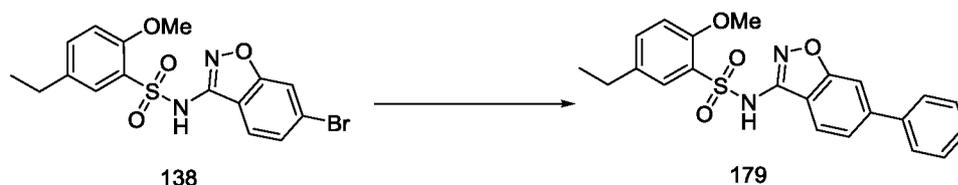
Пример 178: 5-этил-2-метокси-*N*-(7-фенилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 178



Суспензию *N*-(7-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида 137

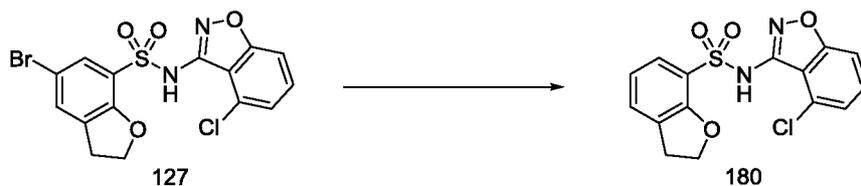
(100 мг, 0,24 ммоль), фенилбороновую кислоту (60 мг, 0,48 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (18 мг, 0,024 ммоль) и K₃PO₄·3H₂O (260 мг, 0,97 ммоль) в толуоле (5 мл), изопропанолe (2 мл) и воде (5 мл) нагревали при 100 °С в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Смесь оставляли охладиться до к. т., разбавляли EtOAc и промывали водой (25 мл × 3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петр. эфир/EtOAc = 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 55%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 3,06 мин; *m/z* 409,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,8 (с, 1H), 8,08–8,02 (м, 1H), 7,89–7,78 (м, 3H), 7,72 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,55–7,40 (м, 5H), 7,13–7,08 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,61 (к, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,15 (т, *J* = 7,5 Гц, 3H).

Пример 179: 5-этил-2-метокси-*N*-(6-фенилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 179



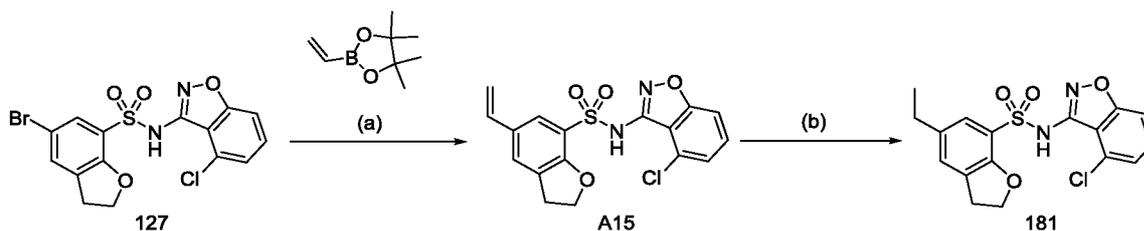
Смесь *N*-(6-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида 138 (120 мг, 0,3 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (45 мг, 0,06 ммоль), фенилбороновой кислоты (150 мг, 1,2 ммоль) и K₃PO₄·3H₂O (399 мг, 1,5 ммоль) в воде (10 мл), толуоле (10 мл) и изопропанолe (5 мл) нагревали при 85 °С в атмосфере N₂ в течение 4 ч. Смесь оставляли охладиться до к. т., разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с использованием диэтилового эфира (200 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 100/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 50%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 3,10 мин; *m/z* 409,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,7 (с, 1H), 8,14–8,08 (м, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,79–7,74 (м, 2H), 7,73–7,67 (м, 2H), 7,54–7,39 (м, 4H), 7,12–7,07 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,61 (к, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,15 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H).

Пример 180: *N*-(4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-сульфонамид 180



К раствору 5-бром-*N*-(4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-сульфонамида 127 (100 мг, 0,23 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 10% Pd/C (20 мг) и KOAc (20 мг, 0,28 ммоль) и перемешивали смесь при 40 °С в атмосфере H₂ в течение 2 ч, а затем при к. т. в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг 27%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,32 мин; *m/z* 351,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,9 (с, 1H), 7,76–7,62 (м, 2H), 7,53–7,43 (м, 3H), 6,96 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,50 (т, *J* = 8,8 Гц, 2H), 3,22 (т, *J* = 8,8 Гц, 2H).

Пример 181: *N*-(4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2,3-дигидробензофуран-7-сульфонамид 181



а) *N*-(4-Хлорбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-винил-2,3-дигидробензофуран-7-сульфонамид A15

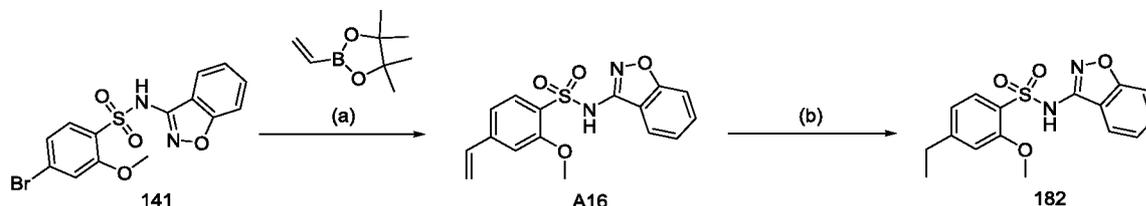
К раствору 5-бром-*N*-(4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-сульфонамида 127 (200 мг, 0,47 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл), EtOH (10 мл) и H₂O (10 мл) добавляли K₂CO₃ (206 мг, 1,86 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2- диоксаборолан (140 мг, 0,93 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (54 мг, 0,047 ммоль) и нагревали смесь при 90 °С в атмосфере N₂ в течение ночи. Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток разделяли между ДХМ (50 мл), водой (45 мл) и 2 М водн. раствором HCl (5 мл). Разделяли слои и промывали органический слой насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петр. эфир/EtOAc = 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг 70%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 0,40 мин; *m/z* 377,0 [M+H]⁺.

б) *N*-(4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2,3-дигидробензофуран-7-сульфонамид 181

К раствору *N*-(4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-винил-2,3-дигидробензофуран-7-сульфонамида A15 (120 мг, 0,32 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли 10% Pd/C (24 мг) и перемешивали смесь при к. т. в атмосфере H₂ в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (33 мг, 27%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,59 мин; *m/z* 379,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,8 (с, 1H), 7,75–7,70 (м, 1H), 7,69–7,63 (м, 1H), 7,47–7,43 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,46 (т, *J* = 8,7 Гц, 2H), 3,18 (т, *J* = 8,7 Гц, 2H), 2,56 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,13 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H).

10

Пример 182: *N*-(бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-4-этил-2-метоксибензолсульфонамид 182



a) N-(Бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метокси-4-винилбензолсульфонамид A16

К раствору *N*-(бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-4-бром-2-метоксибензолсульфонамида 141 (200 мг, 0,52 ммоль) в толуоле (16 мл), воде (8 мл) и изопропанолу (8 мл) добавляли K₂CO₃ (288 мг, 2,09 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (160 мг, 1,04 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (60 мг, 0,052 ммоль) и нагревали смесь при 90 °С в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл), 2 М водн. раствором HCl (20 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (80 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петр. эфир/EtOAc = 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 76%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,47 мин; *m/z* 331,0 [M+H]⁺, 353,0 [M+Na]⁺.

25

b) N-(Бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-4-этил-2-метоксибензолсульфонамид 182

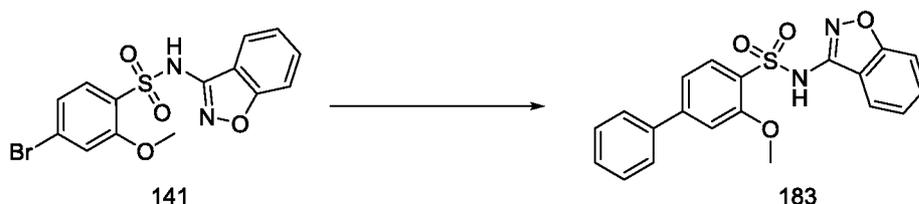
К раствору *N*-(бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метокси-4-винилбензолсульфонамида A16 (80 мг, 0,24 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (16 мг) и перемешивали смесь при 25 °С в течение ночи в атмосфере H₂. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (петр. эфир/EtOAc = 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 25%) в

30

виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,55 мин; m/z 333,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,7 (с, 1H), 8,07 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,66–7,55 (м, 2H), 7,44–7,31 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,96 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,63 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,17 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

5

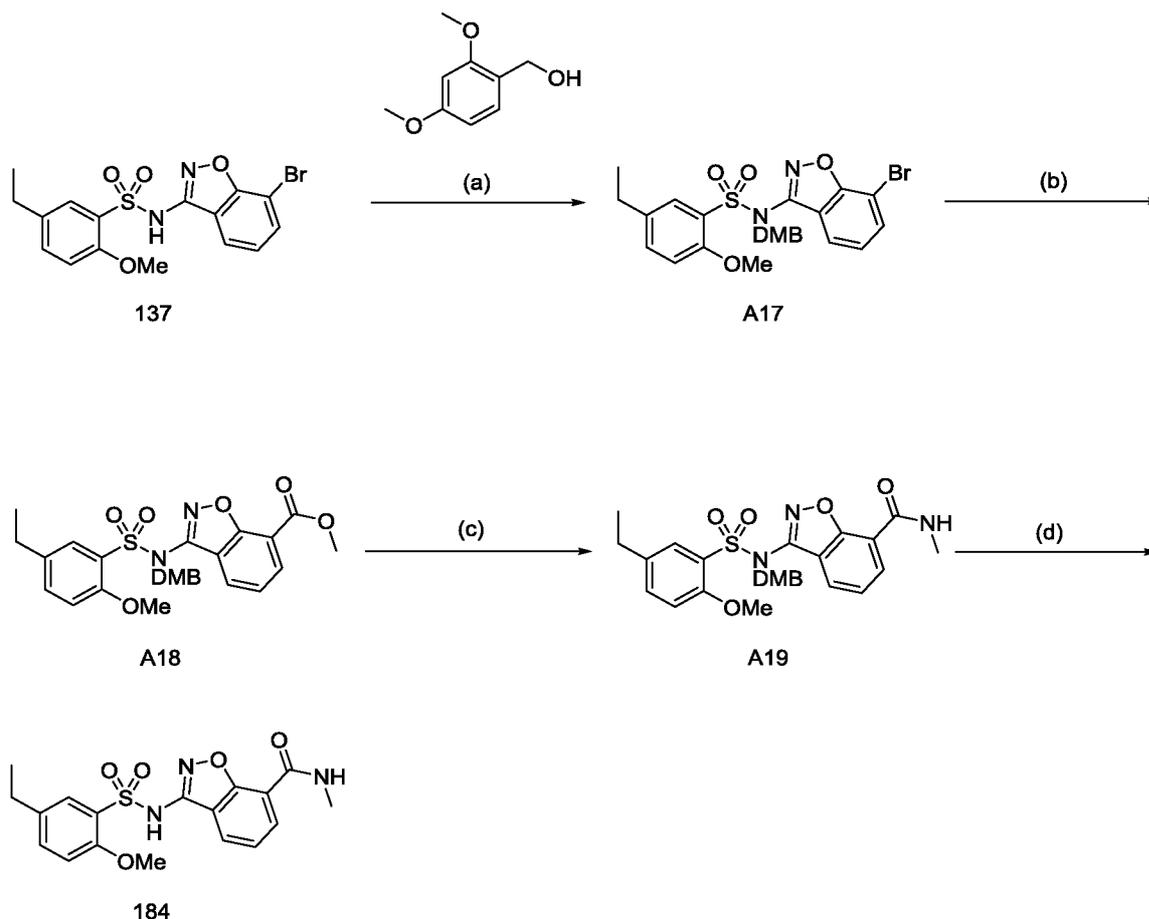
Пример 183: *N*-(Бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-3-метокси-[1,1'-бифенил]-4-сульфонамид 183



К раствору *N*-(бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-4-бром-2-метоксибензолсульфонамид 141 (100 мг, 0,26 ммоль) в толуоле (7 мл), воде (7 мл) и изопропанол (2,5 мл) добавляли K_2CO_3 (144 мг, 10 ммоль), фенилбороновую кислоту (64 мг, 0,52 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (30 мг, 0,026 ммоль) и нагревали смесь при 90 °С в атмосфере N_2 в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл), 2 М водн. раствором HCl (10 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (70 мл \times 2). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петр. эфир/EtOAc = от 100/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 46%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,79 мин; m/z 381,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,9 (с, 1H), 8,10 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,79–7,72 (м, 2H), 7,66–7,58 (м, 2H), 7,54–7,35 (м, 6H), 3,89 (с, 3H).

20

Пример 184: 3-(5-этил-2-метоксифенилсульфонамидо)-*N*-метилбензо[*d*]изоксазол-7-карбоксамид 184



a) *N*-(7-Бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-((2,4-диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид A17

5 К раствору *N*-(7-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида 137 (2,3 г, 5,5 ммоль), (2,4-диметоксифенил)метанола (1,4 г, 8,4 ммоль) и PPh_3 (3,6 г, 14,2 ммоль) в ТГФ (400 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 добавляли ДИАД (3,3 г, 16,4 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. В течение выходных дней. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии на силикагеле (петр. эфир/EtOAc = 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 32%) в виде твердого вещества голубого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 3,35 мин; m/z 583,1/585,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

b) Метил 3-(*N*-((2,4-диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метоксифенилсульфонамидо) бензо[*d*]изоксазол-7-карбоксилат A18

15 К раствору *N*-(7-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-((2,4-диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида A17 (250 мг, 1,34 ммоль) в MeOH (5 мл) и ДМФ (45 мл) добавляли Et_3N (675 мг, 6,68 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (98 мг, 0,13 ммоль) и нагревали смесь

при 80 °С в атмосфере СО в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли с использованием EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл × 3), насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петр. эфир/EtOAc = 4/1) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, 31%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 3,10 мин; *m/z* 541,2 [M+H]⁺.

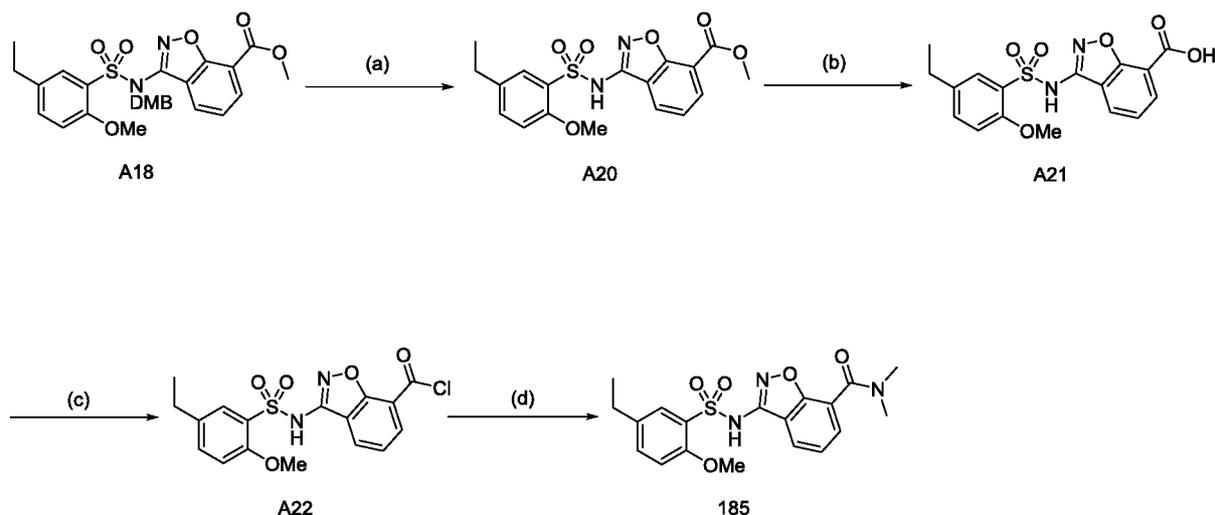
с) *3-(N-((2,4-Диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метоксифенилсульфонамидо)-N-метилбензо[d]изоксазол-7-карбоксамид A19*

Смесь метил 3-(N-((2,4-диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метоксифенилсульфонамидо) бензо[d]изоксазол-7-карбоксилата A18 (20 мг, 0,037 ммоль) и CH₃NH₂ (33% раствор в EtOH, 4 мл) нагревали при 100 °С в герметично закрытой пробирке в течение 30 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 100%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-D: вр. уд. 2,86 мин; *m/z* 540,2 [M+H]⁺.

d) *3-(5-Этил-2-метоксифенилсульфонамидо)-N-метилбензо[d]изоксазол-7-карбоксамид 184*

Смесь 3-(N-((2,4-диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метоксифенил сульфонамидо)-N-метилбензо[d]изоксазол-7-карбоксамида A19 (40 мг, 0,07 ммоль) и ТФК (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 64%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,35 мин; *m/z* 390,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,9 (с, 1H), 8,31–8,11 (м, 2H), 8,00–7,90 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,52–7,41 (м, 2H), 7,14–7,04 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,81 (с, 3H), 2,62 (к, *J* = 8,0, 7,6 Гц, 2H), 1,15 (т, *J* = 7,9 Гц, 3H).

Пример 185: 3-(5-этил-2-метоксифенилсульфонамидо)-N,N-диметилбензо[d]изоксазол-7-карбоксамид 185



*a) Метил 3-(5-этил-2-метоксифенилсульфонамидо)бензо[*d*]изоксазол-7-карбоксилат A20*

Смесь метил 3-(*N*-((2,4-диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метоксифенилсульфонамидо) бензо[*d*]изоксазол-7-карбоксилата A18 (150 мг, 0,28 ммоль) и ТФК (5 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петр. эфир/EtOAc = 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 74%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,63 мин; m/z 391,1 [M+H]⁺, 413,1 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,9 (с, 1H), 8,39–8,32 (м, 1H), 8,19–8,12 (м, 1H), 7,72 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,56–7,44 (м, 2H), 7,12–7,05 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 2,62 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1,16 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

*b) 3-((5-Этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[*d*]изоксазол-7-карбоновая кислота A21*

К суспензии метил 3-(5-этил-2-метоксифенилсульфонамидо) бензо[*d*]изоксазол-7-карбоксилата A20 (200 мг, 0,5 ммоль) в MeOH (10 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли 2 М водн. раствор NaOH (1,28 мл) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой и доводили уровень pH до 2–3. Полученный осадок собирали с помощью фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (144 мг, 75%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,43 мин; m/z 377,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,5 (с, 1H), 11,8 (с, 1H), 8,35–8,29 (м, 1H), 8,15–8,09 (м, 1H), 7,72 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,53–7,44 (м, 2H), 7,12–7,05 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,62 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,16 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

*c) 3-(5-Этил-2-метоксифенилсульфонамидо)бензо[*d*]изоксазол-7-карбонилхлорид A22*

Смесь 3-((5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[*d*]изоксазол-7-карбоновой кислоты

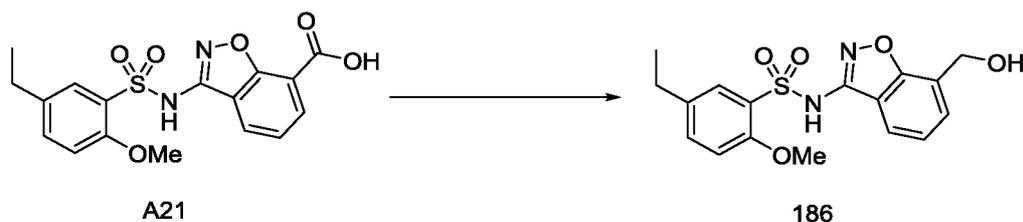
A21 (30 мг, 0,08 ммоль) и SOCl_2 (5 мл) нагревали при $85\text{ }^\circ\text{C}$ в атмосфере N_2 в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, 100%), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

5

d) 3-(5-Этил-2-метоксифенилсульфонамидо)-*N,N*-диметилбензо[*d*]изоксазол-7-карбоксамид 185

К раствору 3-(5-этил-2-метоксифенилсульфонамидо)бензо[*d*]изоксазол-7-карбонилхлорида A22 (31 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (1 мл) по каплям добавляли диметиламин (40% раствор в воде, 2 мл) и перемешивали смесь при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой, доводили уровень pH до 2–3 и экстрагировали с использованием ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 56%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,36 мин; m/z 404,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,9 (с, 1H), 8,21–8,06 (м, 1H), 7,78–7,56 (м, 2H), 7,45 (с, 2H), 7,17–6,97 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,61 (м, 2H), 1,15 (м, 3H).

20 **Пример 186:** 5-этил-*N*-(7-(гидроксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамид 186

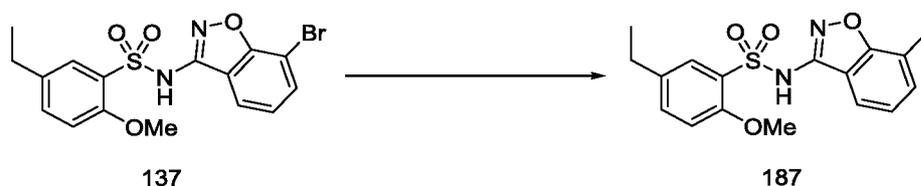


Смесь 3-(5-этил-2-метоксифенилсульфонамидо)бензо[*d*]изоксазол-7-карбоновой кислоты A21 (30 мг, 0,08 ммоль) и $\text{VH}_3 \cdot \text{TGF}$ (1 М раствор в ТГФ, 3 мл, 3 ммоль) перемешивали при к. т. в атмосфере N_2 в течение 5 ч. Реакцию гасили водой, и большую часть ТГФ удаляли при пониженном давлении. Уровень pH остатка доводили до 2–3 и экстрагировали с использованием ДХМ (15 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 71%) в виде твердого вещества светло-красного цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,35 мин; m/z 363,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,7 (с,

30

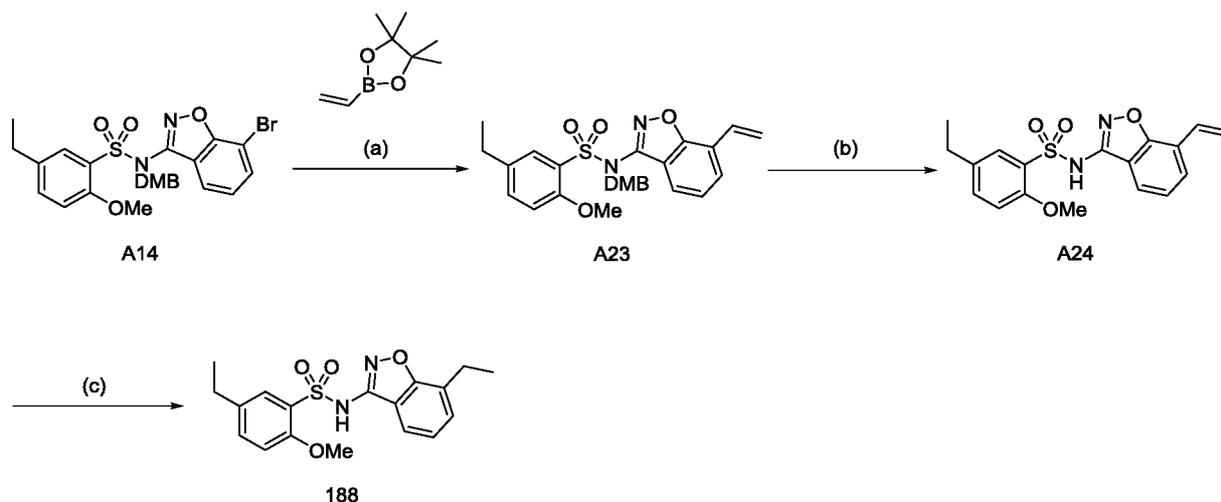
1H), 7,96–7,89 (м, 1H), 7,70 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,61–7,55 (м, 1H), 7,46 (дд, $J = 8,5, 2,3$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,12–7,05 (м, 1H), 5,39 (т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,70 (д, $J = 5,4$ Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,61 (к, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,16 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

5 **Пример 187: 5-этил-2-метокси-*N*-(7-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 187**



К суспензии *N*-(7-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида 137 (150 мг, 0,36 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) и воде (4,5 мл) добавляли K_2CO_3 (150 мг, 1,09 ммоль), метилбороновую кислоту (45 мг, 0,73 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (27 мг, 0,036 ммоль) и нагревали смесь при 90 °С в атмосфере N_2 в течение 4 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разделяли между EtOAc (50 мл), водой (40 мл) и 1 М водн. раствором HCl (15 мл). Разделяли слои, промывали органический слой 0,5 М водн. раствором HCl (40 мл × 2), насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 16%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,25 мин; m/z 347,1 $[M+H]^+$, 369,1 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,7 (с, 1H), 7,89–7,82 (м, 1H), 7,70 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,50–7,38 (м, 2H), 7,25 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,12–7,04 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,60 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,15 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Пример 188: 5-этил-*N*-(7-этилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамид 188



a) *N*-((2,4-диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метокси-*N*-(7-винилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид A23

К суспензии *N*-(7-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-((2,4-диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида A17 (200 мг, 0,36 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (3 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (110 мг, 0,71 ммоль), K₂CO₃ (148 мг, 1,07 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (26 мг, 0,036 ммоль) и нагревали смесь при 90 °С в атмосфере N₂ в течение 4 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли с использованием EtOAc (30 мл) и промывали водой (25 мл × 3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петр. эфир/EtOAc = 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, 52%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 3,28 мин; *m/z* 509,0 [M+H]⁺.

b) 5-Этил-2-метокси-*N*-(7-винилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид A24

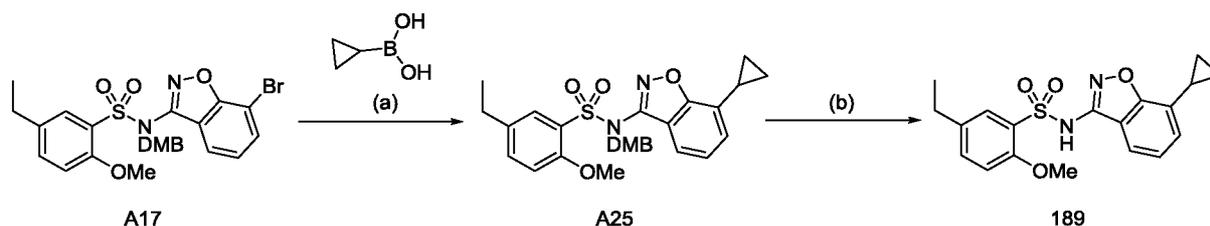
Смесь *N*-((2,4-диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метокси-*N*-(7-винилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида A23 (95 мг, 0,18 ммоль) и ТФК (4 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петр. эфир/EtOAc = 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 61%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,78 мин; *m/z* 359,1 [M+H]⁺

c) 5-Этил-*N*-(7-этилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамид 188

К раствору 5-этил-2-метокси-*N*-(7-винилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида A24 (35 мг, 0,098 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли 10% Pd/C (7 мг) и перемешивали смесь при к. т. в атмосфере H₂ в течение ночи. Смесь фильтровали, концентрировали фильтрат и

очищали остаток с помощью хроматографии на силикагеле (петр. эфир/EtOAc = 4/1) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 85%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,83 мин; m/z 361,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,7 (с, 1H), 7,90–7,83 (м, 1H), 7,70 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,50–7,40 (м, 2H), 7,28 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,12–7,05 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,80 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,61 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,22 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,15 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Пример 189: *N*-(7-циклопропилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид 189



a) *N*-(7-циклопропилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-((2,4-диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид A25

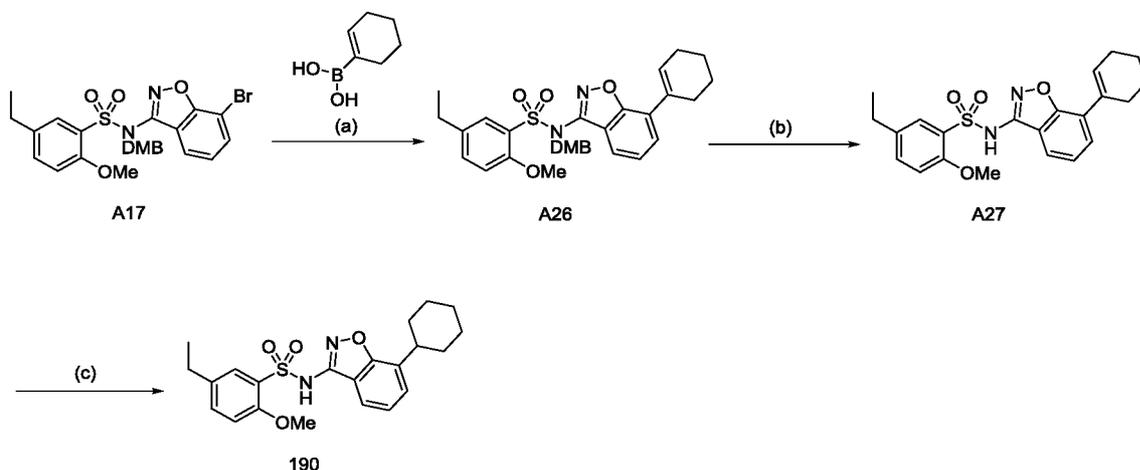
К суспензии *N*-(7-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-((2,4-диэтилбензил)окси)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида A17 (200 мг, 0,36 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и H₂O (3 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (61 мг, 0,71 ммоль), K₂CO₃ (148 мг, 1,07 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (26 мг, 0,036 ммоль) и нагревали смесь при 90 °С в атмосфере N₂ в течение 4 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли с использованием EtOAc (30 мл) и промывали водой (25 мл × 3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петр. эфир/EtOAc = 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 75%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 3,34 мин; m/z 523,2 $[M+H]^+$.

b) *N*-(7-Циклопропилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид 189

Смесь *N*-(7-циклопропилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-((2,4-диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида A25 (140 мг, 0,27 ммоль) и ТФК (6 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петр. эфир/EtOAc = 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 81%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,86 мин; m/z 373,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,7 (с, 1H), 7,81 (дд, $J = 7,0$, 2,1 Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,50–7,43 (м, 1H), 7,27–7,19 (м, 2H), 7,12–7,06 (м,

1H), 3,73 (с, 3H), 2,61 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,17–2,10 (м, 1H), 1,15 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,04–0,97 (м, 2H), 0,90–0,84 (м, 2H).

