

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391914 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.09

(22) Дата подачи заявки
2021.12.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/42* (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
C07D 261/02 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ МОДУЛИРОВАНИЯ FXR

(31) 63/132,363

(32) 2020.12.30

(33) US

(86) PCT/US2021/073153

(87) WO 2022/147448 2022.07.07

(71) Заявитель:
ТЕРНС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

Сюй Инцзы, Клачер Кевин, Ромеро Ф.
Энтони (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе раскрыты соединения, которые можно применять в качестве агонистов фарнезоидного X-рецептора (FXR), композиции, содержащие такие соединения, и способы их применения.

A1

202391914

202391914

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578635EA/081

СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ МОДУЛИРОВАНИЯ FXR

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[01] Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество согласно предварительной заявке на патент США № 63/132363, поданной 30 декабря 2020 г., содержание которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[02] Настоящее изобретение в целом относится к соединениям для модулирования фарнезоидного X-рецептора (FXR) и способам их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[03] Агонисты FXR представляют собой лиганды для ядерного рецептора, который регулирует транскрипцию генов, контролирующих метаболизм триглицеридов, холестерина и углеводов. Несмотря на ранее проведенную и другую исследовательскую работу, по-прежнему сохраняется необходимость в обнаружении и разработке соединений, которые считаются сильнодействующими и эффективными (на основе моделей *in vitro* и *in vivo*) агонистами FXR. Такие соединения были бы применимы для излечения или улучшения жизни пациентов, нуждающихся в лечении расстройств печени, таких как воспаление печени, фиброз печени, индуцированный алкоголем фиброз, стеатоз, алкогольный стеатоз, первичный склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный цирроз (PBC), неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH).

Сущность изобретения

[04] В данном документе раскрыты соединения, которые можно использовать в качестве агонистов фарнезоидного X-рецептора (FXR), композиции, содержащие такие соединения, и способы лечения заболеваний или состояний, опосредованных FXR.

[05] В одном аспекте предусмотрено соединение формулы (I) или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, как подробно описано в данном документе.

[06] Дополнительно предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество.

[07] В другом аспекте предусмотрен способ лечения заболевания или состояния, опосредованного FXR, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой заболевание печени. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой воспаление печени, фиброз печени, индуцированный алкоголем

фиброз, стеатоз, алкогольный стеатоз, первичный склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный цирроз (PBC), неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) или неалкогольный стеатогепатит (NASH). Также предусмотрено соединение формулы (I) или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, как подробно описано в данном документе, для применения в способе, раскрытом в данном документе. Также предусмотрено применение соединения формулы (I) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных, как подробно описано в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, раскрытого в данном документе.

[008] Дополнительно предусмотрен набор, содержащий соединение формулы (I) или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления набор содержит инструкции по применению в соответствии со способом, описанным в данном документе.

[009] В еще одном аспекте предусмотрен способ получения соединения формулы (I) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. Также предусмотрены промежуточные соединения, применимые в синтезе соединения формулы (I) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

[010] При использовании в данном документе применяются нижеследующие определения, если не указано иное. Более того, если любой термин или символ, используемый в данном документе, не определен, как указано ниже, он будет иметь свое обычное значение в данном уровне техники.

[011] Используемые в данном документе и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа, если контекстом явно не предусмотрено иное.

[012] Используемые в данном документе, и если не указаны иные, термины «приблизительно» и «примерно», причем применяемые в отношении доз, количеств или весового процента ингредиентов композиции или лекарственной формы, означают дозу, количество или весовой процент, которые признаются специалистами средней квалификации в данном уровне техники как обеспечивающие фармакологический эффект, эквивалентный достигаемому благодаря указанным дозе, количеству или весовому проценту. В частности, термины «приблизительно» и «примерно» при использовании применительно к количественному значению предусматривают отклонение в пределах $\pm 15\%$, в пределах $\pm 10\%$, в пределах $\pm 5\%$, в пределах $\pm 4\%$, в пределах $\pm 3\%$, в пределах $\pm 2\%$, в пределах $\pm 1\%$ или в пределах $\pm 0,5\%$ от указанного количественного значения. Ссылка на «приблизительное» количественное значение или параметр в данном документе включает (и описывает) варианты осуществления, которые направлены на эти

количественное значение или параметр как таковые. Например, описание, относящееся к «приблизительно X», предусматривает описание «X».

[013] Термин «содержащий» предназначен для обозначения того, что композиции и способы включают перечисленные элементы, но не исключают другие. «Состоящий по сути из» при использовании для определения композиций и способов означает исключение других элементов, имеющих какое-либо существенное значение для комбинации. Например, композиция, состоящая по сути из элементов, определенных в данном документе, не будет исключать другие элементы, которые существенно не влияют на основную и новую характеристику(-и) заявленного изобретения. «Состоящий из» означает исключение более чем следового количества, например, других ингредиентов и существенных из перечисленных стадий способа. Варианты осуществления, определяемые каждым из таких переходных терминов, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

[014] «Комбинированная терапия» или «комбинированное лечение» относится к применению двух или более лекарственных средств или средств в лечении, например, применение соединения формулы (I), используемого в данном документе, вместе с другим средством, применимым для лечения нарушений печени, таких как NAFLD, NASH, а также симптомов и проявлений каждого из них, представляет собой комбинированную терапию. Введение в «сочетании» относится к введению двух средств (например, соединения формулы (I), используемого в данном документе, и другого средства) любым способом, при котором фармакологические эффекты обоих проявляются у пациента одновременно. Таким образом, введение в сочетании не требует того, чтобы отдельная фармацевтическая композиция, одна и та же лекарственная форма или даже один и тот же способ введения применялись для введения обоих средств или чтобы два средства вводились точно в одно и то же время. Оба средства также могут быть включены в состав отдельной фармацевтически приемлемой композиции. Неограничивающим примером такой отдельной композиции является композиция для перорального применения или лекарственная форма для перорального применения. Например, и без ограничения, предполагается, что соединение формулы (I) можно вводить в комбинированной терапии с другим средством в соответствии с настоящим изобретением.

[015] Термин «вспомогательное вещество», применяемый в данном документе, означает инертное или неактивное вещество, которое может применяться в получении лекарственного средства или фармацевтического препарата, такого как таблетка, содержащая соединение по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Термином «вспомогательное вещество» могут быть охвачены различные вещества, включая без ограничения любое вещество, применяемое в качестве связующего вещества, разрыхлителя, вещества для нанесения покрытия, вспомогательного средства для прессования/инкапсулирования, крема или лосьона, смазочного вещества, растворов для парентерального введения, материалов для жевательных таблеток, подсластителя или ароматизатора, суспендирующего/желирующего средства или средства для влажной

грануляции. Связующие вещества включают, *например*, карбомеры, повидон, ксантановую камедь и т. п.; вещества для нанесения покрытия включают, *например*, ацетатфталат целлюлозы, этилцеллюлозу, геллановую камедь, мальтодекстрин, вещества для нанесения энтеросолюбильного покрытия и т. п.; вспомогательные средства для прессования/инкапсулирования включают, *например*, карбонат кальция, декстрозу, *dc*-фруктозу (*dc*=«поддается прямому прессованию»), *dc*-мед, лактозу (ангидрат или моногидрат; необязательно в сочетании с аспартамом, целлюлозой или микрокристаллической целлюлозой), *dc*-крахмал, сахарозу и т. п.; разрыхлители включают, *например*, кроскармеллозу натрия, геллановую камедь, натрия крахмалгликолят и т. п.; кремы или лосьоны включают, *например*, мальтодекстрин, каррагинаны и т. п.; смазочные вещества включают, *например*, стеарат магния, стеариновую кислоту, натрия стеарилфумарат и т. п.; материалы для жевательных таблеток включают, *например*, декстрозу, *dc*-фруктозу, лактозу (моногидрат, необязательно в сочетании с аспартамом или целлюлозой) и т. п.; суспендирующие/желирующие средства включают, *например*, каррагинан, натрия крахмалгликолят, ксантановую камедь и т. п.; подсластители включают, *например*, аспартам, декстрозу, *dc*-фруктозу, сорбит, *dc*-сахарозу и т. п.; и средства для влажной грануляции включают, *например*, карбонат кальция, мальтодекстрин, микрокристаллическую целлюлозу и т. п.

[016] «Фармацевтически приемлемый» относится к безопасным и нетоксичным, предпочтительно для использования *in vivo*, более предпочтительно для введения человеку.

[017] «Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, которая является фармацевтически приемлемой. Соединение, описанное в данном документе, может быть введено в виде фармацевтически приемлемой соли.