Пример 190: *N*-(7-циклогексилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид 190



a) *N*-(7-(циклогекс-1-ен-1-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид A26

К суспензии *N*-(7-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида A17 (200 мг, 0,36 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (3 мл) добавляли циклогекс-1-ен-1-илбороновую кислоту (90 мг, 0,71 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (26 мг, 0,036 ммоль) и K₂CO₃ (148 мг, 1,07 ммоль) и нагревали смесь при 90 °С в атмосфере N₂ в течение 4 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли с использованием EtOAc (30 мл) и промывали водой (25 мл × 3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 75%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

b) *N*-(7-(Циклогекс-1-ен-1-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид A27

Смесь *N*-(7-(циклогекс-1-ен-1-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида A26 (150 мг, 0,26 ммоль) и ТФК (7 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петр. эфир/EtOAc = 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 60%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 3,64 мин; m/z 413 [M+H]⁺.

с) *N*-(7-Циклогексилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид 190

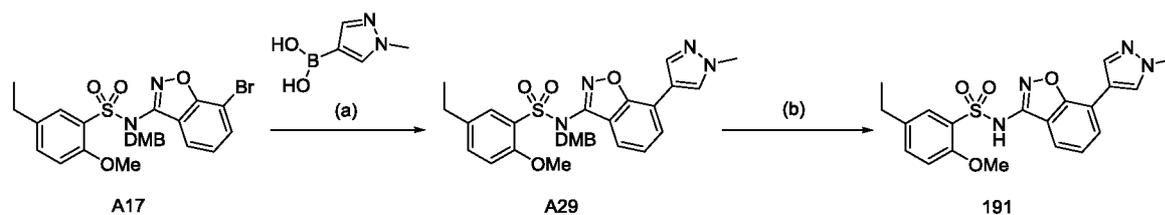
Смесь

N-(7-(циклогекс-1-ен-1-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-

метоксибензолсульфонамида A27 (65 мг, 0,15 ммоль) и 10% Pd/C (13 мг) в EtOAc (10 мл)

5 перемешивали при к.т. в атмосфере H₂ в течение 3 ч. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 61%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 3,34 мин; *m/z* 415,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,7 (с, 1H), 7,87–7,82 (м, 1H), 7,70 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,49–7,41 (м, 2H), 7,28 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,12–7,06 (м, 1H), 10 3,72 (с, 3H), 2,62 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,85–1,75 (м, 4H), 1,75–1,67 (м, 1H), 1,61–1,48 (м, 2H), 1,44–1,20 (м, 4H), 1,15 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H).

Пример 191: 5-этил-2-метокси-*N*-(7-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 191



15 *a)* *N*-((2,4-Диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метокси-*N*-(7-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид A29

К смеси *N*-(7-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-((2,4-диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида A17 (150 мг, 0,27 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и H₂O (3 мл) добавляли K₂CO₃ (110 мг, 0,80 ммоль), (1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бороновую кислоту (67 мг, 0,33 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (20 мг, 0,027 ммоль) и нагревали смесь при 90 °С в атмосфере N₂ в течение ночи. Смесь разбавляли с использованием 0,5 М водн. раствора HCl (30 мл) и удаляли большую часть органического растворителя при пониженном давлении. Оставшуюся водную смесь экстрагировали с использованием ДХМ (40 мл × 3), 25 объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 100/1) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 53%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

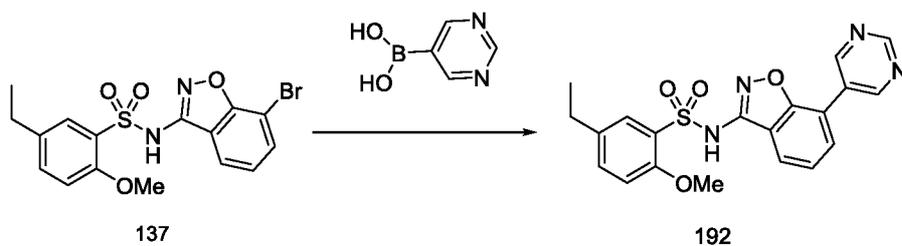
30 *b)* 5-Этил-2-метокси-*N*-(7-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-

ил)бензолсульфонамид 191

Смесь *N*-((2,4-диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метокси-*N*-(7-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида А29 (80 мг, 0,14 ммоль) и ТФК (3 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении.

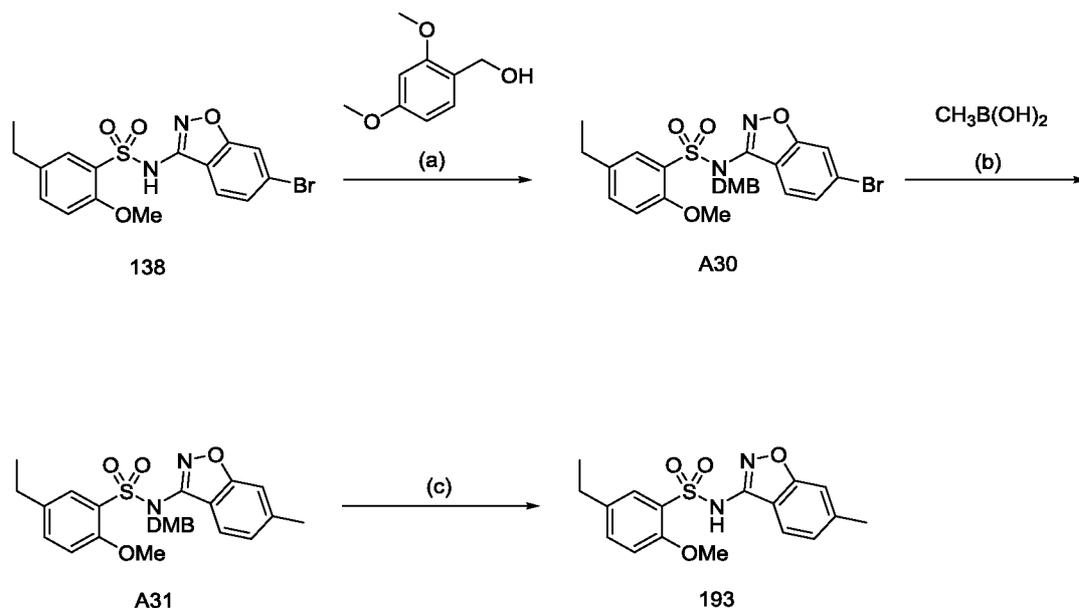
- 5 Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ/МеОН = 80/1) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 86%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,59 мин; m/z 413,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,8 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,91–7,84 (м, 2H), 7,72 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,50–7,43 (м, 1H), 7,41–7,32 (м, 1H), 7,13–7,06 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,62
10 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,16 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

Пример 192: 5-Этил-2-метокси-*N*-(7-(пиримидин-5-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 192



- 15 К суспензии *N*-(7-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида 137 (200 мг, 0,49 ммоль) в толуоле (16 мл), воде (8 мл) и изопропанолу (8 мл) добавляли пиримидин-5-илбороновую кислоту (181 мг, 1,46 ммоль), K_3PO_4 (518 мг, 1,95 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (36 мг, 0,049 ммоль) и нагревали смесь при 90 °С в атмосфере N_2 в течение
20 ночи. Уровень pH смеси доводили до 5–6 и экстрагировали с использованием EtOAc (20 мл \times 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью
25 хроматографии на силикагеле (ДХМ/МеОН = 40/1) с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 9%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,49 мин; m/z 411,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,9 (с, 1H), 9,34–9,18 (м, 2H), 8,17 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,62–7,42 (м, 3H), 7,17–7,06 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,62 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,16 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Пример 193: 5-этил-2-метокси-*N*-(6-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 193



a) *N*-(6-Бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид A30

К раствору *N*-(6-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида 138 (4,1 г, 10,0 ммоль), (2,4-диметоксифенил)метанола (2,5 г, 15,0 ммоль) и PPh_3 (6,6 г, 25,0 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 добавляли ДИАД (4,0 г, 20,0 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью хроматографии на силикагеле (пепт. эфир/ EtOAc = от 50/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 71%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

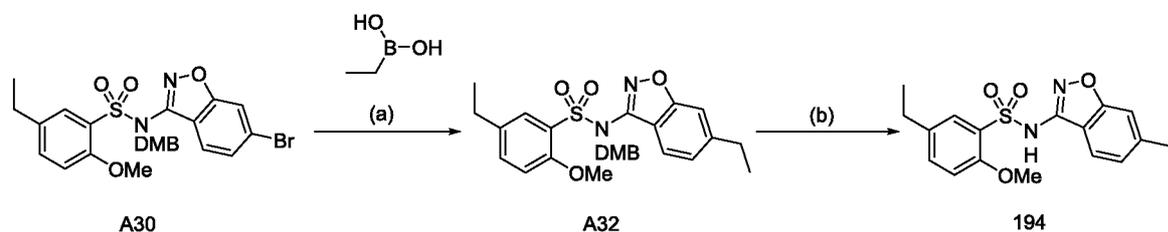
b) *N*-(2,4-Диметоксибензил)-5-этил-2-метокси-*N*-(6-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид A31

Смесь *N*-(6-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида A30 (120 мг, 0,214 ммоль), $\text{CH}_3\text{B(OH)}_2$ (64 мг, 1,07 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (31 мг, 0,428 ммоль) и K_2CO_3 (148 мг, 1,07 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) нагревали при 90 °С в атмосфере N_2 в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (пепт. эфир/ EtOAc = от 50/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (72 мг, 68%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

c) 5-Этил-2-метокси-*N*-(6-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 193

Смесь *N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метокси-*N*-(6-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида А31 (72 мг, 0,145 ммоль) и ТФК (3 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 50/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 90%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,76 мин; *m/z* 347,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,6 (с, 1H), 7,94–7,87 (м, 1H), 7,68 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,49–7,42 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,23–7,16 (м, 1H), 7,13–7,05 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,60 (к, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,14 (т, *J* = 7,5 Гц, 3H).

10 **Пример 194: 5-этил-*N*-(6-этилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамид 194**



a) *N*-(2,4-Диметоксибензил)-5-этил-*N*-(6-этилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамид А32

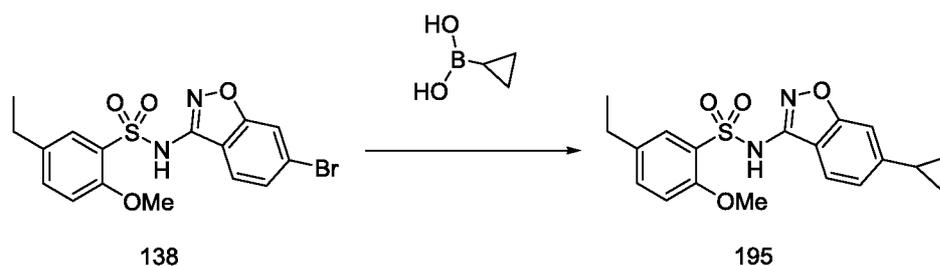
15 Смесь *N*-(6-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида А30 (200 мг, 0,356 ммоль), этилбороновой кислоты (132 мг, 1,78 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (52 мг, 0,071 ммоль) и K₂CO₃ (246 мг, 1,78 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл) нагревали при 90 °С в атмосфере N₂ в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между ДХМ (200 мл) и водой (50 мл). Разделяли слои, промывали органический слой водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 100/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 67%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

b) 5-Этил-*N*-(6-этилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамид 194

Смесь *N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-*N*-(6-этилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамида А32 (120 мг, 0,24 ммоль) и ТФК (5 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 50/1 до 3/1) с

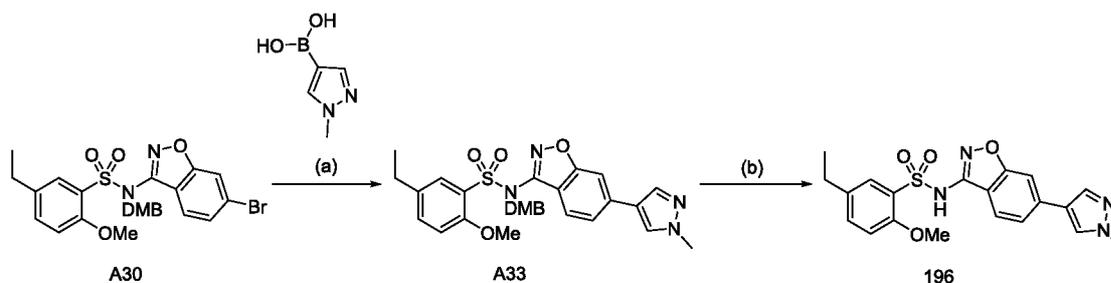
получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 94%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,84 мин; m/z 361,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,6 (с, 1H), 7,97–7,90 (м, 1H), 7,69 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,49–7,37 (м, 2H), 7,26–7,19 (м, 1H), 7,11–7,04 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,73 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,60 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,20 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H), 1,14 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Пример 195: *N*-(6-циклопропилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид 195



Смесь *N*-(6-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида 138 (206 мг, 0,5 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (215 мг, 2,5 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (73 мг, 0,1 ммоль) и K₂CO₃ (345 мг, 2,5 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл) нагревали при 90 °С в атмосфере N₂ в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 50/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 43%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,86 мин; m/z 373,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,6 (с, 1H), 7,91–7,85 (м, 1H), 7,68 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,48–7,42 (м, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,12–7,04 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,60 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,10–2,00 (м, 1H), 1,14 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,07–0,99 (м, 2H), 0,83–0,75 (м, 2H).

Пример 196: 5-этил-2-метокси-*N*-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 196



a) *N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метокси-*N*-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид A33

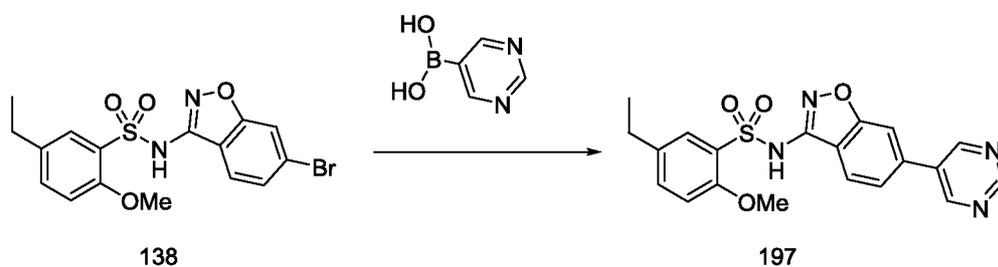
Смесь *N*-(6-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-

метоксибензолсульфонамида А30 (120 мг, 0,214 ммоль), (1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (54 мг, 0,428 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (31 мг, 0,043 ммоль) и K₂CO₃ (148 мг, 1,07 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) нагревали при 90 °С в атмосфере N₂ в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между ДХМ (150 мл) и водой (50 мл). Разделяли слои, промывали органический слой водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 50/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 75%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 3,05 мин; *m/z* 563,0 [M+H]⁺.

b) **5-Этил-2-метокси-*N*-(6-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 196**

Смесь *N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метокси-*N*-(6-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида А33 (90 мг, 0,16 ммоль) и ТФК (5 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 50/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 46%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,57 мин; *m/z* 413,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,6 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,06–7,95 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,70 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,64–7,56 (м, 1H), 7,50–7,42 (м, 1H), 7,13–7,05 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 2,61 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,15 (т, *J* = 7,5 Гц, 3H).

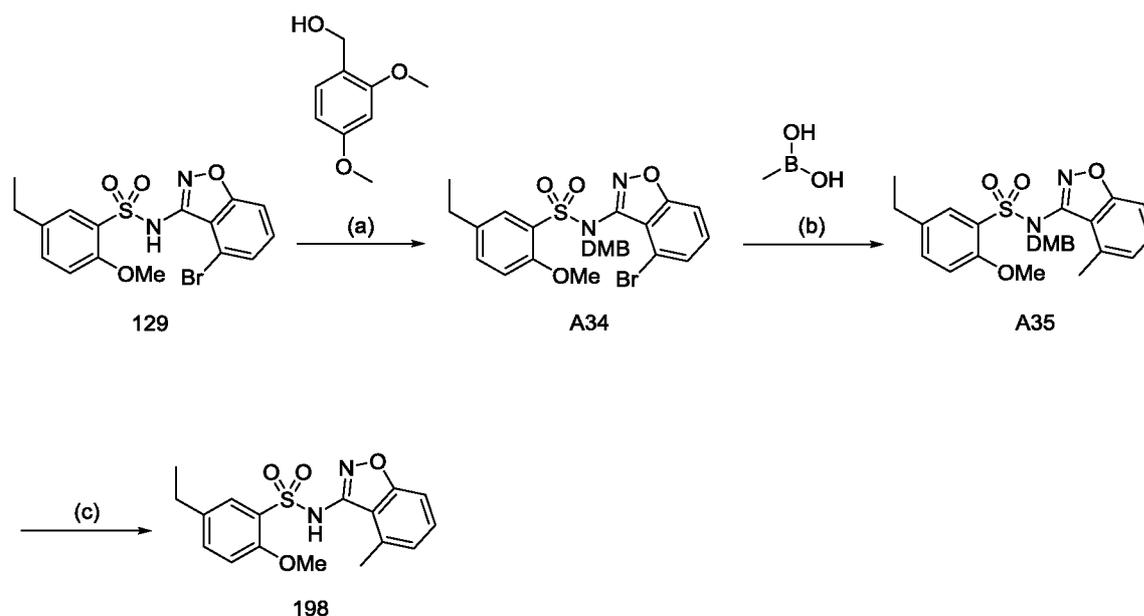
Пример 197: 5-Этил-2-метокси-*N*-(6-(пиримидин-5-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 197



Смесь *N*-(6-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида 138 (100 мг, 0,24 ммоль), пиримидин-5-илбороновой кислоты (45 мг, 0,36 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (28 мг, 0,024 ммоль) и K₂CO₃ (166 мг, 1,2 ммоль) в толуоле (8 мл), воде (8 мл) и изопропанолу (2 мл) нагревали при 90 °С в атмосфере N₂ в течение 4 ч. Добавляли 2 М

водн. раствор NaOH (15 мл) и перемешивали смесь при к. т. в течение 20 мин. Смесь промывали с использованием EtOAc (20 мл × 2), а затем доводили уровень pH до 2 с использованием конц. раствора HCl и экстрагировали с использованием ДХМ (50 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 15%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,97 мин; *m/z* 411,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,8 (с, 1H), 9,24 (с, 3H), 8,21–8,15 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,85–7,78 (м, 1H), 7,72 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,49–7,42 (м, 1H), 7,13–7,05 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,61 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,15 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H).

Пример 198: 5-этил-2-метокси-*N*-(4-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 198



15 *a)* *N*-(4-Бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-((2,4-диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид A34

К раствору *N*-(4-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида 129 (2,1 г, 5,1 ммоль), (2,4-диметоксифенил)метанола (1,3 г, 7,7 ммоль) и PPh₃ (3,35 г, 12,8 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 0 °С в атмосфере N₂ добавляли ДИАД (3,1 г, 15,3 ммоль) и перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 ч, а затем оставляли нагреться до к. т. и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 42%) в виде твердого вещества

белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 3,40 мин; m/z 583,0 $[M+H]^+$.

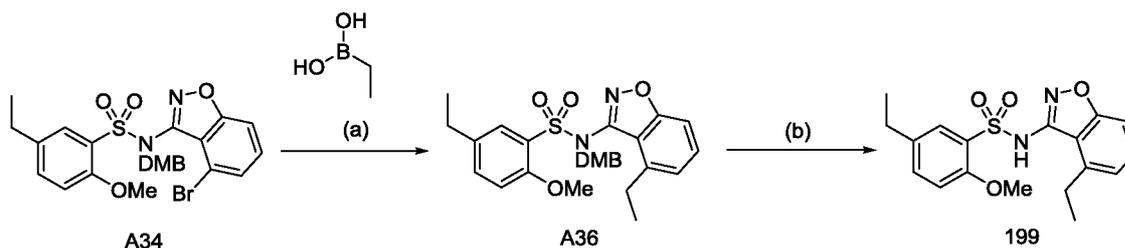
b) *N*((2,4-Диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метокси-*N*-(4-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид A35

- 5 Смесь *N*-(4-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*((2,4-диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида A34 (200 мг, 0,36 ммоль), метилбороновой кислоты (43 мг, 0,71 ммоль), K_2CO_3 (148 мг, 1,07 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (26 мг, 0,036 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (3 мл) нагревали при 90 °С в атмосфере N_2 в течение 4 ч. Уровень pH смеси доводили до 2–3, и удаляли большую часть растворителя при пониженном давлении.
- 10 Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с использованием ДХМ (25 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EA = 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (125 мг, 71%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали
- 15 непосредственно на следующей стадии.

c) 5-Этил-2-метокси-*N*-(4-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 198

- Смесь *N*((2,4-диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метокси-*N*-(4-метил бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида A35 (125 мг, 0,26 ммоль) и ТФК (3 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч, затем разбавляли ДХМ (100 мл), промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 92%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,69 мин m/z 347,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,6 (с, 1H), 7,58–7,56 (м, 1H), 7,52–7,46 (м, 3H), 7,18–7,14 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,62–2,56 (м, 5H), 1,14 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H)
- 25

Пример 199: 5-этил-*N*-(4-этилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамид 199



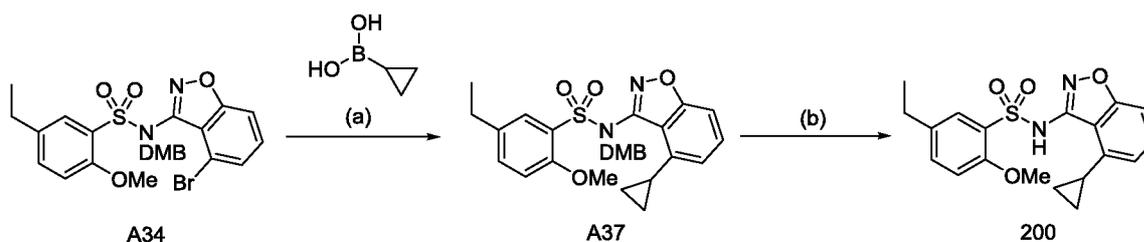
a) *N*-(2,4-Диметоксибензил)-5-этил-*N*-(4-этилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамид A36

Смесь *N*-(4-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-((2,4-диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида A34 (200 мг, 0,36 ммоль), этилбороновой кислоты (53 мг, 0,71 ммоль), K₂CO₃ (148 мг, 1,07 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (26 мг, 0,036 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и H₂O (3 мл) нагревали при 90 °С в атмосфере N₂ в течение 4 ч. Уровень pH смеси доводили до 2–3, и удаляли большую часть растворителя при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали с использованием ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 66%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

15 b) 5-Этил-*N*-(4-этилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамид 199

Смесь *N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-*N*-(4-этилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамида A36 (120 мг, 0,23 ммоль) и ТФК (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 3 ч, затем разбавляли ДХМ (100 мл), промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 89%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,80 мин 361,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,5 (с, 1H), 7,60–7,49 (м, 4H), 7,22–7,18 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 8,09 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,59 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H), 1,14 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H).

25 **Пример 200:** *N*-(4-циклопропилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид 200



a) *N*-(4-Циклопропилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид A37

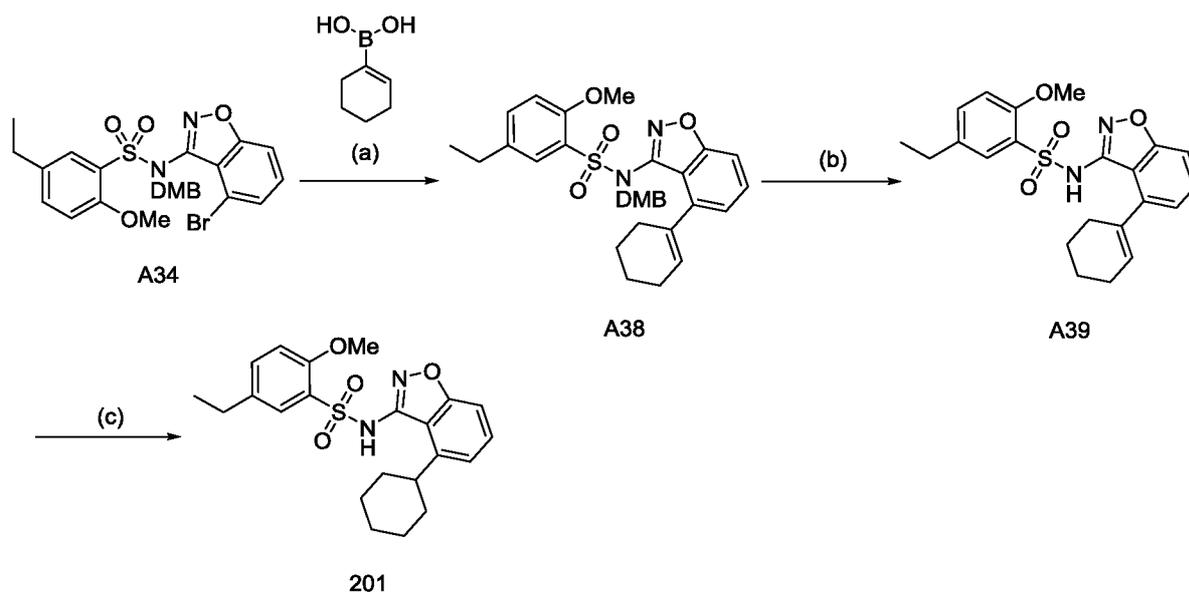
Смесь *N*-(4-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-((2,4-диметоксибензил)окси)-5-этил-2-

метоксибензолсульфонамида А34 (200 мг, 0,36 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (61 мг, 0,71 ммоль), K_2CO_3 (148 мг, 1,07 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (26 мг, 0,036 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и H_2O (3 мл) нагревали при 90 °С в атмосфере N_2 в течение 4 ч. Уровень рН смеси довели до 2–3, и удаляли большую часть растворителя при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали с использованием ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/ $EtOAc$ = 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 66%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

b) N-(4-Циклопропилбензо[d]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид 200

Смесь *N*-(4-циклопропилбензо[d]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида А37(130 мг, 0,25 ммоль) и ТФК (3 мл) перемешивали при к. т. в атмосфере N_2 в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/ $EtOAc$ = 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 92%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,81 мин, 373,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,6 (с, 1H), 7,58–7,57 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,53–7,42 (м, 3H), 7,18–7,16 (м, 1H), 6,86–6,84 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,72 (м, 1H), 2,60 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,14 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H), 1,02–0,98 (м, 2H), 0,82–0,78 (м, 2H).

Пример 201: *N*-(4-циклогексилбензо[d]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид 201



a) N-(4-(Циклогекс-1-ен-1-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид A38

Смесь *N*-(4-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-((2,4-диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида A34 (200 мг, 0,36 ммоль), циклогекс-1-ен-1-илбороновой кислоты (90 мг, 0,71 ммоль), K₂CO₃ (148 мг, 1,07 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (26 мг, 0,036 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и H₂O (3 мл) нагревали при 90 °С в атмосфере N₂ в течение 4 ч. Большую часть растворителя удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (30 мл), доводили уровень pH до 1–2 и экстрагировали с использованием ДХМ (35 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = 100/1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 75%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

b) N-(4-(Циклогекс-1-ен-1-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид A39

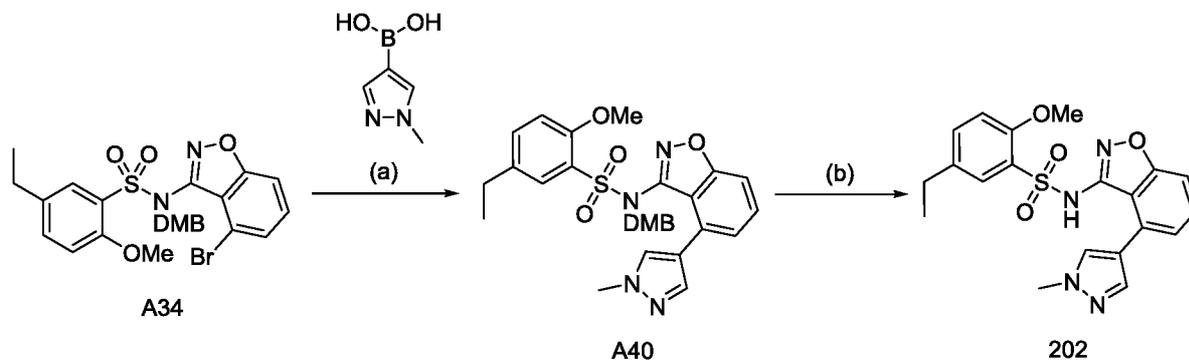
Смесь *N*-(4-(циклогекс-1-ен-1-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида A38 (150 мг, 0,27 ммоль) и ТФК (3 мл) перемешивали при к. т. в атмосфере N₂ в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 73%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

с) *N*-(4-Циклогексилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид 201

Смесь *N*-(4-(циклогекс-1-ен-1-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида А39 (80 мг, 0,19 ммоль) и 10% Pd/C (16 мг) в EtOAc (10 мл) перемешивали при к. т. в атмосфере H₂ в течение 3 ч. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 94%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 3,24 мин, 415,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,5 (с, 1H), 7,58–7,48 (м, 4H), 7,26 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,19 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,62–3,56 (м, 1H), 2,59 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,91–1,71 (м, 5H), 1,45–1,23 (м, 5H), 1,15 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H).

10

Пример 202: 5-этил-2-метокси-*N*-(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 202



а) *N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метокси-*N*-(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид А40

15

Смесь *N*-(4-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-((2,4-диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида А34 (200 мг, 0,36 ммоль), (1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (90 мг, 0,71 ммоль), K₂CO₃ (148 мг, 1,07 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (26 мг, 0,036 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и H₂O (3 мл) нагревали при 90 °С в атмосфере N₂ в течение 4 ч. Большую часть растворителя удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (30 мл), доводили уровень рН до 1–2 и экстрагировали с использованием ДХМ (35 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = 100/1) с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, 53%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

20

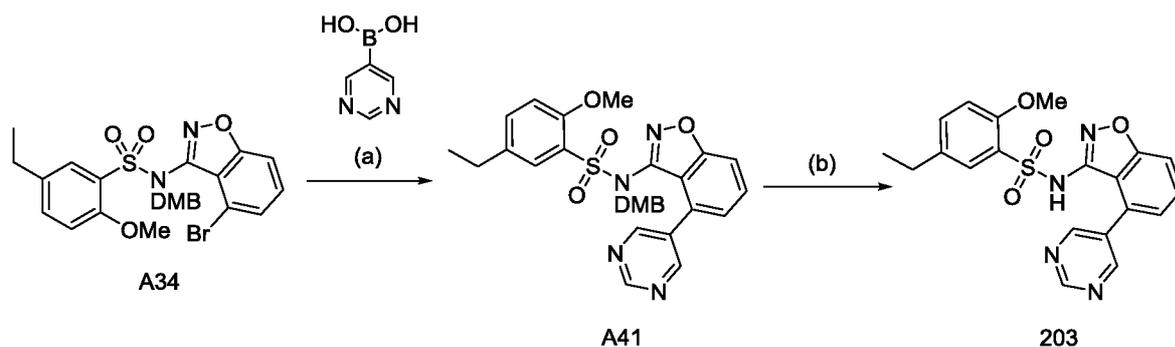
25

б) 5-Этил-2-метокси-*N*-(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-

ил)бензолсульфонамид 202

Смесь *N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метокси-*N*-(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида А40 (105 мг, 0,19 ммоль) и ТФК (2 мл) перемешивали при к. т. в атмосфере N₂ в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = 80/1) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 79%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,587 мин, *m/z* 413,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,2 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,66–7,45 (м, 4H), 7,39 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,13 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 2,58 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,15 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H).

Пример 203: 5-Этил-2-метокси-*N*-(4-(пиримидин-5-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 203



а) *N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метокси-*N*-(4-(пиримидин-5-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид А41

Смесь *N*-(4-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-((2,4-диметоксибензил)окси)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида А34 (200 мг, 0,36 ммоль), пиримидин-5-илбороновой кислоты (43 мг, 0,71 ммоль), K₂CO₃ (148 мг, 1,07 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (26 мг, 0,036 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и H₂O (3 мл) нагревали при 90 °С в атмосфере N₂ в течение 4 ч. Большую часть растворителя удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (30 мл), доводили уровень рН до 1–2 и экстрагировали с использованием ДХМ (35 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = 60/1) с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, 47%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

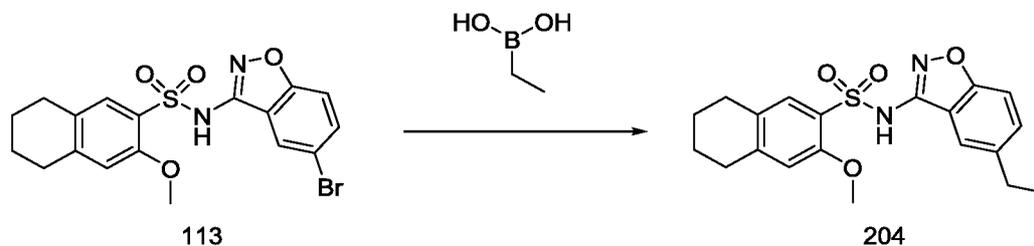
б) 5-Этил-2-метокси-*N*-(4-(пиримидин-5-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид

203

Смесь *N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метокси-*N*-(4-(пиримидин-5-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида А41 (95 мг, 0,17 ммоль) и ТФК (2 мл) перемешивали при к. т. в атмосфере N₂ в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/МеОН = 40/1) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 65%) в виде твердого вещества красного цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,50 мин, *m/z* 411,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,5 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,97 (с, 2H), 7,86–7,79 (м, 2H), 7,53–7,38 (м, 3H), 7,13–7,11 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,55 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,11 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H).

10

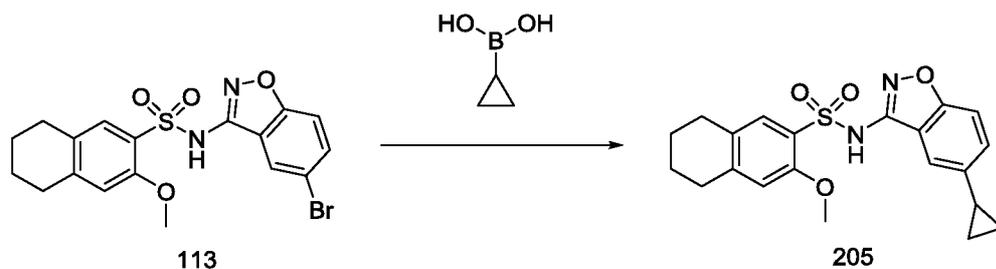
Пример 204: *N*-(5-этилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-3-метокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-сульфонамид 204



Смесь *N*-(5-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-3-метокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-сульфонамида 113 (219 мг, 0,5 ммоль), этилбороновой кислоты (185 мг, 2,5 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (73 мг, 0,1 ммоль) и K₂CO₃ (345 мг, 2,5 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (20 мл) нагревали при 90 °С в атмосфере N₂ в течение ночи. После этого уровень pH смеси довели до 1 и удаляли большую часть растворителя при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с использованием ДХМ (100 мл). Органический экстракт промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петр. эфир/EtOAc = от 10/1 до 2/1) с последующей препаративной ТСХ (петр. эфир/EtOAc = 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (52 мг, 27%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 3,06 мин, *m/z* 387,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,4 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,51–7,43 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,77–2,65 (м, 6H), 1,75–1,66 (м, 4H), 1,24 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H).

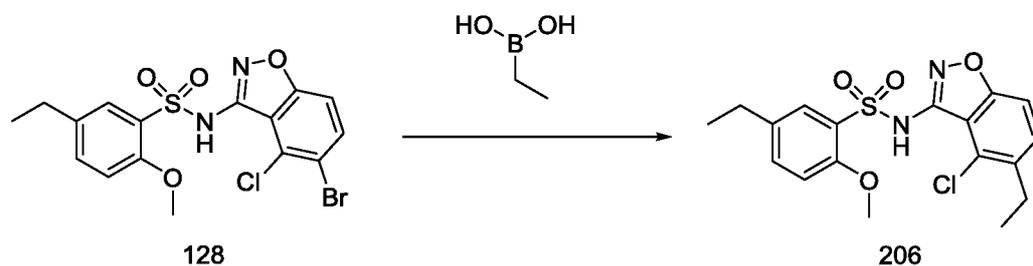
Пример 205: *N*-(5-циклопропилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-3-метокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-сульфонамид 205

30



Смесь *N*-(5-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-3-метокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-сульфонамида 113 (219 мг, 0,5 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (215 мг, 2,5 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (73 мг, 0,1 ммоль) и K₂CO₃ (345 мг, 2,5 ммоль) в 1,4-диоксане 5 (20 мл) и воде (4 мл) нагревали при 90 °С в атмосфере N₂ в течение ночи. После этого уровень рН смеси довели до 1 с использованием конц. HCl, и большую часть растворителя удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с использованием ДХМ (100 мл). Органический экстракт промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и 10 концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петр. эфир/EtOAc = от 10/1 до 2/1) с последующей препаративной ТСХ (петр. эфир/EtOAc = 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 25%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 3,07 мин, *m/z* 399,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,4 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,47–7,43 (м, 1H), 7,40– 15 7,35 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,77–2,65 (м, 4H), 2,08–2,00 (м, 1H), 1,74–1,66 (м, 4H), 1,04–0,96 (м, 2H), 0,68–0,61 (м, 2H).

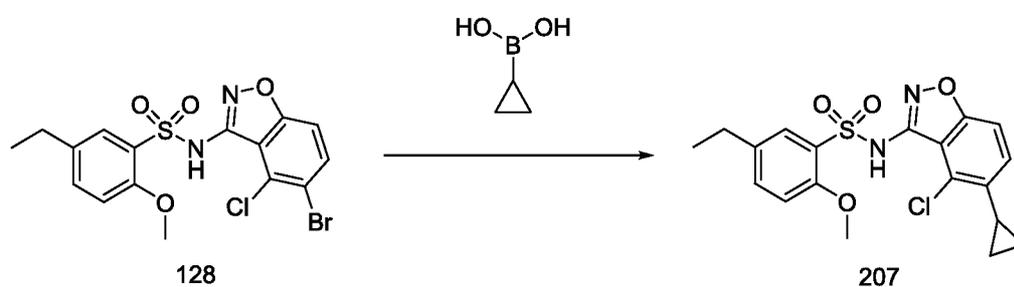
Пример 206: *N*-(4-хлор-5-этилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид 206



Смесь *N*-(5-бром-4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метокси бензолсульфонамида 128 (200 мг, 0,449 ммоль), этилбороновой кислоты (166 мг, 2,244 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (66 мг, 0,09 ммоль) и K₂CO₃ (310 мг, 2,244 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл) 20 нагревали при 90 °С в атмосфере N₂ в течение ночи. После этого уровень рН смеси довели до 2 с использованием 1 М водн. раствора HCl, и большую часть растворителя удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали с 25

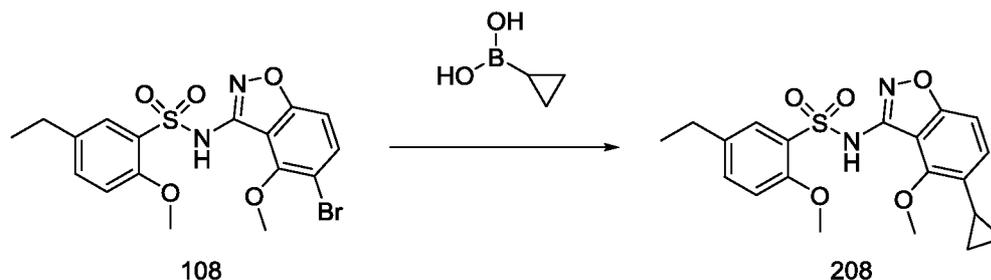
использованием ДХМ. Органический экстракт промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (пепт. эфир/ EtOAc = от 50/1 до 2/1) с последующей препаративной ТСХ (ДХМ/ MeOH = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 9%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,89 мин, m/z 395,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,4 (с, 1H), 7,64 (с, 2H), 7,61–7,57 (м, 1H), 7,49–7,44 (м, 1H), 7,15–7,10 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,80 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,60 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,21–1,11 (м, 6H).

10 **Пример 207:** *N*-(4-хлор-5-циклопропилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид **207**



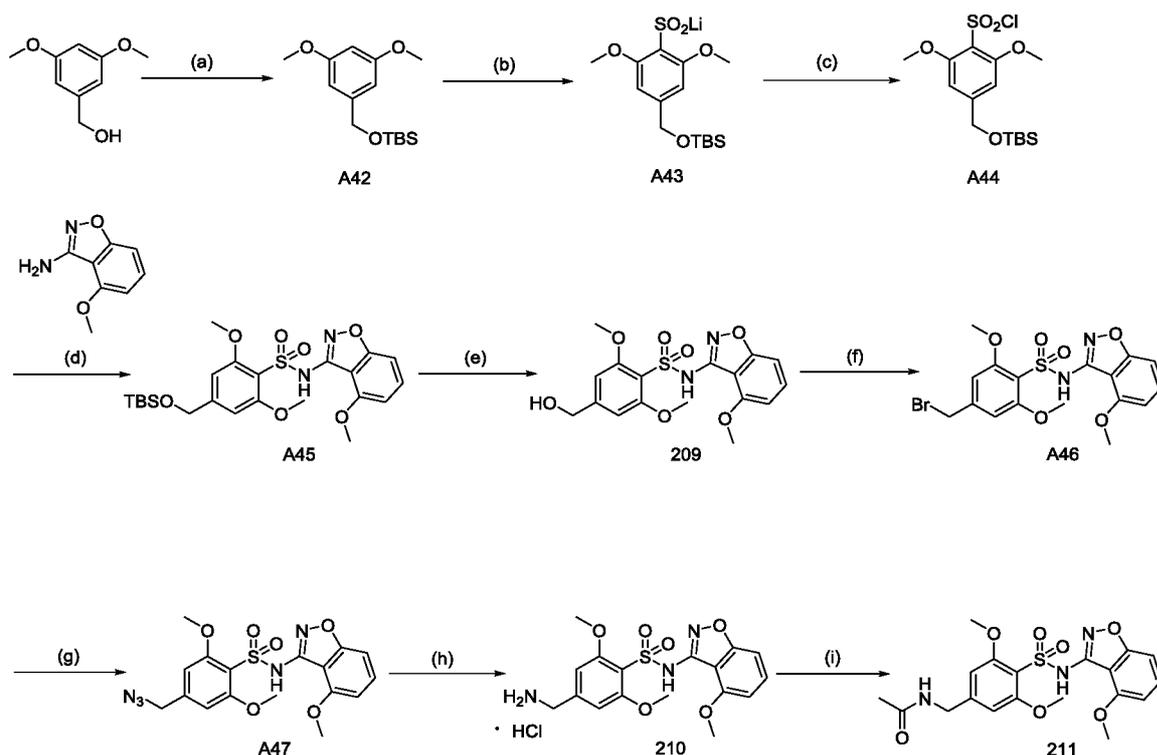
Смесь *N*-(5-бром-4-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метокси бензолсульфонамида 128 (200 мг, 0,449 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (193 мг, 2,244 ммоль), Pd(dppf) Cl_2 (66 мг, 0,09 ммоль) и K_2CO_3 (310 мг, 2,244 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл) нагревали при 90 °С в атмосфере N_2 в течение ночи. После этого уровень pH смеси довели до 2 с использованием 1 М водн. раствора HCl , и большую часть растворителя удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали с использованием ДХМ. Органический экстракт промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (пепт. эфир/ EtOAc = от 50/1 до 3/1) с последующей препаративной ТСХ (ДХМ/ MeOH = 100/1) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 11%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,91 мин, m/z 407,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,4 (с, 1H), 7,64–7,56 (м, 2H), 7,52–7,44 (м, 1H), 7,34–7,27 (м, 1H), 7,17–7,11 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,60 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,27–2,17 (м, 1H), 1,15 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H), 1,08–1,00 (м, 2H), 0,78–0,70 (м, 2H).

30 **Пример 208:** *N*-(5-циклопропил-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид **208**



Смесь *N*-(5-бром-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метокси бензолсульфонамида 108 (100 мг, 0,227 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (97 мг, 1,133 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (33 мг, 0,046 ммоль) и K₂CO₃ (156 мг, 1,133 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл) нагревали при 90 °С в атмосфере N₂ в течение ночи. После этого уровень pH смеси доводили до 2 с использованием 1 М водн. раствора HCl, и большую часть растворителя удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали с использованием ДХМ. Органический экстракт промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (пепт. эфир/EtOAc = от 50/1 до 3/1) с последующей препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH = 100/1) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 33%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд 2,87 мин; *m/z* 403,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,4 (с, 1H), 7,63 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,50–7,45 (м, 1H), 7,32–7,26 (м, 1H), 7,19–7,12 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2,61 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,22–2,15 (м, 1H), 1,15 (т, *J* = 7,5 Гц, 3H), 1,03–0,94 (м, 2H), 0,76–0,64 (м, 2H).

Примеры 209, 210 и 211



a) трет-Бутил((3,5-диметоксибензил)окси)диметилсилан A42

К раствору (3,5-диметоксифенил)метанола (10 г, 0,059 моль) и имидазола (6,07 г, 0,089 моль) в ДМФ (100 мл) при к. т. добавляли ТБС-Cl (9,86 г, 0,065 моль) и перемешивали смесь в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc. Органический экстракт промывали водой, концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 20/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (13 г, 77%) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

b) Литий 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,6-диметоксибензолсульфинат A43

К раствору *tert*-бутил((3,5-диметоксибензил)окси)диметилсилана A42 (5 г, 0,018 моль) и ТМЭДА (2,26 г, 0,020 моль) в *n*-гексане (100 мл) при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляли *n*-BuLi (2,5 М раствор в гексанах, 7,8 мл, 0,020 моль) и перемешивали смесь при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. Смесь повторно охлаждали до $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ и барботировали газообразным SO_2 в течение 30 мин. Полученный осадок собирали с помощью фильтрации и промывали *n*-гексаном с получением указанного в заголовке соединения (6,2 г, 100%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

c) 4-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,6-диметоксибензолсульфонилхлорид A44

К смеси 4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,6-диметокси бензолсульфината лития А43 (6,2 г, 0,018 моль) в *n*-гексане (100 мл) при 0 °С добавляли SO₂Cl₂ (2,39 г, 0,018 моль) и перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 ч. Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали *n*-гексаном, а затем растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 20/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, 36%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

10 *d)* 4-(((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,6-диметокси-*N*-(4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид А45

К раствору 4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-амина (819 мг, 4,99 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78 °С добавляли LiHMDS (1 М раствор в ТГФ, 5,98 мл, 5,98 ммоль) и перемешивали смесь при 0 °С в течение 30 мин, а затем охлаждали до -60 °С. Добавляли раствор 4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,6-диметоксибензолсульфонилхлорида А44 (1,9 г, 4,99 ммоль) в ТГФ (20 мл) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Уровень pH смеси довели до 5 с использованием 1 М водн. раствора HCl и экстрагировали с использованием EtOAc. Органический экстракт концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 100/1 до 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 7%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 3,33 мин, *m/z* 509,0 [M+H]⁺.

e) 4-(Гидроксиметил)-2,6-диметокси-*N*-(4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 209

25 К раствору 4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,6-диметокси-*N*-(4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида А45 (170 мг, 0,334 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли ТБАФ (175 мг, 0,668 ммоль), и перемешивали смесь при к. т. в течение 3 ч. Реакцию гасили с использованием 1 М водн. раствора HCl и экстрагировали смесь с использованием EtOAc. Органический экстракт концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH = от 100/1 до 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 23%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 1,93 мин, *m/z* 394,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,40 (с, 1H), 7,55 (т, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,18–7,12 (м, 1H), 6,89–6,82 (м, 1H), 6,72 (с, 2H), 5,39 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 4,49 (д, *J* = 5,8 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,77 (с, 6H).

f) 4-(Бромметил)-2,6-диметокси-N-(4-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид А46

Раствор 4-(гидроксиметил)-2,6-диметокси-N-(4-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил) бензолсульфонамида 209 (1,0 г, 2,53 ммоль), CBr_4 (2,52 г, 7,60 ммоль) и PPh_3 (1,99 г, 7,60 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = от 50/1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 52%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

g) 4-(Азидометил)-2,6-диметокси-N-(4-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид А47

Раствор 4-(бромметил)-2,6-диметокси-N-(4-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил) бензолсульфонамида А46 (200 мг, 0,44 ммоль) и NaN_3 (85 мг, 1,31 ммоль) в ДМФ (5 мл) нагревали при 50 °С в течение 3 ч. Смесь выливали в воду, а осадок собирали с помощью фильтрации. Осадок на фильтре промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 54%) в виде твердого вещества серого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,45 мин, m/z 420,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

h) 4-(Аминометил)-2,6-диметокси-N-(4-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид гидрохлорид 210

Раствор 4-(азидометил)-2,6-диметокси-N-(4-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил) бензолсульфонамида А47 (300 мг, 0,716 ммоль) и PPh_3 (207 мг, 0,788 ммоль) в ТГФ (8 мл) и EtOH (6 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Добавляли воду (2 мл) и концентрированную HCl (2 мл), и нагревали смесь при 55 °С в течение 3 ч. Большую часть органических растворителей удаляли при пониженном давлении, и водный остаток промывали с использованием ДХМ. Водную фазу концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 53%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 0,38 мин, m/z 394,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,54 (т, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,06–7,01 (м, 1H), 6,87 (с, 2H), 6,86–6,82 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,89 (с, 6H).

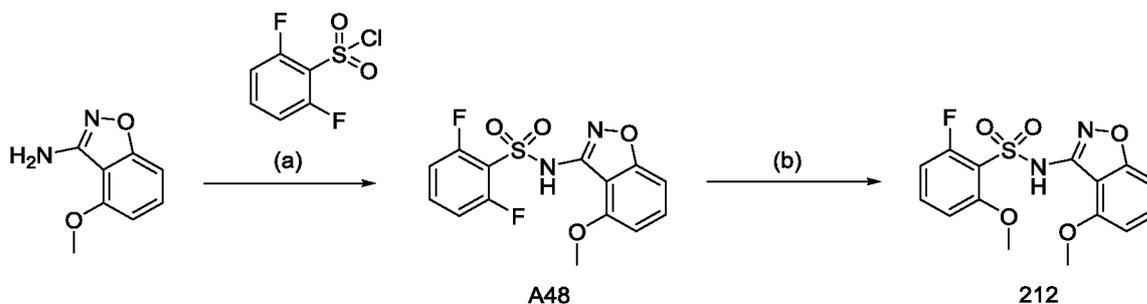
i) N-(3,5-диметокси-4-(N-(4-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)сульфамойл)бензил)ацетамид

211

Смесь 4-(аминометил)-2,6-диметокси-*N*-(4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид гидрохлорида 210 (130 мг, 0,33 ммоль), NaHCO₃ (83 мг, 0,99 ммоль) и уксусного ангидрида (101 мг, 0,99 ммоль) в ТГФ (5 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 34%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 1,93 мин, *m/z* 436,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,47 (с, 1H), 8,36 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,18–7,12 (м, 1H), 6,89–6,81 (м, 1H), 6,66 (с, 2H), 4,24 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,76 (с, 6H), 1,88 (с, 3H).

10

Пример 212: 2-фтор-6-метокси-*N*-(4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 212



*a) 2,6-Дифтор-*N*-(4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид А48*

К раствору 4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-амина (4,0 г, 24,0 ммоль) в ТГФ (200 мл) при -78 °С в атмосфере азота по каплям добавляли LiHMDS (1 М раствор в ТГФ, 31,2 мл, 31,2 ммоль) и перемешивали смесь при -78 °С в течение 3 ч. Затем добавляли по каплям раствор 2,6-дифторфенилсульфонилхлорида (10,2 г, 48 ммоль) в ТГФ (20 мл), оставляли смесь медленно нагреваться до к. т. и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 6/1 до 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,9 г, 35%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 1,94 мин, *m/z* 341,1 [M+H]⁺.

*b) 2-Фтор-6-метокси-*N*-(4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 212*

Смесь 2,6-дифтор-*N*-(4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида А48 (450 мг, 1,32 ммоль) и NaOMe (428 мг, 7,92 ммоль) в MeOH (6 мл) нагревали при 120 °С в течение

ночи, а затем оставляли охладиться до к. т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/МеОН = 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 21%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд 2,22 мин, m/z 353,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,6 (с, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,56 (т, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,00–6,92 (м, 1H), 6,84 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,80 (с, 3H).

Пример 213: 2-гидрокси-6-метокси-*N*-(4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 213



Смесь 2-фтор-6-метокси-*N*-(4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида 212 (20 мг, 0,06 ммоль), (6-метоксипиридин-3-ил)метанола (50,1 мг, 0,36 ммоль) и *t*-BuOK (20,2 мг, 0,18 ммоль) в NMP (1 мл) нагревали при 120 °С в течение 16 ч. Анализ ЖХМС показал, что образовался только продукт гидролиза F. Уровень pH смеси довели до < 4 с использованием водн. раствора HCl, разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc. Органический экстракт промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Процедуру повторяли с другой партией 2-фтор-6-метокси-*N*-(4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида 212 (52 мг, 0,15 ммоль), два неочищенных продукта объединяли и очищали с помощью преп. ТСХ (EtOAc/петр. эфир = 1/13, затем ДХМ/МеОН = от 50/1 до 100/1) с получением указанного в заголовке соединения (135 мг, 19%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд 2,39 мин; m/z 350,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,2 (с, 1H), 7,57 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,41 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,60–6,56 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,75 (с, 3H).

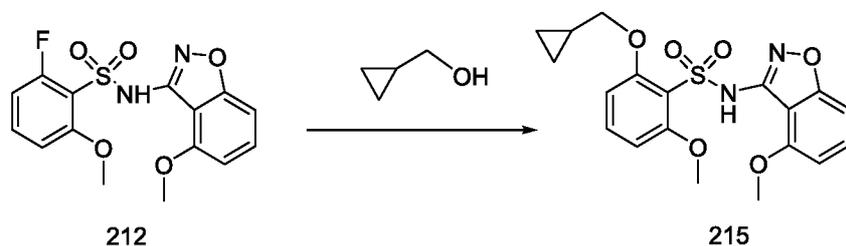
Пример 214: 2-метокси-*N*-(4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)-6-(метиламино)бензолсульфонамид 214



Раствор 2-фтор-6-метокси-*N*-(4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида 212 (30 мг, 0,085 ммоль), метиламина HCl (23 мг, 0,34 ммоль) и Et₃N (52 мг, 0,51 ммоль) в этаноле (3 мл) нагревали при 120 °С в герметично закрытой пробирке в течение ночи.

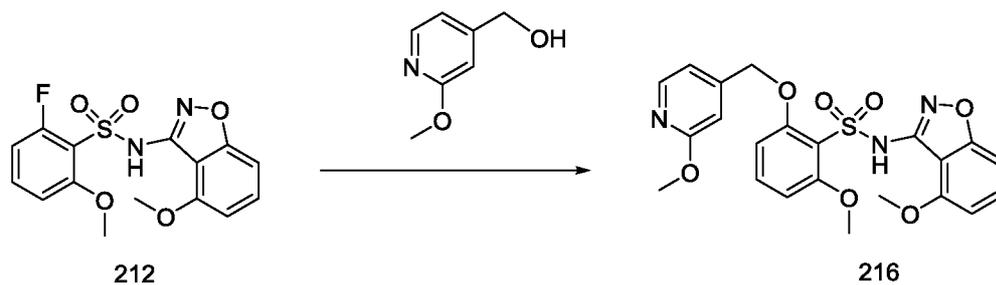
- 5 Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали остаток с помощью преп. ТСХ (ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 13%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,49 мин; *m/z* 364,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,56 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,84 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,33 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,24 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,70 (с, 3H),
 10 2,79 (с, 3H).

Пример 215: 2-(циклопропилметокси)-6-метокси-*N*-(4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 215



- 15 К раствору 2-фтор-6-метокси-*N*-(4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида 212 (30 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли *t*-BuOK (27 мг, 0,24 ммоль) с последующим добавлением циклопропилметанола (17 мг, 0,24 ммоль) и нагревали смесь при 50 °С в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным
 20 солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (петр. эфир/EtOAc = 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (4,4 мг, 13%) в виде твердого вещества серого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,54 мин, *m/z* 405,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,33 (с, 1H), 7,57 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,15 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,85 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,77–6,75 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,89 (д, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 0,86–
 25 0,83 (м, 1H), 0,43–0,24 (м, 4H).

Пример 216: 2-метокси-*N*-(4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)-6-((2-метоксипиридин-4-ил)метокси)бензолсульфонамид 216

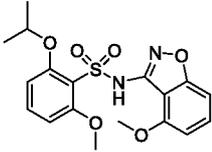
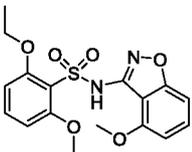


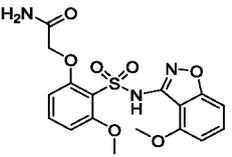
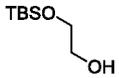
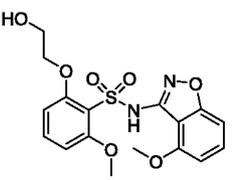
К раствору 2-фтор-6-метокси-*N*-(4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида 212 (30 мг, 0,08 ммоль) в NMP (3 мл) добавляли *t*-BuOK (48 мг, 0,43 ммоль) с последующим добавлением (2-метоксипиридин-4-ил)метанола (118 мг, 0,85 ммоль), и перемешивали смесь при к. т. в течение 6 ч. Смесь разбавляли водой, уровень pH смеси доводили до 5–6 с использованием 1 М водн. раствора HCl и экстрагировали с использованием EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 40/1) с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 12%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,43 мин, *m/z* 472,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,65 (с, 1H), 8,07 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,51–7,39 (м, 2H), 7,07–6,98 (м, 3H), 6,79–6,75 (м, 3H), 5,22 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,81 (с, 3H).

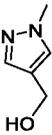
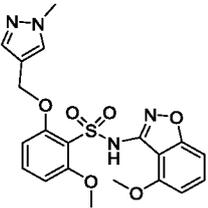
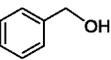
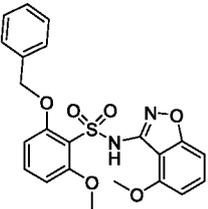
Примеры 217–222 (таблица G)

Таблица G. Следующие ниже примеры были синтезированы в соответствии с методами, описанными для примера 215 или 216. Варианты условий отмечены в таблице.

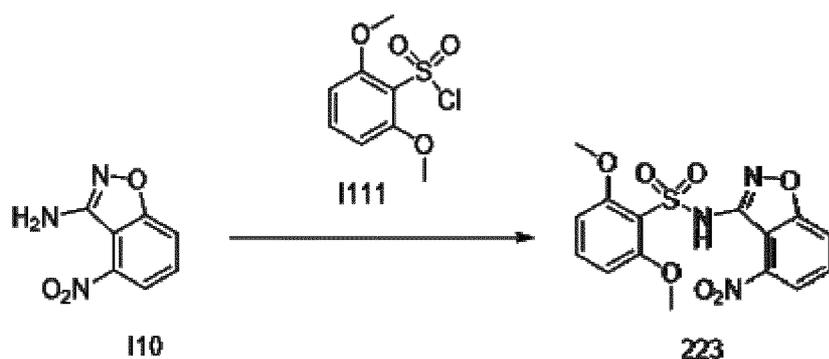
R-OH	Название и структура	Аналитические данные	Метод	Примечание
------	----------------------	----------------------	-------	------------

217	Изо-пропанол	 <p>2-Изопропокси-6-метокси-<i>N</i>-(4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-С: вр. уд. 2,18 мин, m/z 393,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 9,13 (с, 1H), 7,58 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,79–6,75 (м, 2H), 4,75–4,65 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 1,17 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H).</p>	Как для при-мера 216	120 °С, 16 ч; Соотношение фторида/основания/R-OH 1:3:3
218	Этанол	 <p>2-этокси-6-метокси-<i>N</i>-(4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-С: вр. уд. 2,03 мин, m/z 379,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 9,13 (с, 1H), 7,58 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 4,01 (к, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 1,12 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).</p>	Как для при-мера 216	120 °С, 16 ч; Соотношение фторида/основания/R-OH 1:3:3

219		 <p>2-(3-Метокси-2-(<i>N</i>-(4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)сульфамойл)фенокси)ацетамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 0,31 мин, m/z 408,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,0 (с, 1H), 7,61–7,45 (м, 4H), 7,15 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,83–6,74 (м, 3H), 4,51 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,77 (с, 3H).</p>	<p>Как для при-мера 216</p>	<p>120 °С, 16 ч; Соотношение фторида/основания/R-OH 1:6:10; Элюент: ДХМ/МеОН = 80/1</p>
220		 <p>2-(2-Гидроксиэтокси)-6-метокси-<i>N</i>-(4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,11 мин, m/z 395,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,70 (с, 1H), 7,57–7,48 (м, 2H), 7,15 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,84–6,80 (м, 3H), 5,10 (шир. с, 1H), 4,06 (т, $J = 5,0$ Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,63 (т, $J = 5,0$ Гц, 2H).</p>	<p>Как для при-мера 216</p>	<p>к. т. в течение ночи затем 80 °С, 16 ч; соотношение фторида/основания/R-OH 1:6:10; Элюент: ДХМ/МеОН = 60/1</p>

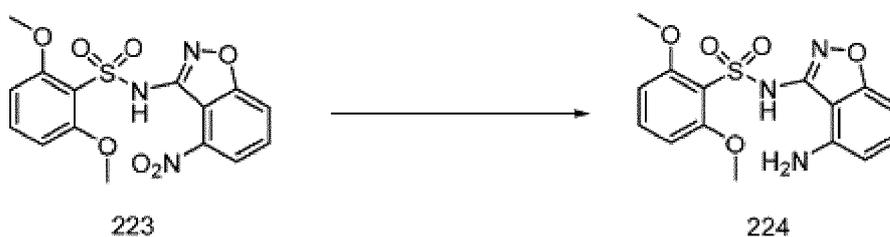
221		 <p>2-Метокси-<i>N</i>-(4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метокси)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,25 мин, m/z 445,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 7,62 (с, 1H), 7,54 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,12 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,73 (с, 3H).</p>	<p>Как для при-мера 215</p>	<p>50 °С, 16 ч; Соотношение фторида/основания/R-OH 1:3:3</p>
222		 <p>2-(Бензилокси)-6-метокси-<i>N</i>-(4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 2,67 мин, m/z 441,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 7,51–7,43 (м, 4H), 7,36–7,30 (м, 3H), 7,05 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,79–6,72 (м, 3H), 5,25 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,75 (с, 3H).</p>	<p>Как для при-мера 215</p>	<p>50 °С, 16 ч; Соотношение фторида/основания/R-OH 1:3:3</p>

Пример 223: 2,6-Диметокси-*N*-(4-нитробензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид
223



К раствору 4-нитробензо[*d*]изоксазол-3-амина 110 (478 мг, 2,63 ммоль) в ТГФ (9 мл) при -78 °С в атмосфере азота добавляли LiHMDS (1 М раствор в ТГФ, 5,30 мл, 5,30 ммоль) и перемешивали смесь при -78 °С в течение 3 ч. Затем добавляли 2,6-диметоксисульфонилхлорид 111 (1,25 г, 5,27 ммоль), оставляли смесь нагреться до к. т. и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили водой и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (80 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл × 3), насыщенным солевым раствором (50 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = от 1/0 до 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (108 мг, 11%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,23 мин; *m/z* 380,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,2 (с, 1H), 8,19 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,92 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,79 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,79 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 3,71 (с, 6H).

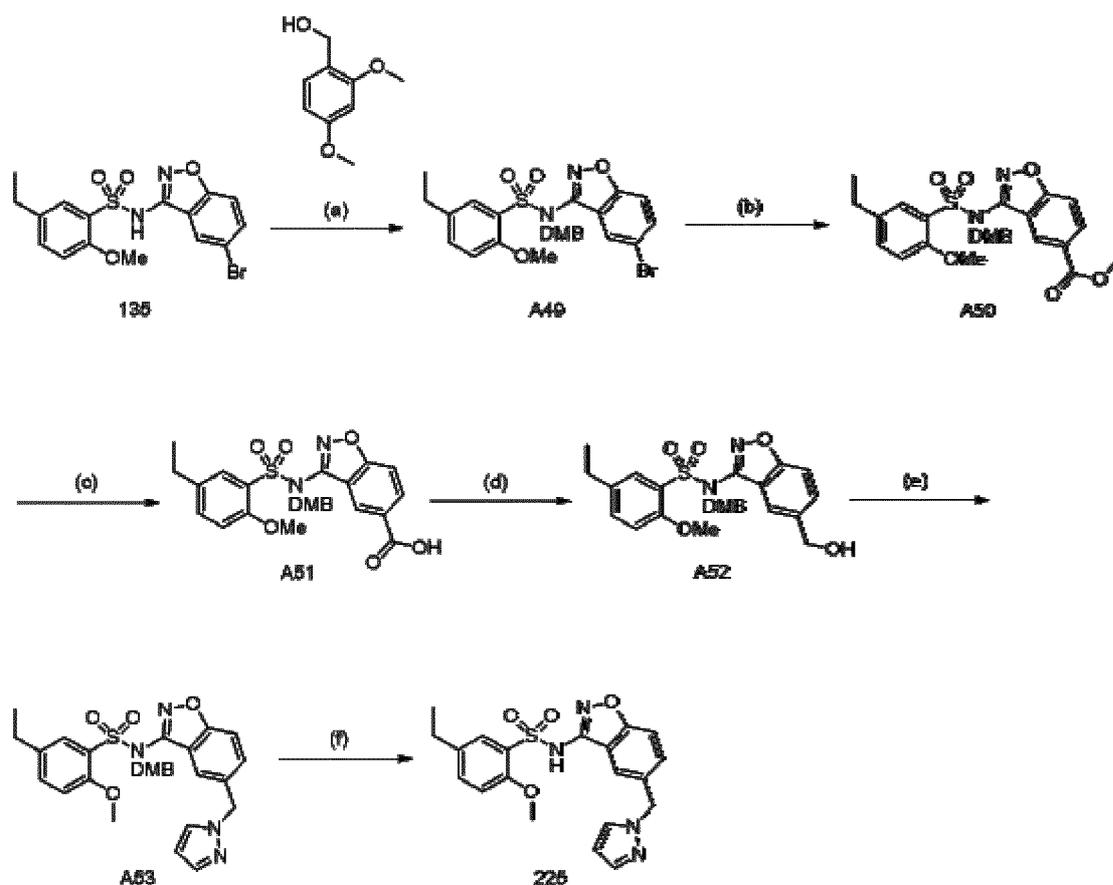
Пример 224: *N*-(4-аминобензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид 224



К раствору 2,6-диметокси-*N*-(4-нитробензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида 223 (70,0 мг, 0,18 ммоль) в EtOAc (30 мл) добавляли 10% Pd/C (40,0 мг) и перемешивали смесь при к. т. в атмосфере водорода в течение ночи. Катализатор удаляли путем фильтрации, промывали с использованием EtOAc, и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Процедуру повторяли с дополнительной партией 2,6-диметокси-*N*-(4-нитробензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида 223 (30 мг, 0,079 ммоль), объединяли

неочищенные продукты, дважды очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ/МеОН = 50/1) и дважды с помощью преп. ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (2,5 мг, 3%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,25 мин; m/z 350,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $FDMCO-d_6$) δ 7,52 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,25 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,66 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,43 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,78 (с, 6H).

Пример 225: *N*-(5-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид 225



10 *a)* *N*-(5-Бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид A49

К раствору *N*-(5-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида 135 (8,2 г, 19,9 ммоль), (2,4-диметоксифенил)метанола (5,03 г, 29,9 ммоль) и PPh_3 (13,1 г, 49,9 ммоль) в ТГФ (400 мл) при 0 °С в атмосфере азота медленно по каплям добавляли
15 ДИАД (8,06 г, 39,9 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/ $EtOAc$ = от 100/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (4,7 г, 42%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 3,39 мин, m/z 583,1 $[M+Na]^+$

b) Метил 3-((N-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[d]изоксазол-5-карбоксилат A50

Смесь *N*-(5-бромбензо[d]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида A49 (1,5 г, 2,67 ммоль), Et₃N (10 мл) и Pd(dppf)Cl₂ (732 мг, 1 ммоль) в MeOH (150 мл) нагревали при 120 °С в атмосфере монооксида углерода (20 бар) в течение 7 ч. Реакцию повторяли с использованием 1,7 г *N*-(5-бромбензо[d]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида A49 и 1,5 г *N*-(5-бромбензо[d]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамидо A49, смеси объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = от 100/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 49%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 3,17 мин, *m/z* 563,1 [M+Na]⁺

c) 3-((N-(2,4-Диметоксибензил)-5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[d]изоксазол-5-карбоновая кислота A51

К раствору метил 3-((N-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[d]изоксазол-5-карбоксилата A50 (2,2 г, 4,07 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли 3 М водн. раствора NaOH (20 мл) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Уровень pH смеси довели до 1 с использованием водн. раствора HCl и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с использованием ДХМ (200 мл). Органический экстракт промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г, 89%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,99 мин, *m/z* 549,1 [M+Na]⁺.

d) N-(2,4-Диметоксибензил)-5-этил-N-(5-(гидроксиметил)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамид A52

К раствору 3-((N-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[d]изоксазол-5-карбоновой кислоты (800 мг, 1,52 ммоль) A51 в ТГФ (5 мл) при 0 °С в атмосфере азота медленно по каплям добавляли ВН₃·ТГФ (1 М раствор в ТГФ, 10 мл, 10 ммоль), оставляли смесь нагреться до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Смесь

охлаждали до 0 °С и гасили реакцию медленным добавлением метанола (20 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой и экстрагировали с использованием ДХМ (200 мл). Органический экстракт промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = от 100/0 до 40/1) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 90%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,99 мин, *m/z* 513,1 [M+H]⁺.

10 *e)* *N*-(5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид A53

К раствору *N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-*N*-(5-(гидроксиметил) бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамида A52 (200 мг, 0,39 ммоль) и Et₃N (197 мг, 1,95 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С в атмосфере азота добавляли метансульфонилхлорид (89 мг, 0,78 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 1,5 ч, а затем использовали непосредственно на следующей стадии без обработки и выделения.

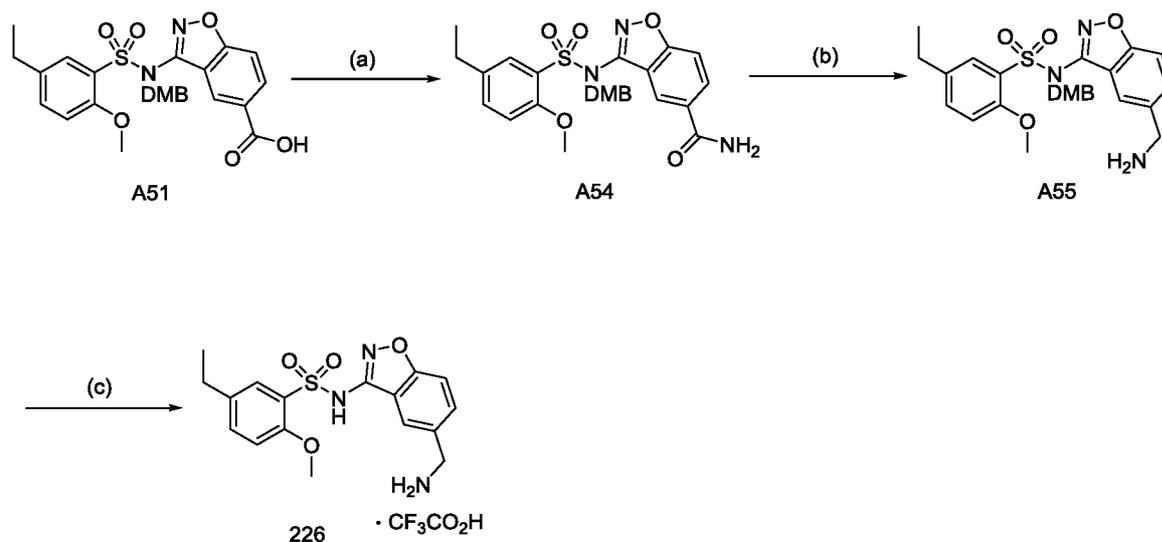
К раствору пиразола (133 мг, 1,95 ммоль) в ДМФ (20 мл) при 0 °С в атмосфере азота порциями добавляли *t*-BuOK (219 мг, 1,95 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 1,5 ч. Затем медленно добавляли реакционную смесь, содержащую (3-((*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо) бензо[*d*]изоксазол-5-ил)метил метансульфонат (приблизительно 0,39 ммоль), и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc. Органический экстракт промывали водой (х 3), насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = 40/1) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 27%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 3,01 мин, *m/z* 563,2 [M+H]⁺.

30 *f)* *N*-(5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид 225

Смесь *N*-(5-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида A53 (60 мг, 0,107 ммоль) и ТФК (5 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = 20/1) с получением

указанного в заголовке соединения (30 мг, 68%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 6,03 мин, m/z 412,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,9 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,85 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,58–7,49 (м, 3H), 7,46 (дд, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,31 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,63 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,16 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Пример 226: *N*-(5-(аминометил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид трифторацетат 226



10 *a)* 3-((*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[*d*]изоксазол-5-карбоксамид A54

Смесь 3-((*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[*d*]изоксазол-5-карбоновой кислоты A51 (600 мг, 1,14 ммоль) и тионилхлорида (5 мл) нагревали при 85 °С в течение 1,5 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении.

15 Остаток растворяли в ДХМ (3 мл) и добавляли по каплям к конц. NH_4OH (10 мл) при 0 °С и перемешивали смесь при к. т. в течение 30 мин. Большую часть растворителя удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (20 мл). Полученный осадок собирали с помощью фильтрации, промывали дважды водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 67%) в виде твердого вещества светло-желтого

20 цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,86 мин, m/z 526,2 $[M+H]^+$.

b) *N*-(5-(Аминометил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид A55

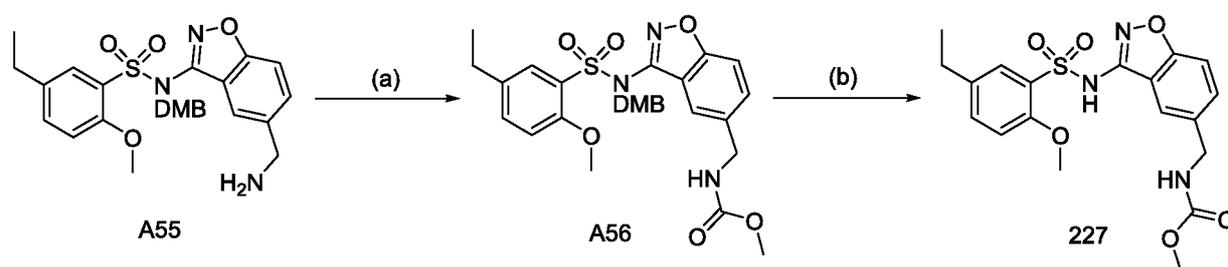
Смесь 3-((*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[*d*]изоксазол-5-карбоксиамида A54 (400 мг, 0,76 ммоль) и $VN_3 \cdot TGF$ (1

М раствор в ТГФ, 20 мл) нагревали при 75 °С в атмосфере азота в течение ночи. Затем смесь охлаждали до 0 °С и гасили реакцию медленным добавлением метанола (10 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой и экстрагировали с использованием ДХМ (100 мл). Органический экстракт промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/МеОН = от 100/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 39%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

10
с) *N*-(5-(Аминометил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид трифторацетат 226

Смесь *N*-(5-(аминометил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида А55 (50 мг, 0,098 ммоль) и ТФК (5 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ/МеОН = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 86%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 1,93 мин, *m/z* 362,1[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,8 (шир. с, 1H), 8,53 (шир. с, 3H), 8,11 (с, 1H), 7,83 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,70–7,68 (м, 2H), 7,48 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,64 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,17 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H).

Пример 227: метил ((3-((5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[*d*]изоксазол-5-ил)метил) карбамат 227



25 а) Метил ((3-((*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[*d*]изоксазол-5-ил)метил) карбамат А56

К раствору *N*-(5-(аминометил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида А55 (70 мг, 0,137 ммоль) и Et₃N (69 мг, 0,685 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0 °С по каплям добавляли метилхлороформат (39 мг, 0,411 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 20 мин. Растворитель удаляли при пониженном

давлении, остаток разбавляли водой и экстрагировали с использованием ДХМ. Органический экстракт промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/МеОН = от 100/0 до 40/1) с

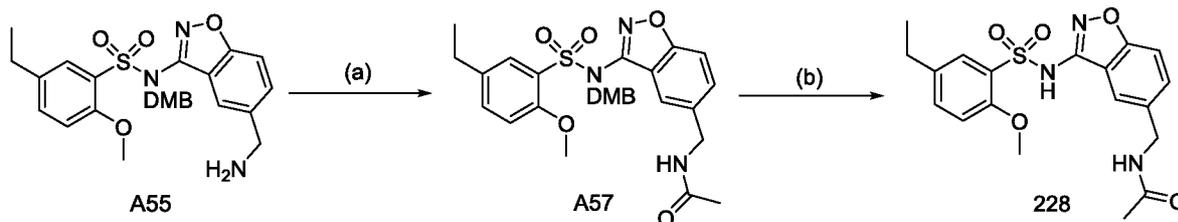
5 получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 43%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

b) Метил ((3-((5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[d]изоксазол-5-ил)метил)карбамат 227

10 Смесь метил ((3-((*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[d]изоксазол-5-ил)метил)карбамата А56 (30 мг, 0,0558 ммоль) и ТФК (3 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/МеОН = 40/1) с

15 получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 64%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,45 мин, m/z 420,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,7 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,79 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,55–7,43 (м, 3H), 7,09 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,29 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 2,63 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,16 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

20 **Пример 228:** *N*-((3-((5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[d]изоксазол-5-ил)метил)ацетамид 228



a) N-((3-((N-(2,4-Диметоксибензил)-5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[d]изоксазол-5-ил)метил)ацетамид А57

25 К раствору *N*-(5-(аминометил)бензо[d]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида А55 (100 мг, 0,195 ммоль) и Et_3N (98 мг, 0,975 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С в атмосфере азота добавляли ацетилхлорид (31 мг, 0,391 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием ДХМ. Органический экстракт промывали водой, насыщенным соевым

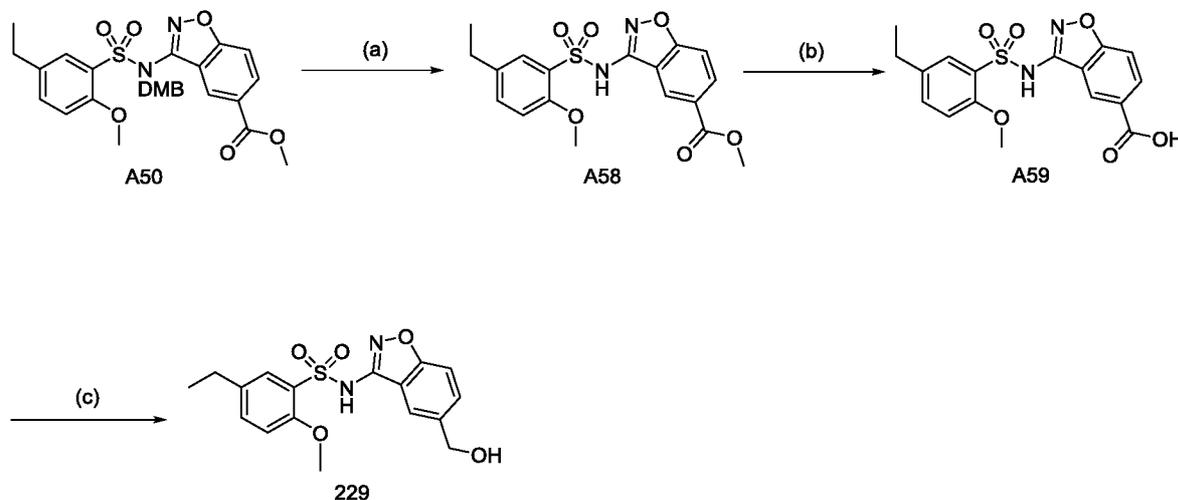
30 раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ/МеОН = 30/1) с

получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 56%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

b) *N*-((3-((5-Этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[*d*]изоксазол-5-ил)метил)ацетамид 228

Смесь *N*-((3-((*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[*d*]изоксазол-5-ил)метил)ацетамида А57 (60 мг, 0,108 ммоль) и ТФК (5 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/МеОН = 40/1) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 68%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,35 мин, m/z 404,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,7 (шир. с, 1H), 8,55 (шир. с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,47–7,39 (м, 3H), 7,06 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,33 (д, $J = 3,6$ Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,60 (к, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,91 (с, 3H), 1,17 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H).

15 **Пример 229: 5-этил-*N*-(5-(гидроксиметил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамид 229**



a) Метил 3-((5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[*d*]изоксазол-5-карбоксилат А58

20 Смесь метил 3-((*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[*d*]изоксазол-5-карбоксилата А50 (435 мг, 0,8 ммоль) и ТФК (9 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/ЕтОАс = 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 89%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,69 мин, m/z 391,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,9 (шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,18 (дд, $J = 9,2, 1,6$ Гц, 1H), 7,72–7,70 (м, 2H), 7,48 (дд, $J = 8,8,$

2,0 Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 2,64 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,16 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

b) 3-((5-Этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[d]изоксазол-5-карбоновая кислота
A59

К раствору метил 3-((5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[d]изоксазол-5-карбоксилата A58 (220 мг, 0,56 ммоль) в ТГФ/MeOH (10 мл/10 мл) добавляли 2 М водн. раствор NaOH (1,4 мл, 2,8 ммоль) и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в воде (10 мл) и рН раствора доводили до уровня 2–3. Полученный осадок собирали с помощью фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 85%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,51 мин, m/z 377,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,2 (с, 1H), 11,86 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,16 (дд, $J = 8,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,71–7,66 (м, 2H), 7,47 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,63 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,16 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

с) 5-Этил-N-(5-(гидроксиметил)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамид
229

Смесь 3-((5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[d]изоксазол-5-карбоновой кислоты A59 (50 мг, 0,13 ммоль) и $VH_3 \cdot TGF$ (1 М раствор в ТГФ, 5 мл, 5 ммоль) перемешивали при к. т. в атмосфере азота в течение 5 ч. Реакцию гасили водой (10 мл), и большую часть ТГФ удаляли при пониженном давлении. Уровень рН водного остатка доводили до 2–3 и экстрагировали с использованием ДХМ (15 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 62%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,46 мин, m/z 363,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,6 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,69 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,53 (с, 2H), 7,46 (дд, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,35 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,59 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,63 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,16 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Пример 230: 3-((5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)-N-метилбензо[d]изоксазол-5-карбоксамид 230



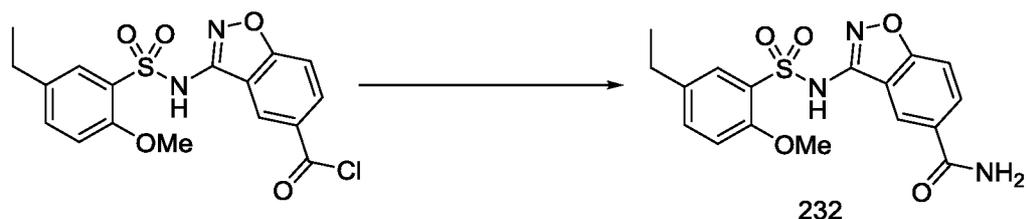
Смесь метил 3-((5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[*d*]изоксазол-5-карбоксилата A58 (50 мг, 0,13 ммоль) и метиламина (33% раствор в EtOH, 5 мл) нагревали в герметично закрытой пробирке при 90 °С в течение 80 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и очищали остаток с помощью преп. ТСХ с получением желаемого продукта (18 мг, 36%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд 2,39 мин, m/z 390,2[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,8 (с, 1H), 8,53–8,51 (м, 2H), 8,03 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 2,81 (д, $J = 4,4$ Гц, 3H), 2,62 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,16 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Пример 231: 3-((5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)-*N,N*-диметилбензо[*d*]изоксазол-5-карбоксамид 231



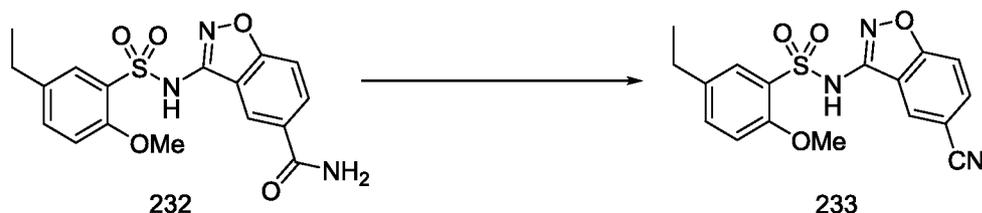
Раствор 3-((5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[*d*]изоксазол-5-карбоновой кислоты A59 (70 мг, 0,19 ммоль) в тионилхлориде (10 мл) нагревали при 85 °С в течение 3 ч в атмосфере азота. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 3-((5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[*d*]изоксазол-5-карбонилхлорида, который растворяли в ТГФ (2,5 мл) и обрабатывали диметиламином (40% раствор в воде, 5 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Большую часть ТГФ удаляли при пониженном давлении, и уровень рН водного остатка доводили до 2–3. Осадок собирали с помощью фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 80%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд 2,40 мин, m/z 404,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,13 (с, 1H), 7,71–7,63 (м, 3H), 7,48 (дд, $J = 8,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 2,96 (с, 3H), 2,63 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,16 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Пример 232: 3-((5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[*d*]изоксазол-5-

карбоксамид 232

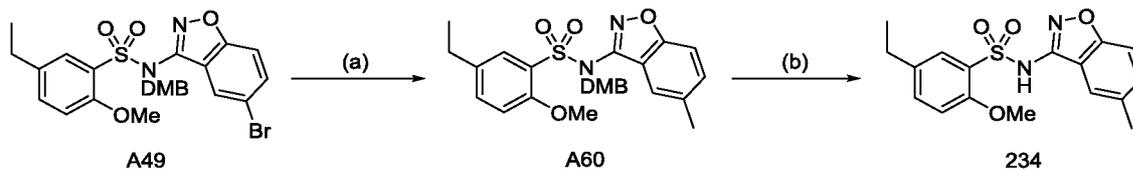
К раствору 3-((5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[*d*]изоксазол-5-карбонилхлорида (63 мг, 0,16 ммоль), полученного в соответствии с процедурой, описанной для 3-((5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)-*N,N*-диметилбензо[*d*]изоксазол-5-карбоксиамида 231, в ТГФ (2,5 мл) добавляли конц. раствор NH_4OH (5 мл) и перемешивали смесь при к. т. В течение выходных. Большую часть ТГФ удаляли при пониженном давлении, и уровень pH водного остатка доводили до 2–3. Полученный осадок собирали с помощью фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (37 мг, 62%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,33 мин, m/z 376,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,8 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,04 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,69 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,61 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,16 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

15 **Пример 233: *N*-(5-цианобензо[*d*]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид 233**



Раствор 3-((5-этил-2-метоксифенил)сульфонамидо)бензо[*d*]изоксазол-5-карбоксиамида 232 (22 мг, 0,058 ммоль) в POCl_3 нагревали при 110 °С в течение ночи в атмосфере азота. Реакцию гасили ледяной водой (25 мл) и экстрагировали смесь с использованием ДХМ (35 мл \times 2). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл \times 3), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (19,8 мг, 90%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,61 мин, m/z 358,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,0 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,07 (д, $J = 8,8$, 1,2 Гц, 1H), 7,86 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J = 8,4$, 1,6 Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,65 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,17 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Пример 234: 5-этил-2-метокси-*N*-(5-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 234



a) *N*-(2,4-Диметоксибензил)-5-этил-2-метокси-*N*-(5-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид A60

Смесь *N*-(5-бромбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамида A49 (112 мг, 0,2 ммоль), метилбороновой кислоты (60 мг, 1 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (29 мг, 0,04 ммоль) и K₂CO₃ (138 мг, 1 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) нагревали при 90 °С в атмосфере азота в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (100 мл). Органический экстракт промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (петр. эфир/EtOAc = 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 61%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,72 мин, *m/z* 347,2[M-ДМБ]⁺.

b) 5-Этил-2-метокси-*N*-(5-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 234

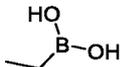
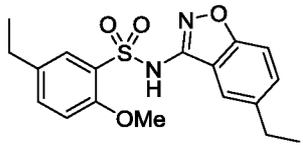
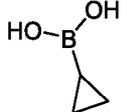
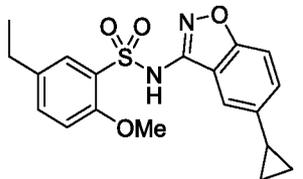
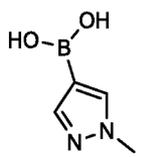
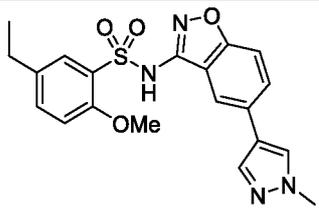
Смесь *N*-(2,4-диметоксибензил)-5-этил-2-метокси-*N*-(5-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида A60 (60 мг, 0,12 ммоль) и ТФК (5 мл) перемешивали при к. т. в течение 4 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (петр. эфир/EtOAc = 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 71%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-D: вр. уд. 2,72 мин, *m/z* 347,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,78 (с, 1H), 7,69 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,49–7,44 (м, 3H), 7,10 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,61 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,16 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H).

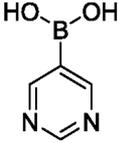
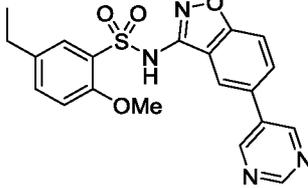
Примеры 235–238 (таблица Н)

Таблица Н. Следующие целевые соединения получали в соответствии с процедурой, описанной для 5-этил-2-метокси-*N*-(5-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида

234

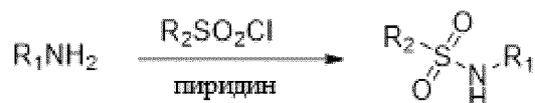
Пример	Исходные	Название	и	ЖХМС	¹ H NMR
--------	----------	----------	---	------	--------------------

	материалы	структура		
235		 <p>5-Этил-<i>N</i>-(5-этилбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамид</p>	ЖХМС- D: вр. уд. 2,84 мин, <i>m/z</i> 361,1 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,6 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,51–7,44 (м, 3H), 7,10 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,74 (к, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 2,63 (к, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 1,24 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H), 1,16 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H).
236		 <p><i>N</i>-(5-Циклопропилбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-5-этил-2-метоксибензолсульфонамид</p>	ЖХМС- D: вр. уд. 2,87 мин, <i>m/z</i> 373,1 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,5 (с, 1H), 7,70 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,47 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,38–7,36 (м, 1H), 7,10 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,63 (к, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 2,06–2,01 (м, 1H), 1,17 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H), 1,02–0,96 (м, 2H), 0,68–0,64 (м, 2H).
237		 <p>5-Этил-2-метокси-<i>N</i>-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	ЖХМС- D: вр. уд. 2,57 мин, <i>m/z</i> 413,1 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,6 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,82–7,80 (м, 2H), 7,72 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,60 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,47 (дд, <i>J</i> = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,11 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 2,64 (к, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 1,16 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H).

238		 <p>5-Этил-2-метокси-<i>N</i>- (5-(пиридин-5- ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол- 3- ил)бензолсульфонами д</p>	ЖХМС- D: вр. уд. 2,52 мин, <i>m/z</i> 442,9 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,8 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 9,14 (с, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,09 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,80–7,74 (м, 2H), 7,48 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,12 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,65 (к, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 1,17 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H).

Примеры 239–242 (таблица I)

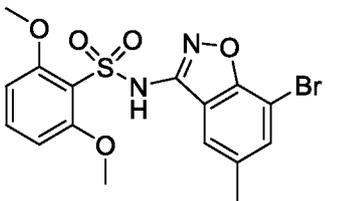
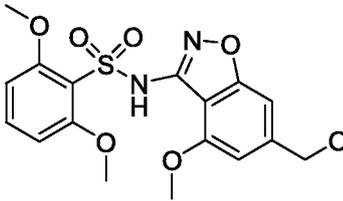
Метод IA:

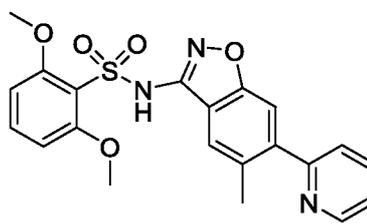
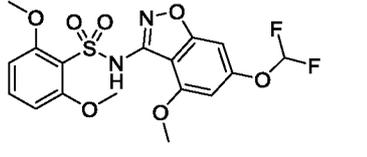


- 5 К раствору амина (0,2 ммоль, 1,0 экв.) в пиридине (2 мл) добавляли сульфонилхлорид (1,5 экв.) и нагревали смесь при 120 °С в условиях микроволнового облучения в течение 2 ч. Смесь разделяли между водой и EtOAc, разделяли слои и промывали органический слой насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ с получением
- 10 указанного в заголовке соединения. Вариации вышеуказанных условий отмечены в таблице I.

Таблица I. Следующие ниже примеры были синтезированы в соответствии с методом IA. Варианты условий отмечены в таблице.

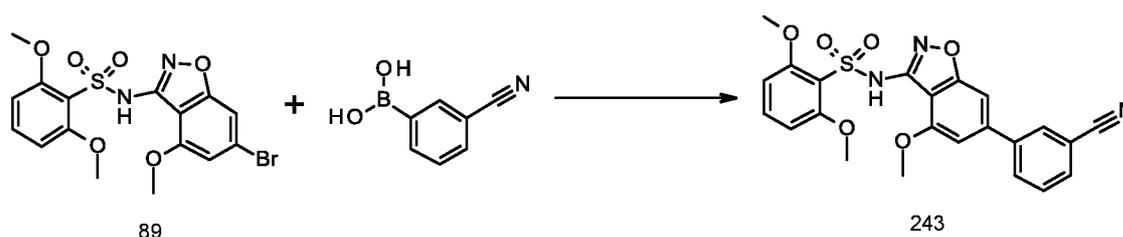
Пр.	Название и структура	Аналити-ческие данные	Промежу-точные соединения (если применимо)	Метод	Примечани-я
-----	----------------------	-----------------------	--------------------------------------------	-------	-------------

239	 <p><i>N</i>-(7-Бром-5-метилбензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-С: вр. уд. 2,45 мин; <i>m/z</i> 427,0, 429,0 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,5 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,48 (т, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 6,75 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 3,74 (с, 6H), 2,40 (с, 3H).</p>	<p>2,6- Диметокси бензолсульфо н илхлорид П111 7-Бром-5- метилбензо[<i>d</i>] изоксазол-3- амин П132</p>	<p>Использовал и 0,2 экв. ДМАП. Органически й слой промывали с использован ием 0,1 М водн. раствора HCl в ходе обработки. Преп. ТСХ (ДХМ/MeOH , 20/1)</p>
240	 <p>2,6-Диметокси-<i>N</i>-(4-метокси-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-С: вр. уд. 2,33 мин; <i>m/z</i> 476,9 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 9,59 (шир. с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,18–7,06 (м, 1H), 6,86–6,62 (м, 3H), 4,75 (с, 2H), 4,15–4,11 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,76 (с, 6H).</p>	<p>2,6- Диметокси бензолсульфо н илхлорид П111 4-Метокси-6- ((2,2,2- трифторэтокс и)метил)бензо [<i>d</i>]изоксазол- 3-амин П118</p>	<p>Использовал и 1 мл пиридина. Преп. ТСХ (петр. эфир/ EtOAc = 1/1)</p>

241	 <p>2,6-Диметокси-<i>N</i>-(5-метил-6-(пиридин-2-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-D: вр. уд. 3,32 мин; <i>m/z</i> 426,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 11,4 (шир. с, 1H), 8,68 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 7,96–7,90 (м, 2H), 7,59–7,43 (м, 4H), 6,76 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 3,76 (с, 6H), 2,34 (с, 3H).</p>	<p>2,6-Диметокси бензолсульфо н илхлорид П111 5-Метил-6- (пиридин-2- ил)бензо[<i>d</i>]из оксазол-3- амин П127</p>	<p>Использовал и 5 мл пиридина. Использовал и 0,1 экв. ДМАП. Преп. ТСХ (петр. эфир/ EtOAc = 1/1)</p> <p>I A</p>
242	 <p><i>N</i>-(6-(Дифторметокси)-4-метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид</p>	<p>ЖХМС-C вр. уд. 2,13 мин; <i>m/z</i> 430,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 9,73 (шир. с, 1H), 7,52 (т, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,40 (т, <i>J</i> = 73,2 Гц, 1H), 7,04 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 6,78 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 6,69 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,76 (с, 6H).</p>	<p>2,6-Диметокси бензолсульфо н илхлорид П111 6- (Дифторметок си)-4- метоксибензо[<i>d</i>]изоксазол-3- амин П121</p>	<p>нагревали в течение 1 ч. Уровень pH водной фазы доводили до pH 5 с использован ием 1 М водн. раствора HCl в ходе обработки. Преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 50/1)</p> <p>I A</p>

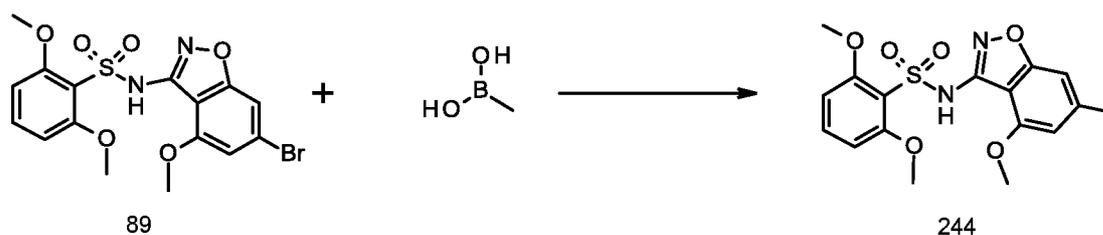
Пример 243: *N*-(6-(3-цианофенил)-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,6-

диметоксибензолсульфонамид 243



К раствору *N*-(6-бром-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида 89 (50 мг, 0,113 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) добавляли (3-цианофенил)бороновую кислоту (34 мг, 0,226 ммоль), Na₂CO₃ (36 мг, 0,339 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (14 мг, 0,011 ммоль), и нагревали смесь при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение ночи. Уровень pH смеси доводили до 4–5 с помощью 1 М водного раствора HCl и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 100/1) с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, 46%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 2,44 мин, *m/z* 466,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,70 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,16 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,90 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,70 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,51 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,79 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,78 (с, 6H).

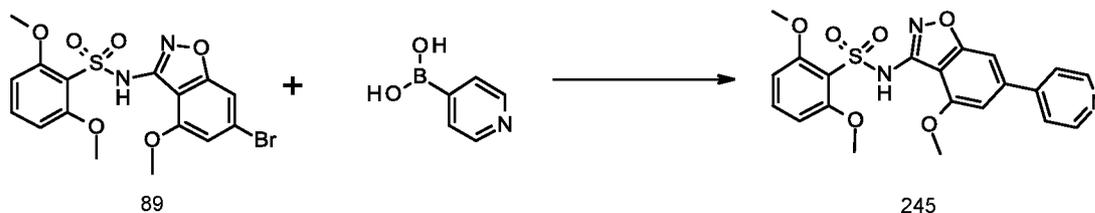
Пример 244: 2,6-диметокси-*N*-(4-метокси-6-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 244



К раствору *N*-(6-бром-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида 89 (50 мг, 0,113 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) добавляли метилбороновую кислоту (14 мг, 0,226 ммоль), Na₂CO₃ (36 мг, 0,339 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (14 мг, 0,011 ммоль) и нагревали смесь при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение ночи. Уровень pH смеси доводили до 4–5 с помощью 1 М водного раствора HCl и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением указанного в заголовке

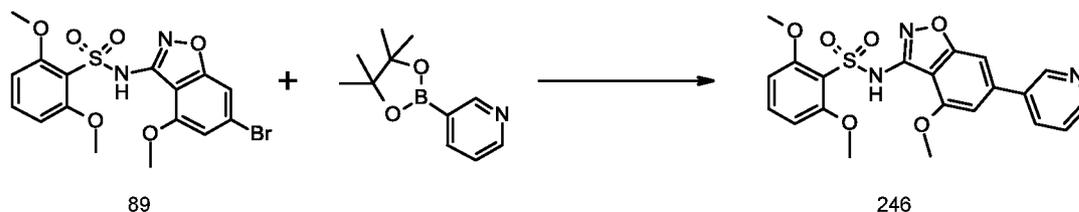
соединения (8 мг, 19%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 2,18 мин, m/z 379,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,45 (с, 1H), 7,49 (т, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,77 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,70 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,77 (с, 6H), 2,42 (с, 3H).

5 **Пример 245:** 2,6-диметокси-*N*-(4-метокси-6-(пиридин-4-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 245



К раствору *N*-(6-бром-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида 89 (50 мг, 0,113 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) добавляли пиридин-4-илбороновую кислоту (28 мг, 0,226 ммоль), Na_2CO_3 (36 мг, 0,339 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (14 мг, 0,011 ммоль) и нагревали смесь при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере N_2 в течение ночи. Уровень pH смеси довели до 4–5 с помощью 1 М водного раствора HCl и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 44%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 0,58 мин, m/z 442,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,75 (с, 1H), 8,69 (д, $J = 5,3$ Гц, 2H), 7,84 (д, $J = 5,3$ Гц, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,50 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,78 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,78 (с, 6H).

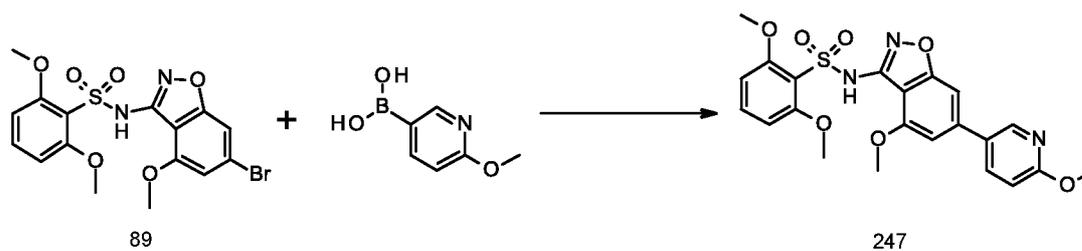
Пример 246: 2,6-диметокси-*N*-(4-метокси-6-(пиридин-3-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 246



25 К раствору *N*-(6-бром-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида 89 (50 мг, 0,113 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) добавляли 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (47 мг, 0,226 ммоль),

Na₂CO₃ (36 мг, 0,339 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (14 мг, 0,011 ммоль) и нагревали смесь при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение ночи. Уровень pH смеси довели до 4–5 с помощью 1 М водного раствора HCl и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 18%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 0,77 мин, *m/z* 442,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,67 (с, 1H), 9,02 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,63 (дд, *J* = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,21 (дт, *J* = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,54–7,48 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 6,79 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,79 (с, 6H).

Пример 247: 2,6-диметокси-*N*-(4-метокси-6-(6-метоксипиридин-3-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 247

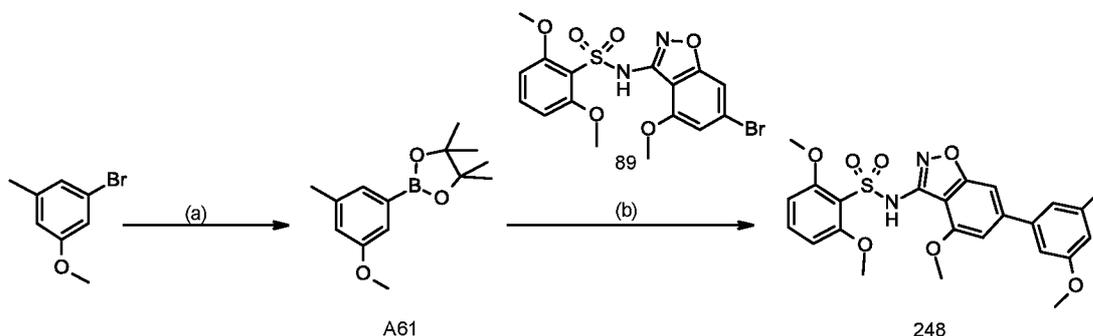


К раствору *N*-(6-бром-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида 89 (50 мг, 0,113 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) добавляли (6-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (35 мг, 0,226 ммоль), Na₂CO₃ (36 мг, 0,339 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (14 мг, 0,011 ммоль) и нагревали смесь при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение ночи. Уровень pH смеси довели до 4–5 с помощью 1 М водного раствора HCl и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 60/1) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 85%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 2,33 мин, *m/z* 472,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,61 (с, 1H), 8,63 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 8,15 (дд, *J* = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,51 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,94 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,79 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,79 (с, 6H).

Пример

248:

2,6-диметокси-N-(4-метокси-6-(3-метокси-5-метилфенил)бензо[d]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 248



а) 2-(3-Метокси-5-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан А61

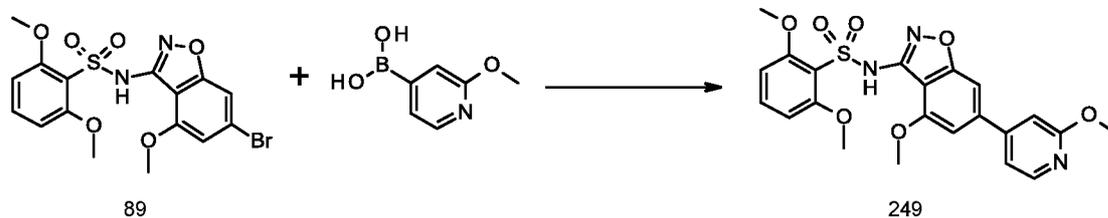
5 Смесь 1-бром-3-метокси-5-метилбензола (500 мг, 2,49 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,9 г, 7,49 ммоль), ацетата калия (977 мг, 9,96 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (196 мг, 0,25 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Смесь разбавляли с использованием EtOAc (300 мл), промывали водой (50 мл × 3), и органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петр. эфир/EtOAc = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 49%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,08 (с, 1H), 6,94 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,30–2,25 (м, 3H), 1,28 (с, 12H).

15 б) 2,6-Диметокси-N-(4-метокси-6-(3-метокси-5-метилфенил)бензо[d]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 248

К раствору N-(6-бром-4-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида 89 (50 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) добавляли 2-(3-метокси-5-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан А61 (55 мг, 0,22 ммоль), K₂CO₃ (61 мг, 0,44 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (13 мг, 0,011 ммоль) и нагревали смесь при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение ночи. Уровень pH смеси довели до 4–5 с помощью 1 М водного раствора HCl и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (4,3 мг, 8%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 2,56 мин, *m/z* 485,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,62 (с, 1H), 7,51 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,83

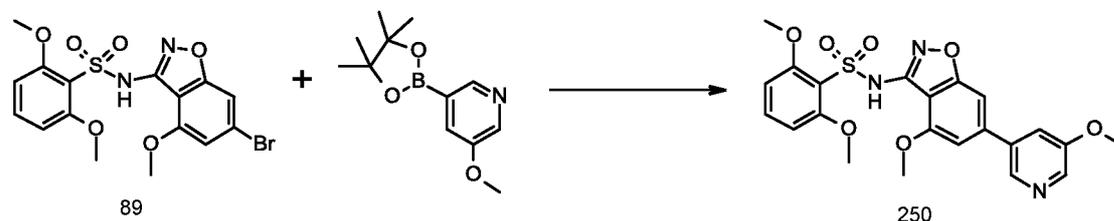
(с, 1H), 6,79 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,79 (с, 6H), 2,36 (с, 3H).

Пример 249: 2,6-диметокси-*N*-(4-метокси-6-(2-метоксипиридин-4-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 249



5 К раствору *N*-(6-бром-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида 89 (50 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) добавляли (2-метоксипиридин-4-ил)бороновую кислоту (33 мг, 0,22 ммоль), Na₂CO₃ (35 мг, 0,33 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (13 мг, 0,011 ммоль) и нагревали смесь при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение ночи. Смесь выливали в воду и экстрагировали с использованием ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 10%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 2,29 мин, m/z 472,0 [M+H]⁺.
15 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,71 (шир. с, 1H), 8,26 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,50 (т, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,42 (дд, $J = 5,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,78 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,78 (с, 6H).

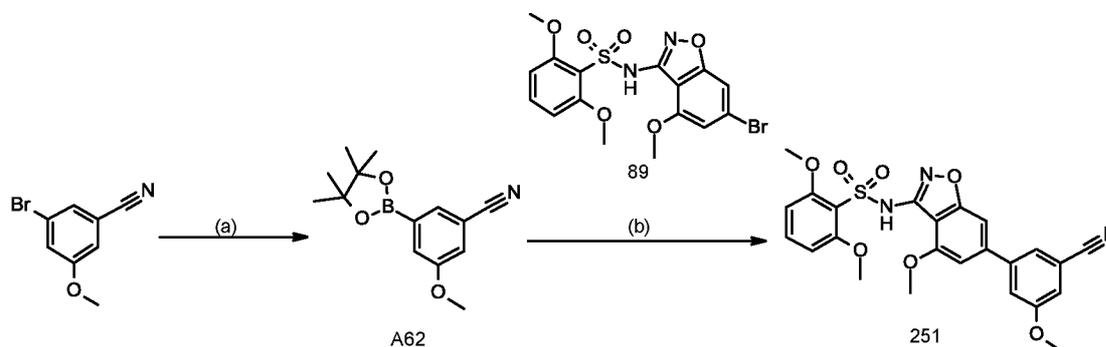
Пример 250: 2,6-диметокси-*N*-(4-метокси-6-(5-метоксипиридин-3-ил)бензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 250



20 К раствору *N*-(6-бром-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида 89 (50 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) добавляли 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (52 мг, 0,22 ммоль), Na₂CO₃ (35 мг, 0,33 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (13 мг, 0,011 ммоль) и нагревали смесь при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере N₂ атмосфера в течение ночи. Смесь выливали в воду и экстрагировали с использованием ДХМ.

Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 10%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 2,25 мин, m/z 472,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,67 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,38 (д, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,81–7,79 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,51 (т, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,79 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 3,79 (с, 6H).

Пример 251: *N*-(6-(3-циано-5-метоксифенил)-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид 251



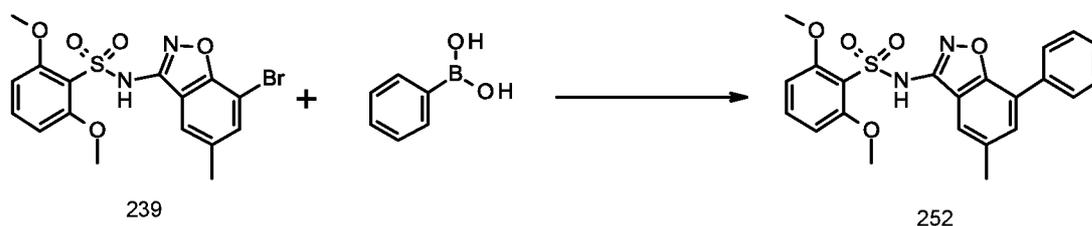
а) 3-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил А62
Смесь 3-бром-5-метоксибензонитрил (500 мг, 2,35 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,8 г, 7,07 ммоль), ацетата калия (923 мг, 9,4 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$ (196 мг, 0,24 ммоль) нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере N_2 в течение 4 ч. Добавляли воду и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (20 мл \times 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (EtOAc /петр. эфир = 1/5) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 98%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС-С: вр. уд. 2,66 мин; m/z 260,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

б) *N*-(6-(3-Циано-5-метоксифенил)-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид 251

К раствору *N*-(6-бром-4-метоксибензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида 89 (415 мг, 0,94 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) и воде (20 мл) добавляли 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил А62 (500 мг, 2,82 ммоль), Na_2CO_3 (399 мг, 3,77 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (116 мг, 0,1 ммоль) и нагревали смесь при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере N_2 в

течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 8,6%) в виде
 5 твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд 2,48 мин, *m/z* 495,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,69 (шир. с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,49 (с, 2H), 7,15 (с, 1H), 6,77 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,77 (с, 6H).

Пример 252: 2,6-диметокси-*N*-(5-метил-7-фенилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамид 252
 10



К раствору *N*-(7-бром-5-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида 239 (50 мг, 0,117 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) добавляли фенолбороновую кислоту (22 мг, 0,176 ммоль), Na₂CO₃ (50 мг, 0,468 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (14 мг, 0,012 ммоль) и нагревали смесь при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (петр. эфир/EtOAc = 3/1) с получением указанного в
 15 заголовке соединения (40 мг, 80%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС-С: вр. уд 2,49 мин; *m/z* 425,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,87–7,80 (м, 2H), 7,67–7,55 (м, 2H), 7,48 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,42–7,32 (м, 2H), 6,69 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 3,70 (с, 6H), 2,45 (с, 3H).

25 Анализы

Подготовка белка

КАТ5

Молекулярная биология. Кодон-оптимизированная последовательность ДНК (для экспрессии в *Escherichia coli*), кодирующая аминокислотные остатки 2–461 (номер
 30 доступа в базе данных Uniprot Q92993–2) изоформы КАТ5 человека, была синтезирована

в компании GenScript USA Inc (Пискатауэй, штат Нью-Джерси, США). Ее лигировали в модифицированный экспрессионный вектор рЕТ43а *E.coli*, сконструированный для кодирования N-концевой гексагистидиновой метки, за ней следовали сайт расщепления протеазой вируса гравировки табака (TEV) и последовательность KAT5. Полученная последовательность белка приведена ниже.

5
 10
 15
 20
 25
 30

MGNNNNHHGTENLYFQGS AEVGEIIEGCRLPVLRRNQDNEDEWPLAEILSVKDISGRKLFYVHYIDFNKRLDEWVTHERLDLKKIQFPKKEAKTPTKNGLPGSRPGSPEREVVKRKVEV
 VSPATPVPSETAPASVFPQNGAARRAVAAQPGRKRKSNCLGTDEDSQDSSDGIPSAPRM
 TGSLVSDRSHDDIVTRMKNIECIELGRHRLKPWYFSPYPQELTTLPVLYLCEFCLKYGRS
 LKCLQRHLTKCDLRHPPGNEIYRKG TISFFEIDGRKNKSYSQNLCLLAKCFLDHKTLYYD
 TDPFLFYVMTEYDCKGFHIVGYFSKEKESTEDYNVACILTLPPYQRRGYGKLLIEFSYEL
 SKVEGKTGTPEKPLSDLGLLSYRSYWSQTILEILMGLKSESGERPQITINEISEITSIKKEDV
 ISTLQYLNINYYKGQYILTLSEDIVD GHERAMLKRLLRIDSKCLHFTPKDWSKRGKWA
 S*

Экспрессия белка. Для получения рекомбинантного белка KAT5 экспрессионную плазмиду трансформировали в штамм BL21 DE3 *E. coli* и выращивали при встряхивании при 37 °С в объеме 1 л бульона Terrific (ТВ) с добавлением 100 мкг/мл ампициллина и 50 мкМ цинка до достижения показателя ОП600 равного 0,8. Выполняли перенос культур при 18 °С, индуцировали экспрессию белка добавлением изопропил-β-D-1-тиогалактопиранозиды до конечной концентрации 0,5 мМ, и культуры встряхивали в течение ночи на протяжении следующих 16 часов. После экспрессии клеточные культуры центрифугировали при 5000 x g в течение 20 мин и клеточный осадок хранили замороженными при -20 °С.

Очистка белка. Очистку белка начинали с размораживания клеточного осадка (масса во влажном состоянии 25 г) в буфере для лизиса (50 мМ гепес pH 7,4, 500 мМ NaCl, 5 мМ имидазола, 5% [об./об.] глицерина, 0,1% [масс./об.] CHAPS, 2 мМ 2-меркаптоэтанола, 3 мМ MgCl₂, 0,5 мг/мл лизозима, бензоазная эндонуклеаза [EMD Millipore], 1 мМ PMSF, таблетки полного ингибитора протеазы без ЭДТА [Roche]) с использованием соотношения 6 мл буфера на 1 г клеток. Клетки подвергали дополнительному лизису с помощью обработки ультразвуком с использованием аппарата Misonix Liquid Processor (6 импульсов по 30 секунд, амплитуда 60 [70 Вт]), а затем центрифугировали при 48000 x g

при 4 °С. Супернатант (клеточный лизат) смешивали с 20 мл смолы Q-Sepharose FF (GE Healthcare), предварительно уравновешенной Q-буфером (20 mM гепес pH 7,4, 1 M NaCl). Несвязавшуюся фракцию Q-Sepharose FF затем инкубировали с 5 мл смолы для очистки сOplete His-Tag Purification Resin (Roche), предварительно уравновешенной
 5 промывочным буфером IMAC (20 mM гепес pH 7,4, 500 mM NaCl, 35 mM имидазола). Смолу промывали промывочным буфером IMAC, и связанный КАТ5 элюировали буфером для элюирования IMAC (20 mM гепес, pH 7,4, 500 mM NaCl, 300 mM имидазола). Сразу же проводили обессоливание белка, элюированного IMAC, в буфере для хранения (50 mM цитрата натрия, pH 6,5, 500 mM NaCl, 5% [об./об.] глицерина), используя
 10 последовательно 2 колонки для обессоливания HiPrep 26/10 (GE Healthcare). Обессоленный белок дополнительно очищали пропусканием через колонку HiLoad 26/60 Superdex 75, предварительно уравновешенную в буфере для хранения. Наконец, белок КАТ5 концентрировали до 1,5 мг/мл с использованием центробежного фильтрующего устройства Amicon Ultra (Ultra-15 MWCO 10 кДа), мгновенно замораживали в жидком
 15 азоте и хранили в морозильной камере с температурой -70 °С.

КАТ6А

Молекулярная биология. Последовательность ДНК, кодирующую аминокислотные остатки 507–778 (номер доступа в базе данных Uniprot Q92794–1) человеческого КАТ6А,
 20 амплифицировали с помощью ПЦР и лигировали в модифицированный вектор экспрессии рЕТ *E.coli*, предназначенный для кодирования метки растворимости NusA, за которой следует гексагистидиновая метка, сайт расщепления протеазой вируса гравировки табака (TEV) и последовательность КАТ6А. Полученная последовательность белка приведена ниже.

25
 MNKEILAVVEAVSNEKALPREKIFEALATALATKKKYEQIDVRVQIDRKS GDFDTR
 RWLVVDEVTQPTKEITLEAARYEDES LNLGDYVEDQIESVTFDRITTQAKQVIVQKVR
 EAERAMVVDQFREHEGEIITGVVKKVNRDNISLDLGNNAEAVILREDMLPRENFRPGDR
 VRGVLYSVRPEARGAQLFVTRSKPEMLIELFRIEVP EIGEEVIEIKAAARDPGSRAKIAVK
 30 TNDKRIDPVGACVGMRGARVQAVSTELGGERIDIVLWDDNPAQFVINAMAPADVASIV
 VDEDKHTMDIAVEAGNLAQAIGRNGQNVRLASQLSGWELNVMTVDDLQAKHQAEAH
 AAIDTFTKYLDIDEDFATVLVEEGFSTLEELAYVPMKELLEIEGLDEPTVEALRERAKNA
 LATIAQAQEESLGDKNPADDLLNLEGVDRDLAFKLAARGVCTLEDLAEQGIDDLADIEG

LTDEKAGALIMAARNICWFGDEATSGSGHHHHHSAGENLYFQGAMGRCPSVIEFGKY
 EIHTWYSSPYPQEYSRLPKLYLCEFCLKYMKSRITLQQHMKKCGWFHPPVNEIYRKNNI
 SVFEVDGNVSTIYCQNLCLLAKLFLDHKTLYYDVEPFLFYVLTQNDVKGCHLVGYFSKE
 KHCQQKYNVSCIMILPQYQRKGYGRFLIDFSYLLSKREGQAGSPEKPLSDLGRLSYMAY
 5 WKSVILECLYHQNDKQISIKLSKLTGICPQDITSTLHHLRMLDFRSDQFVIIRREKLIQDH
 MAKLQLNLRPVDVDPECLRWTP

Экспрессия белка. Для получения рекомбинантного белка КАТ6А экспрессионную плазмиду трансформировали в штамм BL21 DE3 *E. coli* и выращивали при встряхивании при 37 °С в объеме 1 л бульона Terrific (TB) с добавлением 100 мкг/мл ампициллина до достижения показателя ОП600 равного 0,8. Выполняли перенос культур при 18 °С, индуцировали экспрессию белка добавлением изопропил-β-D-1-тиогактопиранозидом до конечной концентрации 0,5 мМ, и культуры встряхивали в течение ночи на протяжении следующих 16 часов. После экспрессии клеточные культуры центрифугировали при 15 5000 x g в течение 20 мин и клеточный осадок хранили замороженными при -20 °С.

Очистка белка. Очистку белка начинали с размораживания клеточного осадка (масса во влажном состоянии 40 г) в буфере для лизиса (25 мМ трис-НСl pH 7,8, 500 мМ NaCl, 5 мМ DTT, 0,01% [об./об.] тритон-X 100, 5% [об./об.] глицерина, 2 мМ MgCl₂, 10 мМ имидазола, 0,5 мг/мл лизозима, бензоназная эндонуклеаза [EMD Millipore], 1 мМ PMSF, таблетки полного ингибитора протеазы без ЭДТА [Roche]) с использованием соотношения 5 мл буфера на 1 г клеток. Проводили дополнительный лизис клеток за 3 прохода (при давлении 15000 фунтов/кв.дюйм) через дробилку клеток Avestin C5, охлаждаемую льдом, и затем центрифугировали при 48000 x g при 4 °С. Супернатант (клеточный лизат) 25 фильтровали через фильтр 5 мкм и наносили на 5 мл колонку HiTrap IMAC Sepharose FF (GE Healthcare) предварительно уравновешенную промывочным буфером IMAC (25 мМ трис-НСl pH 7,8, 500 мМ NaCl, 5 мМ DTT, 0,01% [об./об.] тритон-X 100, 5% [об./об.] глицерина, 20 мМ имидазола) с использованием системы очистки для аффинной хроматографии Profinia (Bio-Rad). Затем колонку IMAC промывали промывочным буфером IMAC, и связанный белок КАТ6А элюировали буфером для элюирования IMAC 30 (25 мМ трис-НСl pH 7,8, 500 мМ NaCl, 5% [об./об.] глицерина, 5 мМ DTT, 250 мМ имидазола). Элюированный буфером IMAC белок дополнительно очищали пропусканием через колонку HiLoad 26/60 Superdex 200, предварительно уравновешенную в буфере для

хранения (25 мМ трис-HCl pH 7,8, 500 мМ NaCl, 5 мМ DTT, 5% [об./об.] глицерина). Наконец, белок КАТ6А концентрировали до ≤ 1 мг/мл с использованием центробежного фильтрующего устройства Amicon Ultra (Ultra-15 MWCO 10 кДа), мгновенно замораживали в жидком азоте и хранили в морозильной камере с температурой -70 °С.

5

КАТ6В приобретали в компании SignalChem, ИН по каталогу: K315–381BG

КАТ7

Молекулярная биология. Кодон-оптимизированная последовательность ДНК, кодирующая аминокислотные остатки 325–611 (номер доступа в базе данных Uniprot O95251–1) КАТ7 человека, была синтезирована в компании GenScript USA Inc (Пискатауэй, штат Нью-Джерси, США). Ее лигировали в модифицированный экспрессионный вектор рЕТ43а *E.coli*, сконструированный для кодирования N-концевой гексагистидинового метки, за ней следовали сайт расщепления протеазой вируса гравировки табака (TEV) и последовательность КАТ7. Полученная последовательность белка приведена ниже.

MGHNNHHNGTENLYFQGSRLQGQITEGSNMIKTIAFGRYELDTWYHSPYPEEYARLGR
 LYMCEFCLKYMKSQTLRRHMAKCVWKHPPGDEIYRKGSISVFEVDGKKNKIYCQNLC
 20 LLAKLFLDHKTLYYDVEPFLFYVMTEADNTGCHLIGYFSKEKNSFLNYNVSCILTMPQY
 MRQGYGKMLIDFSYLLSKVEEKVGSPERPLSDLGLISYRSYWKEVLLRYLHNFQGKEISI
 KEISQETA VNPVDIVSTLQALQMLKYWKGKHLVLKRQDLIDEWIAKEAKRSNSNKTMD
 PSCLKWTPPKGTAS

25 **Экспрессия белка.** Для получения рекомбинантного белка КАТ7 экспрессионную плазмиду трансформировали в штамм BL21 DE3 RIL *E. coli* и выращивали при встряхивании при 37 °С в объеме 1 л бульона Terrific (ТВ) с добавлением 100 мкг/мл ампициллина и 50 мкМ цинка до достижения показателя ОП600 равного 0,8. Выполняли перенос культур при 18 °С, индуцировали экспрессию белка добавлением изопропил- β -D-
 30 1-тиогалактопиранозида до конечной концентрации 0,5 мМ, и культуры встряхивали в течение ночи на протяжении следующих 16 часов. После экспрессии клеточные культуры центрифугировали при $5000 \times g$ в течение 20 мин и клеточный осадок хранили

замороженными при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Очистка белка. Очистку белка начинали с размораживания клеточного осадка (масса во влажном состоянии 10 г) в буфере для лизиса (50 мМ гепес, pH 7,5, 300 мМ NaCl, 5 мМ DTT, 5 мМ имидазола, 0,05% [об./об.] Brij 35, 10% [об./об.] глицерина, 3 мМ MgCl₂, 0,5 мг/мл лизозима, бензоназная эндонуклеаза [EMD Millipore], 1 мМ PMSF, таблетки полного ингибитора протеазы без ЭДТА [Roche]) с использованием соотношения 10 мл буфера на 1 г клеток. Клетки подвергали дополнительному лизису с помощью обработки ультразвуком с использованием аппарата Misonix Liquid Processor (6 импульсов по 30 секунд, амплитуда 60 [70 Вт]), а затем центрифугировали при 48000 x g при 4 °C. Супернатант (клеточный лизат) инкубировали с 1 мл смолы для очистки cOmplete His-Tag Purification Resin (Roche), предварительно уравновешенной промывочным буфером IMAC 1 (25 мМ гепес pH 7,5, 800 мМ NaCl, 5 мМ имидазола, 10% [об./об.] глицерина, 5 мМ DTT, 0,01% [об./об.] Brij 35, 50 мМ аргинина, 50 мМ глютаминовой кислоты). Смолу последовательно промывали промывочным буфером IMAC 1 и промывочным буфером IMAC 2 (25 мМ гепес pH 7,5, 300 мМ NaCl, 20 мМ имидазола, 10% [об./об.] глицерина, 5 мМ DTT, 0,01% [об./об.] Brij 35, 50 мМ аргинина, 50 мМ глютаминовой кислоты). Связанный белок КАТ7 элюировали буфером для элюирования IMAC (25 мМ гепес pH 7,5, 200 мМ NaCl, 500 мМ имидазола, 10% [об./об.] глицерина, 5 мМ DTT 0,01% [об./об.] Brij 35, 50 мМ аргинина, 50 мМ глютаминовой кислоты). Элюированный белок собирали непосредственно в 4 объема обессоливающего буфера (50 мМ цитрата Na, pH 6,5, 200 мМ NaCl, 0,01% [об./об.] Brij 35, 10% [об./об.] глицерина, 5 мМ DTT) с получением конечной концентрации имидазола до 100 мМ. Сразу же проводили обессоливание белка, элюированного IMAC, в обессоливающем буфере, используя последовательно 2 колонки для обессоливания HiPrep 26/10 (GE Healthcare). Обессоленный белок дополнительно очищали пропусканием через колонку HiLoad 26/60 Superdex 75, предварительно уравновешенную в буфере для хранения (50 мМ цитрата Na, pH 6,5, 200 мМ NaCl, 10% [об./об.] глицерина, 5 мМ DTT). Наконец, белок КАТ7 концентрировали до 3,5 мг/мл с использованием центробежного фильтрующего устройства Amicon Ultra (Ultra-15 MWCO 10 кДа), мгновенно замораживали в жидком азоте и хранили в морозильной камере с температурой $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

КАТ8

Молекулярная биология. Кодон-оптимизированная последовательность ДНК (для экспрессии в *E. coli*), кодирующая аминокислотные остатки 177–447 (номер доступа в базе данных Uniprot Q9H7Z6–1) KAT8 человека была синтезирована в компании Thermo Fisher Scientific GENEART GmbH (Регенсберг, Германия). Ее лигировали в экспрессионный вектор pPROEX Hta *E. coli*, сконструированный для кодирования N-концевой гексагистидиновой метки, и за ней следовали сайт расщепления протеазой вируса гравировки табака (TEV) и последовательность KAT8. Полученная последовательность белка приведена ниже.

5 MSYYNNNNHHNDYDIPTTENLYFQGAKYVDKIHIGNYEIDAWYFSPFPEDYGKQPKLWL
 CEYCLKYMKYEKSYRFHLGQCQWRQPPGKEIYRKSNISVYEVDGKDKHIYCQNLCLLA
 KLFLDHKTLYFDVEPFVFIYILTEVDRQGANIVGYFSKEKESPDGNNVACILTLPPYQRRG
 YGKFLIAFSYELSKLESTVGSPEKPLSDLGKLSYRSYWSVLLLEILRDFRGTLSEIKDLSQM
 TSITQNDIISTLQSLNMVKYWKQHVICVTPKLVEEHLKSAQYKKPPITVDSVCLKWAP*

15

Экспрессия белка. Для получения рекомбинантного белка KAT8 экспрессионную плазмиду трансформировали в штамм BL21 DE3 *E. coli* и выращивали при встряхивании при 37 °C в объеме 1 л бульона Terrific (TB) с добавлением 100 мкг/мл ампициллина до достижения показателя ОП600 равного 0,8. Выполняли перенос культур при 18 °C, индуцировали экспрессию белка добавлением изопропил-β-D-1-тиогалактопиранозиды до конечной концентрации 0,5 мМ, и культуры встряхивали в течение ночи на протяжении следующих 16 часов. После экспрессии клеточные культуры центрифугировали при 5000 x g в течение 20 мин и клеточный осадок хранили замороженными при -20 °C.

25 **Очистка белка.** Очистку белка начинали с размораживания клеточного осадка (масса во влажном состоянии 34 г) в буфере для лизиса (20 мМ гепес pH 7,5, 500 мМ NaCl, 5 мМ имидазола, 5% [об./об.] глицерина, 0,01% [об./об.] тритон-X 100, 5 мМ 2-меркаптоэтанола, 2 мМ MgCl₂, 0,5 мг/мл лизозима, бензоназная эндонуклеаза [EMD Millipore], 1 мМ PMSF, таблетки полного ингибитора протеазы без ЭДТА [Roche]) с использованием соотношения 3 мл буфера на 1 г клеток. Проводили дополнительный лизис клеток за 3 прохода (при давлении 15000 фунтов/кв.дюйм) через дробилку клеток Avestin C5, охлаждаемую льдом, и затем центрифугировали при 48000 x g при 4 °C. Супернатант (клеточный лизат) фильтровали через фильтр 0,2 мкм и наносили на 5 мл колонку HiTrap

30

IMAC Sepharose FF (GE Healthcare) предварительно уравновешенную промывочным буфером IMAC 1 (20 mM гепес, pH 7,5, 500 mM NaCl, 0,5 mM TCEP, 5 mM имидазола) с использованием системы очистки для аффинной хроматографии Profinia (Bio-Rad). Колонку IMAC последовательно промывали промывочным буфером IMAC 1 и промывочным буфером IMAC 2 (20 mM гепес pH 7,5, 500 mM NaCl, 0,5 mM TCEP, 10 mM имидазола) и элюировали связанный белок KAT8 буфером для элюирования IMAC (20 mM гепес pH 7,5, 500 mM NaCl, 0,5 mM TCEP, 500 mM имидазола). Элюированный буфером IMAC белок дополнительно очищали пропусканием через колонку HiLoad 26/60 Superdex 200, предварительно уравновешенную в буфере для хранения (20 mM гепес pH 7,5, 500 mM NaCl, 1 mM TCEP). Наконец, белок KAT8 концентрировали до $\leq 0,2$ мг/мл с использованием центробежного фильтрующего устройства Amicon Ultra (Ultra-15 MWCO 10 кДа), мгновенно замораживали в жидком азоте и хранили в морозильной камере с температурой -70 °C.

15 Биохимический анализ ацетилтрансферазы

Для определения ингибирования ферментативной активности KAT испытываемыми соединениями проводили аналитические реакции в объеме 8 мкл в 384-луночных планшетах для анализа с низким объемом. Реакции проводили в буфере для анализа (100 mM трис-HCl, pH 7,8, 15 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,01% твин-20, 1 mM дитиотреитола, и 0,01% масс./об. альбумина куриного яичного белка).

Реакции проводили с использованием 1 мкМ ацетилкоэнзима А, 100 нМ полноразмерного рекомбинантного гистона, меченного ограниченным биотинилированием (KAT6A, KAT6B, KAT7: H3,1, KAT5, KAT8: H4), 10/ 5/ 8/ 40/ 20 нМ фермента KAT5/KAT6A/KAT6B/KAT7/KAT8 соответственно, и специфического антитела к ацетиллизину (H3,1: Cell Signaling Technology, H4: Abcam). Готовили 11 точечных серийных разведений испытываемых соединений в ДМСО; объем 100 нл переносили с помощью булавочного инструмента в аналитические планшеты, содержащие субстраты, после чего добавляли фермент для начала реакции. Положительные (без соединения, только ДМСО) и отрицательные (без AcCoA) контрольные реакции включали в те же планшеты и получали то же количество ДМСО, что и в лунках, обработанных соединением. После добавления всех реагентов планшеты закрывали клеящими пленками для планшетов и инкубировали 90 мин при комнатной

температуре. Затем добавляли дополнительные 4 мкл буфера для анализа, содержащего гранулы акцептора белка AA IphaScreen® и гранулы донора стрептавидина (PerkinElmer, Уолтем, Массачусетс, США), до конечной концентрации 8 мкг/мл. После инкубации в течение 2 часов измеряли сигнал планшетов с использованием спектрофотометре для считывания планшетов с несколькими метками EnVision 2103 (PerkinElmer) в режиме HTS AlphaScreen®. Значения IC50 были получены из необработанных данных путем расчета процента ингибирования (% I) для каждой реакции по сравнению с контролями на том же планшете ($\%I = (I - CN) / (CP - CN)$, где CN/CP представляют собой средние значения отрицательных/положительных реакций соответственно), затем выполняли аппроксимацию данных %I в сравнении с концентрацией соединения [I] к $\%I = (A + ((B - A) / (1 + ((C / [I])^D))))$, где A - нижняя асимптота, B - верхняя асимптота, C — значение IC50, а D — наклон.

Результаты представлены в таблицах 1–5 ниже:

15

Таблица 1 (TIP60-KAT5)

Пример	IC50 (мкМ)
1	> 125,000
2	> 125,000
3	= 65,106
4	= 35,221
5	= 114,325
6	= 94,934
7	> 125,000
8	> 125,000
9	= 40,976
10	= 93,664
11	> 125,000
12	> 125,000
13	= 119,896
14	> 125,000
15	= 7,294
16	= 30,179
17	= 27,659

Пример	IC50 (мкМ)
18	= 118,055
19	= 64,983
20	= 81,458
21	> 125,000
22	= 38,877
23	= 72,865
24	> 125,000
25	= 120,445
26	> 125,000
27	> 125,000
28	> 125,000
29	> 125,000
30	> 125,000
31	> 125,000
32	= 56,003
33	= 90,452
34	> 125,000

Пример	IC50 (мкМ)
35	= 33,836
36	= 38,979
37	> 125,000
38	= 80,086
39	> 125,000
40	= 121,024
41	= 65,079
42	= 11,568
43	= 23,002
44	= 60,208
45	= 34,341
46	> 125,000
47	= 123,081
48	= 92,895
49	= 74,577
50	> 125,000
51	= 87,660

Пример	IC50 (мкМ)
52	> 125,000
53	> 125,000
54	> 125,000
55	> 125,000
56	> 125,000
57	> 125,000
58	> 125,000
59	> 125,000
60	> 125,000
61	= 85,401
62	> 125,000
63	> 125,000
64	> 125,000
65	> 125,000
66	= 123,371
67	= 114,876
68	> 125,000
69	= 124,236
70	= 36,766
71	= 28,431
72	> 125,000
73	= 2,161
74	= 8,132
75	= 33,535
76	= 2,578
77	= 51,770
78	> 125,000
79	= 17,451
80	= 10,913
81	= 31,488
82	= 8,247
83	= 17,898

Пример	IC50 (мкМ)
84	= 50,464
85	= 28,466
86	= 97,635
88	> 125,000
89	= 5,785
90	= 90,684
91	= 2,183
92	= 1,387
93	= 53,063
94	= 124,242
95	= 13,967
96	= 28,640
97	= 6,181
98	= 31,286
99	= 9,699
100	= 51,711
101	= 98,204
102	= 9,330
103	= 69,326
104	= 28,112
105	> 125,000
106	= 14,254
107	= 74,084
108	= 41,946
109	= 69,262
110	> 125,000
111	= 26,608
112	= 16,494
113	= 4,836
114	= 59,355
115	= 23,660
116	= 10,463

Пример	IC50 (мкМ)
117	> 125,000
118	= 37,082
119	= 8,726
120	= 5,781
121	= 29,010
122	= 58,591
123	= 59,355
124	= 27,879
125	> 125,000
126	= 51,346
127	= 49,699
128	= 6,301
129	= 18,536
130	> 125,000
131	= 69,740
132	= 53,030
133	= 45,717
134	= 51,523
135	= 4,788
136	> 125,000
137	= 14,209
138	= 5,115
139	= 34,292
140	= 47,841
141	> 125,000
142	= 32,183
143	> 125,000
144	= 11,487
145	= 20,967
146	= 21,951
147	> 125,000
148	> 125,000

Пример	IC50 (мкМ)
149	> 125,000
150	= 50,012
151	> 125,000
152	= 38,945
153	= 4,055
154	= 25,313
155	= 0,672
156	> 125,000
157	> 125,000
158	> 125,000
159	> 125,000
160	= 46,217
161	> 125,000
162	= 13,954
163	> 125,000
164	> 125,000
165	> 125,000
166	= 3,093
167	= 32,157
168	= 3,415
169	= 63,197
170	= 4,826
171	= 4,374
172	= 9,070
173	= 4,050
174	= 1,833
175	= 43,215
176	= 5,670
177	= 7,082
178	= 7,535
179	= 32,129
180	= 25,476

Пример	IC50 (мкМ)
181	= 23,827
182	= 65,635
183	= 33,231
184	> 125,000
185	> 125,000
186	= 84,702
187	= 65,279
188	= 69,912
189	= 31,983
190	= 19,884
191	= 68,651
192	= 29,888
193	= 53,125
194	= 37,844
195	= 16,708
196	= 95,399
197	> 125,000
198	= 73,654
199	= 14,892
200	= 4,733
201	= 21,848
202	= 110,730
203	= 74,251
204	= 4,565
205	= 3,729
206	= 6,361
207	= 4,605
208	= 28,461
209	= 28,674
210	> 125,000
211	= 7,931
212	= 9,302

Пример	IC50 (мкМ)
213	> 125,000
214	> 125,000
215	> 125,000
216	= 123,671
217	> 125,000
218	> 125,000
219	> 125,000
220	> 125,000
221	> 125,000
222	= 26,758
223	> 125,000
224	> 125,000
225	> 125,000
226	= 80,348
227	> 125,000
228	= 124,363
229	> 125,000
230	> 125,000
231	> 125,000
232	> 125,000
233	> 125,000
234	= 10,877
235	= 9,044
236	= 10,055
237	> 125,000
238	> 125,000
239	= 17,373
240	= 122,168
241	= 26,350
242	= 27,314
243	= 18,076
244	= 30,172

Пример	IC50 (мкМ)
245	= 57,554
246	= 27,066
247	= 96,592

Пример	IC50 (мкМ)
248	= 9,331
249	= 69,187
250	= 12,220

Пример	IC50 (мкМ)
251	= 46,983
252	= 101,708

Таблица 2 (МОЗ-КАТ6А)

Пример	IC50 (мкМ)
1	= 91,387
2	= 94,607
3	= 23,759
4	= 6,223
5	= 31,283
6	= 30,156
7	= 62,687
8	= 113,061
9	= 26,816
10	= 17,503
11	> 125,000
12	> 125,000
13	= 63,854
14	= 45,004
15	= 1,907
16	= 15,105
17	= 11,820
18	= 74,876
19	= 32,241
20	= 29,373
21	= 24,799
22	= 5,206
23	= 21,776
24	> 125,000
25	= 33,179
26	= 60,096

Пример	IC50 (мкМ)
27	= 71,527
28	= 117,346
29	> 125,000
30	= 89,484
31	= 36,075
32	= 31,124
33	= 6,847
34	> 125,000
35	= 4,632
36	= 17,653
37	= 24,848
38	= 27,525
39	= 38,220
40	= 2,128
41	= 4,274
42	= 5,947
43	= 5,971
44	= 10,569
45	= 2,085
46	= 36,202
47	= 12,863
48	= 7,410
49	= 8,133
50	= 123,076
51	= 15,032
52	= 85,314

Пример	IC50 (мкМ)
53	= 90,683
54	= 63,015
55	= 103,246
56	= 72,793
57	= 56,212
58	= 28,364
59	= 49,410
60	= 116,146
61	= 51,918
62	= 43,709
63	= 2,558
64	= 26,746
65	= 27,934
66	= 14,554
67	= 22,711
68	= 85,089
69	= 42,890
70	= 31,339
71	= 11,578
72	= 46,210
73	= 4,547
74	= 3,914
75	= 23,533
76	= 0,688
77	= 10,814
78	= 93,778

Пример	IC50 (мкМ)
79	= 13,890
80	= 3,473
81	= 43,616
82	= 6,128
83	= 13,571
84	= 18,678
85	= 3,866
86	= 5,890
88	= 41,205
89	= 0,285
90	= 4,779
91	= 0,009
92	= 0,006
93	= 0,181
94	= 6,105
95	= 0,430
96	= 1,203
97	= 0,061
98	= 5,602
99	= 2,099
100	= 0,972
101	= 3,798
102	= 0,143
103	= 0,810
104	= 0,786
105	= 2,903
106	= 0,782
107	= 14,870
108	= 3,089
109	= 1,207
110	= 7,890
111	= 0,842

Пример	IC50 (мкМ)
112	= 1,463
113	= 0,775
114	= 29,278
115	= 28,986
116	= 0,560
117	= 85,409
118	= 10,003
119	= 0,570
120	= 0,310
121	= 1,236
122	= 24,400
123	= 26,864
124	= 11,011
125	= 24,458
126	= 10,472
127	= 9,165
128	= 0,250
129	= 0,772
130	= 2,956
131	= 3,106
132	= 7,454
133	= 4,449
134	= 6,449
135	= 0,563
136	= 34,274
137	= 8,579
138	= 2,892
139	= 2,144
140	= 2,256
141	= 39,557
142	= 3,296
143	= 32,391

Пример	IC50 (мкМ)
144	= 0,261
145	= 0,127
146	= 0,153
147	= 93,597
148	= 23,965
149	= 5,272
150	= 4,966
151	= 27,867
152	= 6,276
153	= 0,437
154	= 0,516
155	= 2,116
156	= 1,535
157	= 23,036
158	= 62,560
159	= 66,556
160	= 1,048
161	= 1,871
162	= 0,147
163	= 0,884
164	= 27,173
165	= 99,899
166	= 0,123
167	= 8,666
168	= 10,006
169	= 24,793
170	= 1,504
171	= 1,876
172	= 0,037
173	= 0,015
174	= 0,013
175	= 0,441

Пример	IC50 (мкМ)
176	= 0,030
177	= 0,127
178	= 1,440
179	= 2,864
180	= 9,437
181	= 1,058
182	= 15,217
183	= 5,601
184	> 125,000
185	= 104,789
186	= 25,161
187	= 5,664
188	= 9,228
189	= 4,347
190	= 9,733
191	= 12,582
192	= 9,394
193	= 1,950
194	= 1,507
195	= 1,322
196	= 13,919
197	= 20,970
198	= 2,818
199	= 0,709
200	= 0,364
201	= 1,482

Пример	IC50 (мкМ)
202	= 18,907
203	= 22,648
204	= 0,400
205	= 0,115
206	= 0,302
207	= 0,104
208	= 1,629
209	= 2,029
210	= 8,532
211	= 2,128
212	= 2,117
213	= 8,280
214	= 36,431
215	= 4,469
216	= 0,625
217	= 10,237
218	= 6,594
219	= 33,313
220	= 3,497
221	= 37,464
222	= 0,655
223	= 25,496
224	= 50,368
225	= 3,625
226	= 10,774
227	= 41,520

Пример	IC50 (мкМ)
228	= 75,246
229	= 85,020
230	= 48,075
231	= 58,983
232	= 46,464
233	= 9,950
234	= 0,381
235	= 0,395
236	= 0,318
237	= 4,950
238	= 12,039
239	= 2,132
240	= 1,828
241	= 0,157
242	= 3,232
243	= 0,654
244	= 2,126
245	= 3,901
246	= 0,676
247	= 3,476
248	= 0,139
249	= 1,271
250	= 0,423
251	= 1,156
252	= 4,160

Таблица 3 (НВО-КАТ7)

Пример	IC50 (мкМ)
1	= 53,948
2	= 15,521

Пример	IC50 (мкМ)
3	= 23,243
4	= 5,168

Пример	IC50 (мкМ)
5	= 6,011
6	= 6,277

Пример	IC50 (мкМ)
7	= 14,175
8	> 125,000
9	= 8,418
10	= 54,053
11	= 60,488
12	= 49,922
13	= 63,834
14	= 15,174
15	= 1,456
16	= 9,635
17	= 14,575
18	= 34,064
19	= 36,094
20	= 41,258
21	= 25,506
22	= 6,300
23	= 23,893
24	= 33,854
25	= 41,948
26	= 34,465
27	= 32,121
28	= 54,786
29	= 94,098
30	= 11,481
31	= 53,590
32	= 14,923
33	= 11,409
34	= 31,493
35	= 8,748
36	= 26,267
37	= 114,461

Пример	IC50 (мкМ)
38	= 6,698
39	= 10,116
40	= 19,929
41	= 11,845
42	= 8,384
43	= 12,914
44	= 10,794
45	= 6,833
46	= 74,439
47	= 29,419
48	= 54,767
49	= 77,831
50	> 125,000
51	= 28,277
52	> 125,000
53	> 125,000
54	> 125,000
55	> 125,000
56	> 125,000
57	> 125,000
58	= 16,607
59	> 125,000
60	> 125,000
61	> 125,000
62	= 70,618
63	= 60,060
64	= 105,707
65	= 59,720
66	= 113,991
67	> 125,000
68	> 125,000

Пример	IC50 (мкМ)
69	= 94,149
70	= 32,029
71	= 21,593
72	= 11,413
73	= 0,508
74	= 1,665
75	= 5,748
76	= 0,937
77	= 12,022
78	> 125,000
79	= 4,059
80	= 1,129
81	= 6,726
82	= 1,496
83	= 3,792
84	= 20,038
85	= 1,769
86	= 1,981
88	= 7,509
89	= 0,168
90	= 18,889
91	= 0,079
92	= 0,060
93	= 2,799
94	= 16,059
95	= 0,754
96	= 4,265
97	= 0,444
98	= 3,411
99	= 5,739
100	= 2,240

Пример	IC50 (мкМ)
101	= 32,782
102	= 0,568
103	= 5,928
104	= 3,132
105	= 63,160
106	= 3,977
107	= 11,732
108	= 2,038
109	= 4,067
110	= 17,497
111	= 4,536
112	= 3,014
113	= 0,914
114	= 41,609
115	= 95,520
116	= 1,435
117	> 125,000
118	= 0,852
119	= 1,146
120	= 0,503
121	= 5,211
122	= 4,122
123	= 4,198
124	= 13,017
125	= 85,834
126	= 28,884
127	= 9,487
128	= 0,618
129	= 1,318
130	= 21,712
131	= 23,780

Пример	IC50 (мкМ)
132	= 11,785
133	= 5,342
134	= 27,644
135	= 1,426
136	= 28,316
137	= 6,558
138	= 3,683
139	= 10,043
140	= 9,895
141	= 24,336
142	= 1,165
143	= 7,883
144	= 0,286
145	= 0,259
146	= 0,511
147	> 125,000
148	= 36,783
149	= 9,432
150	= 8,039
151	= 25,571
152	= 9,866
153	= 0,507
154	= 3,128
155	= 0,248
156	= 1,975
157	= 15,514
158	= 44,862
159	= 37,620
160	= 1,577
161	= 2,506
162	= 0,969

Пример	IC50 (мкМ)
163	= 13,103
164	= 61,638
165	= 30,654
166	= 0,328
167	= 6,854
168	= 36,401
169	= 8,646
170	= 0,982
171	= 0,292
172	= 0,426
173	= 0,169
174	= 0,031
175	= 5,949
176	= 0,138
177	= 0,021
178	= 0,482
179	= 13,481
180	= 1,759
181	= 5,137
182	= 15,608
183	= 4,480
184	= 30,983
185	= 60,714
186	= 47,092
187	= 21,961
188	= 40,080
189	= 8,016
190	= 18,459
191	= 1,576
192	= 24,230
193	= 15,518

Пример	IC50 (мкМ)
194	= 6,872
195	= 4,963
196	= 23,280
197	= 45,687
198	= 6,951
199	= 0,632
200	= 0,678
201	= 0,773
202	= 54,375
203	= 23,360
204	= 3,045
205	= 0,936
206	= 0,626
207	= 0,257
208	= 4,654
209	= 1,054
210	= 6,539
211	= 0,917
212	= 1,048
213	= 20,519

Пример	IC50 (мкМ)
214	> 125,000
215	= 16,630
216	= 3,106
217	= 18,406
218	= 6,444
219	= 60,688
220	= 11,008
221	= 63,721
222	= 1,422
223	= 43,526
224	> 125,000
225	= 31,135
226	= 37,985
227	= 63,139
228	> 125,000
229	= 115,218
230	= 109,417
231	> 125,000
232	> 125,000
233	= 17,872

Пример	IC50 (мкМ)
234	= 3,739
235	= 0,820
236	= 1,070
237	= 18,016
238	= 94,180
239	= 3,003
240	= 10,198
241	= 2,510
242	= 1,785
243	= 0,720
244	= 1,113
245	= 2,761
246	= 0,478
247	= 5,897
248	= 0,375
249	= 0,889
250	= 0,050
251	= 0,473
252	= 1,303

Таблица 4 (MOF-KAT8)

Пример	IC50 (мкМ)
11	= 35,565
18	= 63,474
19	= 40,985
20	= 61,440
21	= 39,655
26	= 29,480
73	= 3,459
81	= 9,425

Пример	IC50 (мкМ)
93	= 96,545
94	= 60,943
95	= 6,447
96	= 53,767
100	= 62,604
102	= 11,485
107	= 42,081
109	= 9,122

Пример	IC50 (мкМ)
111	= 3,221
132	= 15,285
151	= 34,717
154	= 2,570
161	= 117,753
162	= 10,649
163	> 125,000
164	> 125,000

Пример	IC50 (мкМ)
165	> 125,000
166	= 2,920
168	= 6,458
170	= 9,666
173	= 3,522
178	= 0,770

Пример	IC50 (мкМ)
204	= 3,063
205	= 3,441
211	= 29,532
214	> 125,000
216	= 11,172
219	= 69,922

Пример	IC50 (мкМ)
221	= 27,895
223	= 42,389
224	= 112,662
236	= 3,682

Таблица 5 (QKF-KAT6B)

5

Пример	IC50 (мкМ)
73	= 4,047
91	= 0,037
92	= 0,053
95	= 1,640
96	= 3,395
97	= 0,049
102	= 0,282
116	= 1,616

Пример	IC50 (мкМ)
143	= 50,697
144	= 0,057
146	= 0,291
147	> 125,000
162	= 0,180
166	= 0,227
172	= 0,042
173	= 0,040

Пример	IC50 (мкМ)
174	= 0,018
175	= 0,821
176	= 0,121
177	= 0,092
178	= 2,455
207	= 1,454

Анализ биомаркера ацетилирования гистона H3 лизина 23

Соединения испытывали на их способность ингибировать ацетилирование маркера гистона H3K23 в ходе следующего анализа:

Клеточную линию U2OS высевали с плотностью 9000 клеток на лунку в 96-луночные планшеты из материала оптического качества для культивирования тканей в среде RPMI и 10% фетальной бычьей сыворотке и оставляли для адгезии на 24 часа в стандартных условиях культивирования (37 градусов Цельсия, 5% CO₂). В конце этого периода среду аспирировали. К среде добавляли разведения соединений, приготовленные в ДМСО, при этом лунки отрицательного контроля обрабатывали только ДМСО, а в лунки с положительным контролем со 100% ингибированием вносили соединение-сильный ингибитор (например cas 2055397-28-7, бензойная кислота, 3-фтор-5-(2-пиридинил)-, 2-[(2-фторфенил)сульфонил]гидразид) (Baell, J., Nguyen, H.N., Leaver, D.J., Cleary, B.L., Lagiakos, H.R., Sheikh, B.N., Thomas. T.J., Aryl sulfonohydrazides, WO2016198507A1, 2016)

в концентрации 10 мкМ и переносили к клеткам 200 мкл. После инкубации в течение 24 часов клетки фиксировали 3,7% формальдегидом в забуференном фосфатом физиологическом растворе (ФБР) в течение 20 минут при комнатной температуре, промывали (5 раз по 5 минут) забуференным фосфатом физиологическим раствором, содержащим 0,1% твин 20, и блокировали блокирующим буфером Odyssey (LI-COR, Линкольн, штата Небраска, США), содержащим 0,1% TritonX100. Добавляли специфическое антитело к НЗК23ас (Abcam ab177275) в блокирующем буфере Odyssey, содержащем 0,1% твин 20, и инкубировали в течение 16 часов при 4 градусах Цельсия. После промывания (как указано выше) добавляли вторичное антитело, меченное красителем Alexa 647 (Life Technologies) и Hoechst 33342 (1 мкг/мл, Sigma Aldrich), и инкубировали в течение 1 часа. Планшеты промывали, как описано ранее, и считывали на платформе для одновременной многопараметрической визуализации PerkinElmer Phenix. Используя конвейерный анализатор изображений Columbus, локализовали отдельные ядра, окрашенные красителем Hoechst 33342, и рассчитывали уровень ацетилирования по интенсивности в той же области, связанной с Alexa647. Полученную среднюю интенсивность на клетку преобразовывали непосредственно в процент ингибирования относительно контроля в том же планшете, и данные аппроксимировали с использованием четырехпараметрической логистической модели для определения концентрации 50% ингибирования (IC50).

20

Результаты представлены в таблице 6 ниже.

Таблица 6

Пример	IC50 (мкМ)	Пример	IC50 (мкМ)	Пример	IC50 (мкМ)
73	> 10,000	144	= 0,128	173	= 0,020
86	= 1,579	145	= 0,098	174	= 0,017
91	= 0,182	146	= 0,045	176	= 0,685
92	= 0,013	147	> 10,000	177	= 1,486
95	> 10,000	155	> 10,000	178	> 10,000
96	> 10,000	162	= 0,144	191	> 10,000
97	= 0,045	166	= 0,398	242	= 0,672
116	= 3,455	172	= 0,014	250	= 3,713

Анализ биомаркера ацетилирования гистона H3 лизина 14

Соединения испытывали на их способность ингибировать ацетилирование маркера гистона H3 лизина 14 в ходе следующего анализа:

- 5 Клеточную линию U2OS высевали с плотностью 3 000 клеток на лунку в 384-луночные планшеты из материала оптического качества для культивирования тканей в среде RPMI с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотке и 10 мМ гепес. Клетки оставляли для адгезии на 24 часа в стандартных условиях культивирования (37 градусов Цельсия, 5% CO₂). В конце этого периода клетки промывали бессывороточной средой. К
- 10 бессывороточной среде добавляли разведения соединений, приготовленные в ДМСО, при этом лунки отрицательного контроля обрабатывали только ДМСО, а в лунки с положительным контролем со 100% ингибированием вносили соединение-сильный ингибитор (например (Z)-4-фтор-N-((3-гидроксифенил)сульфонил)-5-метил-[1,1'-
- 15 бифенил]-3-карбогидразоновую кислоту) в концентрации 10 мкМ. После инкубации в течение 24 часов клетки фиксировали 4% формальдегидом в ФБР в течение 15 минут при комнатной температуре, промывали забуференным фосфатом физиологическим раствором, содержащим 0,2% TritonX100 и 2% БСА. Добавляли специфическое антитело к H3K14ac (Cell Signalling Technologies) в блокирующем буфере и инкубировали в течение
- 20 ночи при 4 градусах Цельсия. После промывания добавляли вторичное антитело, меченное красителем AlexaFluor 488 (ThermoFisher) и Hoechst 33342 (1 мкг/мл, Life Technologies), и инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре. Планшеты промывали и считывали на платформе для одновременной многопараметрической визуализации PerkinElmer Opera HCS. Используя конвейерный анализатор изображений Columbus, локализовали отдельные ядра, окрашенные красителем Hoechst 33342, и
- 25 рассчитывали уровень ацетилирования по интенсивности в той же области, связанной с AlexaFluor 488. Полученную среднюю интенсивность на клетку преобразовывали в процент ингибирования относительно контроля в том же планшете, и данные аппроксимировали с использованием четырехпараметрической логистической модели для определения концентрации 50% ингибирования (IC₅₀).

30

Результаты представлены в таблице 7 ниже.

Таблица 7

Пример	IC50 (мкМ)	Пример	IC50 (мкМ)	Пример	IC50 (мкМ)
73	= 12,451	144	= 2,954	174	= 0,068
74	= 31,675	145	= 3,383	176	= 1,071
75	> 40,000	146	= 2,304	177	= 0,135
80	= 11,511	147	> 40,000	178	= 3,068
82	= 12,600	155	= 26,130	191	= 17,835
89	= 3,957	162	= 1,527	211	> 40,000
91	= 0,874	163	= 20,356	212	= 10,347
92	= 0,703	166	= 3,686	218	> 40,000
95	= 9,089	171	= 2,574	236	> 40,000
97	= 1,093	172	= 1,453	250	= 3,482
102	= 3,686	173	= 0,533	252	= 24,719

Анализ биомаркера ацетилирования H2A.Z лизина 7

- 5 Соединения испытывали на их способность ингибировать ацетилирование маркера гистона H2A.Z лизина 7 в ходе следующего анализа:
- Клеточную линию U2OS высевали с плотностью 3 000 клеток на лунку в 384-луночные планшеты из материала оптического качества для культивирования тканей в среде RPMI с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотке и 10 мМ гепес. Клетки оставляли для адгезии на 24 часа в стандартных условиях культивирования (37 градусов Цельсия, 5% CO₂). В конце этого периода клетки промывали бессывороточной средой. К бессывороточной среде добавляли разведения соединений, приготовленные в ДМСО, при этом лунки отрицательного контроля обрабатывали только ДМСО, а в лунки с положительным контролем со 100% ингибированием вносили энантиомер 1 соединения-
- 15 сильного ингибитора 7-йод-N-(2-(оксазол-2-ил)-2-фенилэтил)-2H-бензо[e][1,2,4]тиадиазин-3-карбоксамид-1,1-диоксида, которое представляет собой соединение 146 из одновременно находящейся на рассмотрении патентной заявки GB1713962,7, поданной 31 августа 2018 г., в концентрации 30 мкМ. После инкубации в течение 24 часов клетки фиксировали 4% формальдегидом в ФБР в течение 15 минут при
- 20 комнатной температуре, промывали забуференным фосфатом физиологическим раствором, содержащим 0,2% TritonX100 и 2% БСА. Добавляли специфическое антитело к

Н2А.ZK7ас (Abscam) в блокирующем буфере и инкубировали в течение ночи при 4 градусах Цельсия. После промывания добавляли вторичное антитело, меченное красителем AlexaFluor 488 (ThermoFisher) и Hoechst 33342 (1 мкг/мл, Life Technologies), и инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре. Планшеты промывали и считывали на платформе для одновременной многопараметрической визуализации PerkinElmer Opera HCS. Используя конвейерный анализатор изображений Columbus, локализовали отдельные ядра, окрашенные красителем Hoechst 33342, и рассчитывали уровень ацетилирования по интенсивности в той же области, связанной с AlexaFluor 488. Полученную среднюю интенсивность на клетку преобразовывали в процент ингибирования относительно контроля в том же планшете, и данные аппроксимировали с использованием четырехпараметрической логистической модели для определения концентрации 50% ингибирования (IC50).

Результаты представлены в таблице 8 ниже.

15 *Таблица 8*

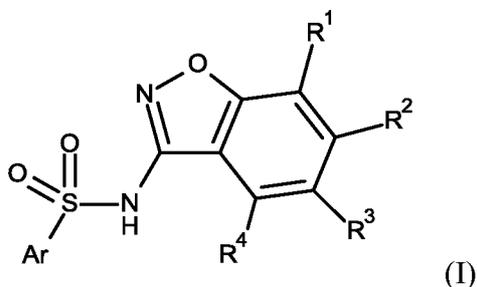
Пример	IC50 (мкМ)
73	= 36,725
89	= 19,816
91	= 8,022
92	= 4,619
95	> 40,000
97	= 27,988
102	> 40,000
144	= 18,752
145	> 40,000

Пример	IC50 (мкМ)
146	= 15,065
147	> 40,000
155	> 40,000
162	= 29,540
166	= 33,304
168	> 40,000
172	= 29,159
173	= 26,225
174	= 1,544

Пример	IC50 (мкМ)
176	= 7,612
177	= 1,088
178	= 5,589
191	> 40,000
234	> 40,000
236	> 40,000
250	= 13,197
252	> 40,000

Основные пункты изобретения

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе терапии:



где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из:

(i) H;

(ii) C_{1-3} алкила, необязательно замещенного:

гидроксид,

C_{1-2} алкокси, необязательно замещенного одной или более фторогруппами,

NH_2 ,

фенилом,

C_{5-6} гетероарилом,

C_{1-4} алкилкарбамоилом,

ациламида или

одной или более фторогруппами;

(iii) C_{1-3} алкокси, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкилом или одной или более фторогруппами;

(iv) C_{3-6} циклоалкила;

(v) галогена;

(vi) COR^C , где R^C выбран из $NR^{N1}R^{N2}$, где R^{N1} и R^{N2} независимо выбраны из H и метила;

(vii) циано, NH_2 или NO_2 ; и

(viii) фенила или C_{5-6} гетероарила, необязательно замещенного метилом, циано, гидроксидом или метокси;

Ar представляет собой фенильную, нафтильную или C_{5-10} гетероарильную группу, причем группы необязательно замещены одной или более группами, выбранными из:

(i) C_{1-4} алкила, необязательно замещенного гидроксидом, C_{1-2} алкокси, NH_2 , C_{1-4} алкилкарбамоилом или одной или более фторогруппами;

- (ii) C₃₋₆ циклоалкила;
- (iii) гидроксид; циано; NR^{N3}R^{N4}, где R^{N3} и R^{N4} независимо выбраны из H и метила; или ациламида;
- (iv) галогена;
- (v) C₁₋₃ алкокси, необязательно замещенного гидроксидом, C(O)NH₂, C₃₋₆ циклоалкилом, фенилом, C₅₋₆ гетероарилем или одной или более фторогруппами;
- (vi) фенокси, необязательно замещенного фтором;
- (vii) фенила или C₅₋₆ гетероарила;
- (viii) SF₅ или SO₂CH₃;
- (ix) -(CH₂)_n-Y-, где Y представляет собой O или CH₂ и n равно 2 или 3; или
- (x) сложного эфира C₁₋₄ алкила.

2. Соединение для применения по п. 1, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R¹, R², R³ и R⁴ представляет собой H.

3. Соединение для применения по любому из пп. 1 или 2, отличающееся тем, что один из R¹, R², R³ и R⁴ представляет собой H.

4. Соединение для применения по любому из пп. 1 или 2, отличающееся тем, что два из R¹, R², R³ и R⁴ представляют собой H.

5. Соединение для применения по любому из пп. 1 или 2, отличающееся тем, что три из R¹, R², R³ и R⁴ представляют собой H.

6. Соединение для применения по любому из пп. 1 или 2, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R¹, R², R³ и R⁴ не представляет собой H.

7. Соединение для применения по любому из пп. 1–6, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R¹, R², R³ и R⁴ представляет собой C₁₋₃ алкил, необязательно замещенный:

гидроксид,

C₁₋₂ алкокси, необязательно замещенного одной или более фторогруппами,

NH₂,

фенилом,
C₅₋₆ гетероарилом,
C₁₋₄ алкилкарбамоилом,
ациламидо или
одной или более фторогруппами.

8. Соединение для применения по п. 7, отличающееся тем, что C₁₋₃ алкильная группа является незамещенной.

9. Соединение для применения по п. 7, отличающееся тем, что C₁₋₃ алкильная группа является перфторированной.

10. Соединение для применения по п. 7, отличающееся тем, что C₁₋₃ алкильная группа замещена группой, выбранной из:

- (i) гидрокси;
- (ii) C₁₋₂ алкокси;
- (iii) NH₂;
- (iv) фенила;
- (v) C₅₋₆ гетероарила;
- (vi) C₁₋₄ алкилкарбамоила; и
- (vii) ациламидо.

11. Соединение для применения по любому из пп. 1–10, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R¹, R², R³ и R⁴ представляет собой C₁₋₃ алкокси, необязательно замещенный C₃₋₆ циклоалкилом или одной или более фторогруппами.

12. Соединение для применения по п. 11, отличающееся тем, что C₁₋₃ алкокси-группа является незамещенной.

13. Соединение для применения по п. 11, отличающееся тем, что C₁₋₃ алкокси-группа является перфторированной.

14. Соединение для применения по п. 11, отличающееся тем, что C₁₋₃ алкокси-группа

замещена C_{3-6} циклоалкилом.

15. Соединение для применения по любому из пп. 1–14, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой C_{3-6} циклоалкил.

16. Соединение для применения по п. 15, отличающееся тем, что C_{3-6} циклоалкильная группа представляет собой циклопропил.

17. Соединение для применения по любому из пп. 1–16, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой галоген.

18. Соединение для применения по любому из пп. 1–17, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой COR^C , причем R^C выбран из $NR^{N1}R^{N2}$, при этом R^{N1} и R^{N2} независимо выбраны из H и метила.

19. Соединение для применения по любому из пп. 1–18, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 выбран из циано, NH_2 и NO_2 .

20. Соединение для применения по п. 19, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой циано.

21. Соединение для применения по п. 19, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой NH_2 .

22. Соединение для применения по п. 19, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой NO_2 .

23. Соединение для применения по любому из пп. 1–22, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой фенил или C_{5-6} гетероарил, необязательно замещенный метилом, циано, гидроксильной или метоксильной группой.

24. Соединение для применения по п. 23, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный метилом

или метокси.

25. Соединение для применения по п. 23, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой C_{5-6} гетероарил, необязательно замещенный одной или более метильными группами.

26. Соединение для применения по п. 1, отличающееся тем, что R^4 представляет собой метокси, R^2 представляет собой CH_2OCH_3 или $CH_2OCH_2CH_3$ и R^1 и R^3 представляют собой H.

27. Соединение для применения по п. 1, отличающееся тем, что R^4 представляет собой метокси, R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный метилом или метокси, и R^1 и R^3 представляют собой H.

28. Соединение для применения по п. 1, отличающееся тем, что R^4 представляет собой метокси, R^2 представляет собой C_{5-6} гетероарил, необязательно замещенный метилом.

29. Соединение для применения по п. 1, отличающееся тем, что R^4 представляет собой метокси, R^2 представляет собой C_6 гетероарил, необязательно замещенный метилом.

30. Соединение для применения по п. 1, отличающееся тем, что R^4 представляет собой метокси, и R^1 , R^2 и R^3 представляют собой H.

31. Соединение для применения по п. 1, отличающееся тем, что R^4 представляет собой хлор, R^2 представляет собой C_{1-3} алкил или бром, и R^1 и R^3 представляют собой H.

32. Соединение для применения по п. 1, отличающееся тем, что R^4 представляет собой хлор, и R^1 , R^2 и R^3 представляют собой H.

33. Соединение для применения по п. 1, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, и R^1 , R^2 и R^4 представляют собой H.

34. Соединение для применения по любому из пп. 1–33, отличающееся тем, что Ar

представляет собой фенил, который может быть незамещенным или замещенным.

35. Соединение для применения по любому из пп. 1–33, отличающееся тем, что Ar представляет собой нафтил, который может быть незамещенным или замещенным.

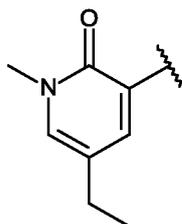
36. Соединение для применения по любому из пп. 1–33, отличающееся тем, что Ar представляет собой замещенный фенил.

37. Соединение для применения по любому из пп. 1–33, отличающееся тем, что Ar представляет собой C_{5-10} гетероарильную группу, которая может быть незамещенной или замещенной.

38. Соединение для применения по п. 37, отличающееся тем, что C_{5-10} гетероарильная группа выбрана из: хинолинила, бензотиазолила, хиноксалинила, бензооксадиазолила, бензотиадиазолила, бензофурана и бензотриазолила.

39. Соединение для применения по п. 37, отличающееся тем, что C_{5-10} гетероарильная группа представляет собой хинолинил или бензотиазолил.

40. Соединение для применения по любому из пп. 1–33, отличающееся тем, что Ar представляет собой группу:



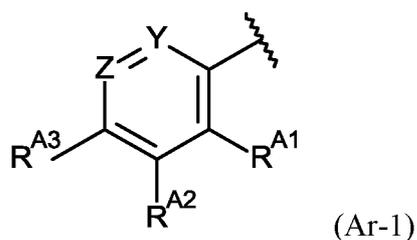
41. Соединение для применения по любому из пп. 33–39, отличающееся тем, что Ar замещен C_{1-4} алкилом, необязательно замещенным гидроксид, C_{1-2} алкокси, NH_2 , C_{1-4} алкилкарбамоилом или одной или более фторогруппами.

42. Соединение для применения по п. 41, отличающееся тем, что C_{1-4} алкильная группа является незамещенной.

43. Соединение для применения по п. 41, отличающееся тем, что C_{1-4} алкильная группа является перфторированной.
44. Соединение для применения по п. 41, отличающееся тем, что C_{1-4} алкильная группа замещена группой, выбранной из:
- (i) гидроксид;
 - (ii) C_{1-2} алкокси;
 - (iii) NH_2 ; и
 - (iv) C_{1-4} алкилкарбамоила.
45. Соединение для применения по любому из пп. 33–39, отличающееся тем, что Ar замещен C_{3-6} циклоалкилом.
46. Соединение для применения по п. 45, отличающееся тем, что C_{3-6} циклоалкильная группа представляет собой циклогексил.
47. Соединение для применения по любому из пп. 33–39, отличающееся тем, что Ar замещен гидроксид; циано; $NR^{N3}R^{N4}$, где R^{N3} и R^{N4} независимо выбраны из H и метила; или ациламино.
48. Соединение для применения по п. 47, отличающееся тем, что заместитель представляет собой гидроксид.
49. Соединение для применения по п. 47, отличающееся тем, что заместитель представляет собой циано.
50. Соединение для применения по п. 47, отличающееся тем, что заместитель представляет собой $NR^{N3}R^{N4}$, где R^{N3} и R^{N4} независимо выбраны из H и метила.
51. Соединение для применения по п. 47, отличающееся тем, что заместитель представляет собой ациламино.

52. Соединение для применения по любому из пп. 33–39, отличающееся тем, что Ar замещен галогеном.
53. Соединение для применения по любому из пп. 33–39, отличающееся тем, что Ar замещен C_{1-3} алкокси, необязательно замещенным гидроксидом, $C(O)NH_2$, C_{3-6} циклоалкилом, фенилом, C_{5-6} гетероарилем или одной или более фторогруппами.
54. Соединение для применения по п. 53, отличающееся тем, что C_{1-3} алкокси-группа является незамещенной.
55. Соединение для применения по п. 53, отличающееся тем, что C_{1-3} алкокси-группа является перфторированной.
56. Соединение для применения по п. 53, отличающееся тем, что C_{1-3} алкокси-группа замещена гидроксидом.
57. Соединение для применения по п. 53, отличающееся тем, что C_{1-3} алкокси-группа замещена $C(O)NH_2$.
58. Соединение для применения по п. 53, отличающееся тем, что C_{1-3} алкокси-группа замещена C_{3-6} циклоалкилом.
59. Соединение для применения по п. 53, отличающееся тем, что C_{1-3} алкокси-группа замещена фенилом.
60. Соединение для применения по п. 53, отличающееся тем, что C_{1-3} алкокси-группа замещена C_{5-6} гетероарилем.
61. Соединение для применения по любому из пп. 33–39, отличающееся тем, что Ar замещен феноксидом, необязательно замещенным фтором.
62. Соединение для применения по п. 61, отличающееся тем, что Ar замещен феноксидом.

63. Соединение для применения по п. 61, отличающееся тем, что Ag замещен $\text{OC}_6\text{H}_4\text{F}$.
64. Соединение для применения по любому из пп. 33–39, отличающееся тем, что Ag замещен фенилом или C_{5-6} гетероарилом.
65. Соединение для применения по п. 64, отличающееся тем, что Ag замещен фенилом.
66. Соединение для применения по п. 64, отличающееся тем, что Ag замещен C_{5-6} гетероарилом.
67. Соединение для применения по любому из пп. 33–39, отличающееся тем, что Ag замещен SF_5 или SO_2CH_3 .
68. Соединение для применения по п. 67, отличающееся тем, что Ag замещен SF_5 .
69. Соединение для применения по п. 67, отличающееся тем, что Ag замещен SO_2CH_3 .
70. Соединение для применения по любому из пп. 33–39, отличающееся тем, что Ag замещен $-(\text{CH}_2)_n\text{-Y-}$, где Y представляет собой O или CH_2 , и n равно 2 или 3.
71. Соединение для применения по п. 70, в котором Ag представляет собой фенил.
72. Соединение для применения по любому из пп. 33–39, отличающееся тем, что Ag замещен сложным эфиром C_{1-4} алкила.
73. Соединение для применения по п. 72, в котором Ag замещен $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$.
74. Соединение для применения по п. 72, в котором Ag замещен $\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.
75. Соединение для применения по любому из пп. 1–33 и 41–74, отличающееся тем, что Ag представлен формулой (Ag-1):



где Y представляет собой N или C-R^{A4}, и Z представляет собой N или C-R^{A5}; и R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A4} (если присутствует) и R^{A5} (если присутствует) независимо выбраны из H и необязательных заместителей Ar.

76. Соединение для применения по п. 75, отличающееся тем, что R^{A2} представляет собой этил.

77. Соединение для применения по п. 75, отличающееся тем, что R^{A3} выбран из циклоалкила; фенокси; фенила; C₅₋₆ гетероарила; SF₅; и SO₂CH₃.

78. Соединение для применения по любому из пп. 1–33, отличающееся тем, что Ar представляет собой 5-этил-2-метоксифенил.

79. Соединение для применения по любому из пп. 1–33, отличающееся тем, что Ar представляет собой 5-CF₃-2-метоксифенил.

80. Соединение для применения по любому из пп. 1–33, отличающееся тем, что Ar представляет собой 2,6-диметоксифенил.

81. Соединение для применения по п. 1 при условии, что когда:

R¹, R², R³ и R⁴ представляют собой H,

Ar не является 4-аминофенилом.

82. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно определению, представленному в любом из пп. 1–81, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

83. Способ лечения онкологического заболевания, включающий введение пациенту,

нуждающемуся в лечении, соединения согласно определению, представленному в любом из пп. 1–81, или фармацевтической композиции по п. 82.

84. Способ по п. 83, отличающийся тем, что соединение вводят одновременно или последовательно с лучевой терапией и/или химиотерапией.

85. Применение соединения согласно определению, представленному в любом из пп. 1–81, в производстве лекарственного средства для лечения онкологического заболевания.

86. Соединение согласно определению, представленному в любом из пп. 1–81, или фармацевтическая композиция по п. 82 для применения в лечении онкологического заболевания.

87. Соединение или фармацевтическая композиция по п. 86, отличающиеся тем, что лечение предназначено для одновременного или последовательного применения с лучевой терапией и/или химиотерапией.

88. Соединение согласно определению, представленному в любом из пп. 1–81, или его фармацевтическая соль.

89. Соединение по п. 88, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 не представляет собой H.

90. Соединение по п. 89, отличающееся тем, что R^3 не представляет собой CF_3 .

91. Соединение по п. 89, отличающееся тем, что R^3 не представляет собой замещенный C_{1-3} алкил.

92. Соединение по п. 89, отличающееся тем, что R^3 представляет собой этил или пропил.

93. Соединение по п. 89, отличающееся тем, что R^3 не представляет собой C_{1-3} алкил,

необязательно замещенный гидроксид, C_{1-2} алкокси, NH_2 , фенилом, C_{5-6} гетероарил, C_{1-4} алкилкарбамоилом, ациламидо или одной или более фторогруппами.

94. Соединение по п. 88, отличающееся тем, что R^4 представляет собой метокси.
95. Соединение по п. 88, отличающееся тем, что R^4 представляет собой Cl, и R^1 , R^2 и R^3 представляют собой H.
96. Соединение по п. 88, отличающееся тем, что R^4 представляет собой Cl, и R^2 представляет собой C_{1-3} алкил или бром, и R^1 и R^3 представляют собой H.
97. Соединение по п. 88, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, и R^1 , R^2 и R^4 представляют собой H.
98. Соединение по п. 88 при условии, что когда:
 R^1 , R^2 и R^3 представляют собой H и R^4 представляет собой метокси,
Ag не является незамещенным нафтилом.
99. Соединение по п. 88 при условии, что когда:
 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой H,
Ag не является 2,4,6-триметилфенилом.
100. Соединение по п. 88 при условии, что когда:
 R^1 , R^2 и R^4 представляют собой H и R^3 представляет собой CF_3 ,
Ag не является 2-(дифторметокси)фенилом.
101. Соединение по п. 88 при условии, что когда:
 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой H,
Ag не является 4-фтор-3-метилфенилом.
102. Соединение для применения по п. 88 при условии, что когда:
 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой H,
Ag не является 4-аминофенилом.

103. Способ синтеза соединения согласно определению, представленному в любом из пп. 88–102.

104. Соединение для применения по п. 1, отличающееся тем, что:

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из:

- (i) H;
- (ii) C_{1-3} алкила, необязательно замещенного: гидроксигруппой, C_{1-2} алкокси, NH_2 , фенилом, C_{5-6} гетероарилем, C_{1-4} алкилкарбамоилом, ациламидо или одной или более фторогруппами;
- (iii) C_{1-3} алкокси, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкилом или одной или более фторогруппами;
- (iv) C_{3-6} циклоалкила;
- (v) галогена;
- (vi) COR^C , где R^C выбран из $NR^{N1}R^{N2}$, где R^{N1} и R^{N2} независимо выбраны из H и метила;
- (vii) циано, NH_2 , NO_2 ;
- (viii) фенила или C_{5-6} гетероарила, необязательно замещенного метилом, гидроксигруппой или метокси;

Ag представляет собой фенильную, нафтильную или C_{5-10} гетероарильную группу, причем группы необязательно замещены одной или более группами, выбранными из:

- (i) C_{1-4} алкила, необязательно замещенного гидроксигруппой, C_{1-2} алкокси, NH_2 , C_{1-4} алкилкарбамоилом или одной или более фторогруппами;
- (ii) C_{3-6} циклоалкила;
- (iii) гидроксигруппой; циано; $NR^{N3}R^{N4}$, где R^{N3} и R^{N4} независимо выбраны из H и метила; ациламидо;
- (iv) галогена;
- (v) C_{1-3} алкокси, необязательно замещенного гидроксигруппой, $C(O)NH_2$, C_{3-6} циклоалкилом, фенилом, C_{5-6} гетероарилем или одной или более фторогруппами;
- (vi) фенокси, необязательно замещенного фтором;
- (vii) фенила, C_{5-6} гетероарила;
- (viii) SF_5 , SO_2CH_3 ;

(ix) $-(\text{CH}_2)_n\text{-Y-}$, где Y представляет собой O или CH_2 и n равно 2 или 3.

105. Соединение для применения по п. 104, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 не представляет собой H.

106. Соединение для применения по любому из пп. 104 или 105, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный: гидроксильной группой, C_{1-2} алкокси, NH_2 , фенилом, C_{5-6} гетероарилем, C_{1-4} алкилкарбамоилем, ациламидом или одной или более фторогруппами.

107. Соединение для применения по любому из пп. 104–106, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой C_{1-3} алкокси, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкилом или одной или более фторогруппами.

108. Соединение для применения по любому из пп. 104–107, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой C_{3-6} циклоалкил.

109. Соединение для применения по любому из пп. 104–108, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой галоген.

110. Соединение для применения по любому из пп. 104–109, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой COR^{C} , причем R^{C} выбран из $\text{NR}^{\text{N1}}\text{R}^{\text{N2}}$, при этом R^{N1} и R^{N2} независимо выбраны из H и метила.

111. Соединение для применения по любому из пп. 104–110, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 выбран из циано, NH_2 и NO_2 .

112. Соединение для применения по любому из пп. 104–111, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой фенил или C_{5-6} гетероарил, необязательно замещенный метилом, гидроксильной группой или метоксильной группой.

113. Соединение для применения по п. 104, отличающееся тем, что:

(a) R^4 представляет собой метокси, R^2 представляет собой CH_2OCH_3 или $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ и

R^1 и R^3 представляют собой H;

(b) R^4 представляет собой метокси, R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный метилом или метокси, и R^1 и R^3 представляют собой H;

(c) R^4 представляет собой метокси, R^2 представляет собой C_{5-6} гетероарил, необязательно замещенный метилом;

(d) R^4 представляет собой метокси, и R^1 , R^2 и R^3 представляют собой H;

(e) R^4 представляет собой хлор, R^2 представляет собой C_{1-3} алкил или бром, и R^1 и R^3 представляют собой H;

(f) R^4 представляет собой хлор и R^1 , R^2 и R^4 представляют собой H; или

(g) R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, и R^1 , R^2 и R^4 представляют собой H.

114. Соединение для применения по любому из пп. 104–113, отличающееся тем, что Ar представляет собой:

(a) фенил, который может быть замещенным или незамещенным;

(b) нафтил, который может быть замещенным или незамещенным; или

(c) C_{5-10} гетероарильную группу, которая может быть замещенной или незамещенной.

115. Соединение для применения по п. 114, отличающееся тем, что Ar замещен C_{1-4} алкилом, необязательно замещенным гидроксигруппой, C_{1-2} алкокси, NH_2 , C_{1-4} алкилкарбамоилом или одной или более фторогруппами.

116. Соединение для применения по п. 114, отличающееся тем, что Ar замещен C_{3-6} циклоалкилом.

117. Соединение для применения по п. 114, отличающееся тем, что Ar замещен гидроксигруппой, циано, $NR^{N3}R^{N4}$, где R^{N3} и R^{N4} независимо выбраны из H и метила; или ациламино.

118. Соединение для применения по п. 114, отличающееся тем, что Ar замещен галогеном.

119. Соединение для применения по п. 114, отличающееся тем, что Ar замещен C_{1-3} алкокси, необязательно замещенным гидроксигруппой, $C(O)NH_2$, C_{3-6} циклоалкилом, фенилом,

C₅₋₆ гетероарилом или одной или более фторогруппами.

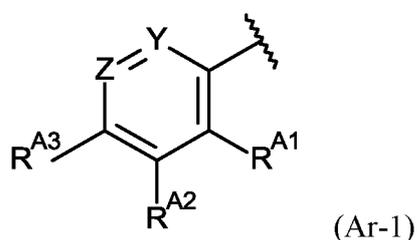
120. Соединение для применения по п. 114, отличающееся тем, что Ar замещен фенокси, необязательно замещенным фтором.

121. Соединение для применения по п. 114, отличающееся тем, что Ar замещен фенилом или C₅₋₆ гетероарилом.

122. Соединение для применения по п. 114, отличающееся тем, что Ar замещен SF₅ или SO₂CH₃.

123. Соединение для применения по п. 114, отличающееся тем, что Ar замещен -(CH₂)_n-Y-, где Y представляет собой O или CH₂, и n равно 2 или 3.

124. Соединение для применения по любому из пп. 104–113, отличающееся тем, что Ar представлен формулой (Ar-1):



где Y представляет собой N или C-R^{A4}, и Z представляет собой N или C-R^{A5}; и R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A4} (если присутствует) и R^{A5} (если присутствует) независимо выбраны из H и необязательных заместителей Ar.

125. Соединение для применения по п. 124, отличающееся тем, что:

(a) R^{A2} представляет собой этил; или

(b) R^{A3} выбран из циклоалкила; фенокси; фенила; C₅₋₆ гетероарила; SF₅ и SO₂CH₃.

126. Соединение для применения по любому из пп. 104–113, отличающееся тем, что Ar представляет собой:

(a) 5-этил-2-метоксифенил;

(b) 5-CF₃-2-метоксифенил; или

(с) 2,6-диметоксифенил.

127. Соединение согласно определению, представленному в любом из пп. 104–126, или его фармацевтическая соль.

128. Соединение по п. 127, отличающееся тем, что:

(а) по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 не представляет собой H;

(b) R^3 не представляет собой CF_3 ;

(с) R^3 не представляет собой замещенный C_{1-3} алкил;

(d) R^3 представляет собой этил или пропил;

(e) R^3 не представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный гидрокси, C_{1-2} алкокси, NH_2 , фенилом, C_{5-6} гетероарилом, C_{1-4} алкилкарбамоилом, ациламидо или одной или более фторогруппами;

(f) R^4 представляет собой метокси;

(g) R^4 представляет собой Cl, и R^1 , R^2 и R^3 представляют собой H;

(h) R^4 представляет собой Cl, и R^2 представляет собой C_{1-3} алкил или бром, и R^1 и R^3 представляют собой H; или

(i) R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, и R^1 , R^2 и R^4 представляют собой H.

Список использованной литературы

Aggarwal and Calvi, *Nature*, **2004**, 430, 372–376 doi:10.1038/nature02694

Avvakumov et al., *Oncogene*, **2007**, 26, 5395–5407 doi:10.1038/sj.onc.1210608

Berge et al., *J. Pharm. Sci.*, **1977**, 66, 1–19 doi:10.1002/jps.2600660104

Borrow et al., *Nat. Genet.*, **1996**, 14, 33–41 doi:10.1038/ng0996–33

Dekker et al., *Drug, Discov. Today*, **2014**, 19, 654–660 doi:10.1016/j.drudis.2013.11.012

Doyon et al., *Mol. Cell.*, **2006**, 21, 51–64 doi :10.1016/j.molcel.2005.12.007

Dhuban et al., *Sci. Immunol.*, **2017**, 2, 9297 doi:10.1126/sciimmunol.aai9297

Duong et al., *Cancer Res.*, **2013**, 73, 5556–5568 doi:10.1158/0008–5472.CAN-13–0013

Ghizzoni et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 47, 337–344 doi:10.1016/j.ejmech.2011.11.001

Gil et al., *J. Proteomics*, **2017**, 150, 297–309 doi :10.1016/j.jprot.2016.10.003

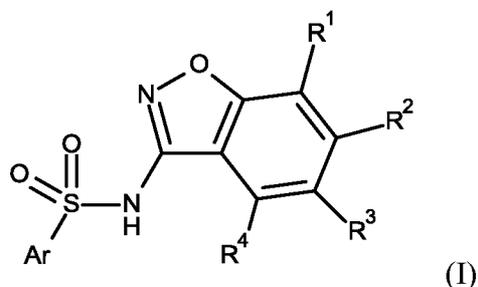
Gobert, M. et al., *Cancer Research*, **2009**, 69, 2000–2009 doi:10.1158/0008–5472.CAN-08–2360

Holbert et al., *J. Biol. Chem.*, **2007**, 282, 36603–36613 doi:10.1074/jbc.M705812200

- Iizuka et al., *Mol. Cell. Biol.*, **2006**, 26, 1098–1108 doi :10.1128/MCB.26.3.1098–1108.2006
- Iizuka et al., *Cancer Sci.*, **2013**, 104, 1647–1655 doi:10.1111/cas.12303
- Jeong, et al., *Blood Res* **2016** 51(3), 152–154 doi:10.5045/br.2016.51.3.152
- Joshi, et al., *Immunity* **2015**, 43, 579–590 doi:10.1016/j.immuni.2015.08.006
- Li, B. et al., *PNAS*, **2007**, 104, 4571–4576 doi:10.1073/pnas.0700298104
- Melero, et al. *Nature Reviews Cancer*, **2015**, 15, 457–472 doi:10.1038/nrc3973
- Merson et al., *J. Neurosci.*, **2006**, 26, 11359–11370 doi :10.1523/JNEUROSCI.2247-06.2006
- Miller, A.M. et al. *J. Immunol.*, **2006**, 177, 7398–7405 doi:10.4049/jimmunol.177.10.7398
- Persa, E. et al. *Cancer Letters*, **2015** 368(2), 252–261 doi:10.1016/j.canlet.2015.03.003
- Sheikh et al., *Blood*, **2015**, 125(12), 1910–21 doi:10.1182/blood-2014-08-594655
- Shi et al, *Nature Biotech*, **2015**, 33, 661–667 doi:10.1038/nbt.3235
- Su et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **2016**, 17, 1–18 doi:10.3390/ijms17101594
- Stern et al., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **2005**, 54, 11–29 doi:10.1016/j.critrevonc.2004.10.011
- Thomas et al., *Development*, **2000**, 127, 2537–2548 PMID:10821753
- Tao, H. et al., *Lung Cancer*, **2012**, 75, 95–101 doi:10.1016/j.lungcan.2011.06.002
- Turner-Ivey et al., *Neoplasia*, **2014**, 16(8): 644–655 doi:10.1016/j.neo.2014.07.007
- Valerio et al., *Cancer Research*, **2017**, 77(7), 1753–62 doi:10.1158/0008–5472.CAN-16–2374
- Vizmanos et al., *Genes Chromosomes Cancer*, **2003**, 36(4), 402–405 doi:10.1002/gcc.10174
- Voss et al., *BioEssays*, **2009**, 31(10), 1050–1061 doi:10.1002/bies.200900051
- Wang, L., et al. *EBioMedicine*, **2016**, 13, 99–112 doi:10.1016/j.ebiom.2016.10.018
- Wang, X. et al., *Oncogene*, **2017**, 36, 3048–3058 doi:10.1038/onc.2016.458
- Xiao, Y. et al., *Cell reports*, **2014**, 7, 1471–1480 doi :10.1016/j.celrep.2014.04.021
- Yan, M. et al., *Breast Cancer Research*, **2011**, 13, R47 doi:10.1186/bcr2869
- Zack et al., *Nature Genetics* **2013** 45, 1134–1140 doi:10.1038/ng.2760
- Zhang et al., *Mini. Rev. Med. Chem.*, **2017**, 17, 1–8 doi:10.2174/1389557516666160923125031

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе терапии:



где:

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из:

(i) H;

(ii) C_{1-3} алкила, необязательно замещенного:

гидрокси,

C_{1-2} алкокси, необязательно замещенного одной или более фторогруппами,

NH_2 ,

фенилом,

C_{5-6} гетероарилом,

C_{1-4} алкилкарбамоилом,

ациламида или

одной или более фторогруппами;

(iii) C_{1-3} алкокси, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкилом или одной или более фторогруппами;

(iv) C_{3-6} циклоалкила;

(v) галогена;

(vi) COR^C , где R^C выбран из $NR^{N1}R^{N2}$, где R^{N1} и R^{N2} независимо выбраны из H и метила;

(vii) циано, NH_2 или NO_2 ; и

(viii) фенила или C_{5-6} гетероарила, необязательно замещенного метилом, циано, гидрокси или метокси;

Ar представляет собой фенильную, нафтильную или C_{5-10} гетероарильную группу, причем группы необязательно замещены одной или более группами, выбранными из:

(i) C_{1-4} алкила, необязательно замещенного гидрокси, C_{1-2} алкокси, NH_2 , C_{1-4}

алкилкарбамоилом или одной или более фторогруппами;

(ii) C₃₋₆ циклоалкила;

(iii) гидроксид; циано; NR^{N3}R^{N4}, где R^{N3} и R^{N4} независимо выбраны из H и метила; или ациламино;

(iv) галогена;

(v) C₁₋₃ алкокси, необязательно замещенного гидроксидом, C(O)NH₂, C₃₋₆ циклоалкилом, фенилом, C₅₋₆ гетероарилом или одной или более фторогруппами;

(vi) фенокси, необязательно замещенного фтором;

(vii) фенила или C₅₋₆ гетероарила;

(viii) SF₅ или SO₂CH₃;

(ix) -(CH₂)_n-Y-, где Y представляет собой O или CH₂ и n равно 2 или 3; или

(x) сложного эфира C₁₋₄ алкила.

2. Соединение или соль для применения по п. 1, отличающиеся тем, что по меньшей мере один из R¹, R², R³ и R⁴ не представляет собой H.

3. Соединение или соль для применения по п. 1 или 2, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R¹, R², R³ и R⁴ представляет собой C₁₋₃ алкил, необязательно замещенный:

гидроксид,

C₁₋₂ алкокси, необязательно замещенного одной или более фторогруппами,

NH₂,

фенилом,

C₅₋₆ гетероарилом,

C₁₋₄ алкилкарбамоилом,

ациламино или

одной или более фторогруппами.

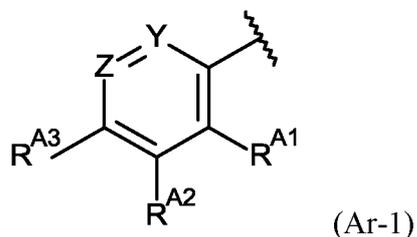
4. Соединение или соль для применения по любому из пп. 1–3, отличающиеся тем, что по меньшей мере один из R¹, R², R³ и R⁴ представляет собой C₁₋₃ алкокси, необязательно замещенный C₃₋₆ циклоалкилом или одной или более фторогруппами.

5. Соединение или соль для применения по любому из пп. 1–4, отличающиеся тем, что по меньшей мере один из R¹, R², R³ и R⁴ представляет собой C₃₋₆ циклоалкил.

6. Соединение или соль для применения по любому из пп. 1–5, отличающиеся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой галоген.
7. Соединение или соль для применения по любому из пп. 1–6, отличающиеся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой COR^C , причем R^C выбран из $NR^{N1}R^{N2}$, при этом R^{N1} и R^{N2} независимо выбраны из H и метила.
8. Соединение или соль для применения по любому из пп. 1–7, отличающиеся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой циано, NH_2 или NO_2 .
9. Соединение или соль для применения по любому из пп. 1–8, отличающиеся тем, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой фенил или C_{5-6} гетероарил, необязательно замещенный метилом, циано, гидроксидом или метокси.
10. Соединение или соль для применения по п. 1, отличающиеся тем, что:
- (a) R^4 представляет собой метокси, R^2 представляет собой CH_2OCH_3 или $CH_2OCH_2CH_3$, и R^1 и R^3 представляют собой H;
 - (b) R^4 представляет собой метокси, R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный метилом или метокси, и R^1 и R^3 представляют собой H;
 - (c) R^4 представляет собой метокси, R^2 представляет собой C_{5-6} гетероарил, необязательно замещенный метилом;
 - (d) R^4 представляет собой метокси, и R^1 , R^2 и R^3 представляют собой H;
 - (e) R^4 представляет собой хлор, R^2 представляет собой C_{1-3} алкил или бром, и R^1 и R^3 представляют собой H;
 - (f) R^4 представляет собой хлор и R^1 , R^2 и R^3 представляют собой H; или
 - (g) R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, и R^1 , R^2 и R^4 представляют собой H.
11. Соединение или соль для применения по любому из пп. 1–10, отличающиеся тем, что Ag представляет собой:
- (a) фенил, который может быть необязательно замещенным;
 - (b) нафтил, который может быть необязательно замещенным; или
 - (c) C_{5-10} гетероарильную группу, которая может быть необязательно замещенной.

12. Соединение или соль для применения по п. 11, отличающиеся тем, что Ag замещен C_{1-4} алкилом, необязательно замещенным гидроксигруппой, C_{1-2} алкокси, NH_2 , C_{1-4} алкилкарбамоилом или одной или более фторогруппами.
13. Соединение или соль для применения по п. 11, отличающиеся тем, что Ag замещен C_{3-6} циклоалкилом.
14. Соединение или соль для применения по п. 11, отличающиеся тем, что Ag замещен гидроксигруппой; циано; $NR^{N3}R^{N4}$, где R^{N3} и R^{N4} независимо выбраны из H и метила; или ациламидо.
15. Соединение или соль для применения по п. 11, отличающиеся тем, что Ag замещен галогеном.
16. Соединение или соль для применения по п. 11, отличающиеся тем, что Ag замещен C_{1-3} алкокси, необязательно замещенным гидроксигруппой, $C(O)NH_2$, C_{3-6} циклоалкилом, фенилом, C_{5-6} гетероарилом или одной или более фторогруппами.
17. Соединение или соль для применения по п. 11, отличающиеся тем, что Ag замещен фенокси, необязательно замещенным фтором.
18. Соединение или соль для применения по п. 11, отличающиеся тем, что Ag замещен фенилом или C_{5-6} гетероарилом.
19. Соединение или соль для применения по п. 11, отличающиеся тем, что Ag замещен SF_5 или SO_2CH_3 .
20. Соединение или соль для применения по п. 11, отличающиеся тем, что Ag замещен $-(CH_2)_n-Y-$, где Y представляет собой O или CH_2 , и n равно 2 или 3.
21. Соединение или соль для применения по п. 11, отличающиеся тем, что Ag замещен сложным эфиром C_{1-4} алкила.

22. Соединение или соль для применения по любому из пп. 1–10, отличающиеся тем, что Ar представлен формулой (Ar-1):



где Y представляет собой N или C-R^{A4}, и Z представляет собой N или C-R^{A5}; и R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A4} (если присутствует) и R^{A5} (если присутствует) независимо выбраны из H и необязательных заместителей Ar.

23. Соединение или соль для применения по п. 22, отличающиеся тем, что:

- (a) R^{A2} представляет собой этил; или
- (b) R^{A3} выбран из циклоалкила; фенокси; фенила; C₅₋₆ гетероарила; SF₅ и SO₂CH₃.

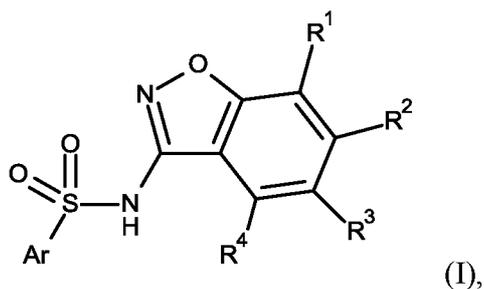
24. Соединение или соль для применения по любому из пп. 1–10, отличающиеся тем, что Ar представляет собой:

- (a) 5-этил-2-метоксифенил;
- (b) 5-CF₃-2-метоксифенил; или
- (c) 2,6-диметоксифенил.

25. Соединение или соль для применения по п. 1 при условии, что когда:

R¹, R², R³ и R⁴ представляют собой H,
Ar не является 4-аминофенилом.

26. Соединение формулы (I) или его фармацевтическая соль:



отличающиеся тем, что R¹, R², R³, R⁴ и Ar соответствуют определению, представленному в

любом из пп. 1–25.

27. Соединение по п. 26, отличающееся тем, что:

- (a) по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 не представляет собой H;
- (b) R^3 не представляет собой CF_3 ;
- (c) R^3 не представляет собой замещенный C_{1-3} алкил;
- (d) R^3 представляет собой этил или пропил;
- (e) R^3 не представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный гидроксильной, C_{1-2} алкокси, NH_2 , фенилом, C_{5-6} гетероариллом, C_{1-4} алкилкарбамоилом, ациламидо или одной или более фторогруппами;
- (f) R^4 представляет собой метокси;
- (g) R^4 представляет собой Cl, и R^1 , R^2 и R^3 представляют собой H;
- (h) R^4 представляет собой Cl, и R^2 представляет собой C_{1-3} алкил или бром, и R^1 и R^3 представляют собой H; или
- (i) R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, и R^1 , R^2 и R^4 представляют собой H.

28. Соединение по п. 26 при условии, что когда:

- (a) R^1 , R^2 и R^3 представляют собой H, и R^4 представляет собой метокси, Ag не является незамещенным нафтилом;
- (b) R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой H, Ag не является 2,4,6-триметилфенилом;
- (c) R^1 , R^2 и R^4 представляют собой H, и R^3 представляет собой CF_3 , Ag не является 2-(дифторметокси)фенилом;
- (d) R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой H, Ag не является 4-фтор-3-метилфенилом; или
- (e) R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой H, Ag не является 4-аминофенилом.