[018] «Соль» относится к ионному соединению, образованному кислотой и основанием. Если соединение, предусмотренное в данном документе, содержит кислотную функциональную группу, такие соли включают без ограничения соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов и соли аммония. Применяемые в данном документе соли аммония включают соли, содержащие протонированные азотистые основания и алкилированные азотистые основания. Иллюстративные и неограничивающие катионы, применимые в фармацевтически приемлемых солях, включают катионы Na, K, Rb, Cs, NH₄, Ca, Ba, имидазола и аммония, исходя из встречающихся в природе аминокислот. Если соединения, используемые в данном документе, содержат основную функциональную группу, такие соли включают без ограничения соли органических кислот, таких как карбоновые кислоты и сульфоновые кислоты, и минеральных кислот, таких как галогеноводороды, серная кислота, фосфорная кислота и т. п. Иллюстративные и неограничивающие анионы, применимые в фармацевтически приемлемых солях, включают оксалат, малеат, ацетат, пропионат, сукцинат, тартрат, хлорид, сульфат, бисульфат, моно-, ди- и трехосновный фосфат,

мезилат, тозилат и т. п.

[019] «Стереоизомер» или «стереоизомеры» относятся к соединениям, которые отличаются стереогенностью составляющих атомов, например, без ограничения, хиральностью одного или более стереоцентров или связанной с цис- или транс-конфигурацией углерод-углеродной или углерод-азотной двойной связью. Стереоизомеры включают энантиомеры и диастереоизомеры.

[020] Применяемый в данном документе термин «субъект» относится к животному, включая без ограничения примата (например, человека), обезьяну, корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кота, кролика, крысу или мышь. Термины «субъект» и «пациент» применяют в данном документе взаимозаменяемо в отношении, например, субъекта-млекопитающего, такого как человек.

[021] Применяемый в данном документе термин «лечить» или «лечение» представляет собой подход для получения благоприятных или желаемых результатов, включая клинические результаты. В целях данного раскрытия благоприятные или желательные результаты включают без ограничения одно или более из следующего: ослабление одного или более симптомов, возникающих в результате заболевания или нарушения, снижение степени тяжести заболевания или нарушения, стабилизация заболевания или нарушения (*например*, предупреждение или задержка осложнения заболевания или нарушения), задержка возникновения или рецидива заболевания или нарушения, задержка или замедление прогрессирования заболевания или нарушения, облегчение состояния при заболевании или нарушении, обеспечение (частичной или полной) ремиссии заболевания или нарушения, уменьшение дозы одного или более других лекарственных препаратов, необходимых для лечения заболевания или нарушения, усиление эффекта другого лекарственного препарата, применяемого для лечения заболевания или нарушения, задержка прогрессирования заболевания или нарушения, улучшение качества жизни и/или продление срока жизни пациента. Также под «лечением» подразумевается уменьшение патологических последствий заболевания или нарушения. Способы по настоящему изобретению предусматривают любой один или более из таких аспектов лечения.

[022] «Терапевтически эффективное количество» или доза соединения или композиции относится к такому количеству соединения или композиции, которое приводит к уменьшению или подавлению симптомов или продлению срока жизни пациента. Для достижения результатов может потребоваться несколько доз соединения или композиции.

[023] «Алкил» относится к одновалентным насыщенным алифатическим нециклическим углеводородным группам, содержащим от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода и более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Данный термин включает, в качестве примера, линейные и разветвленные нециклические углеводородные группы, такие как метил (CH_3-), этил (CH_3CH_2-), *n*-пропил ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$), изопропил ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$), *n*-бутил ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), изобутил

$((\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-)$, *втор*-бутил $((\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-)$, *трет*-бутил $((\text{CH}_3)_3\text{C}-)$, *н*-пентил $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$ и неопентил $((\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-)$. C_x -алкил относится к алкильной группе, содержащей атомы углерода в количестве x .

[024] «Алкилен» относится к двухвалентной насыщенной алифатической нециклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода и более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Данный термин включает, в качестве примера, линейные и разветвленные нециклические углеводородные группы, такие как метилен $(-\text{CH}_2-)$, этилен $(-\text{CH}_2\text{CH}_2-)$ или $-\text{CH}(\text{Me})-$, пропилен $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$, или $-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$, или $-\text{CH}(\text{Et})-$ и т. п.

[025] «Алкокси» относится к группе $-\text{O}$ -алкил, где алкил определен в данном документе. Алкокси включает, в качестве примера, метокси, этокси, *н*-пропокси, изопропокси, *н*-бутокси, *трет*-бутокси, *втор*-бутокси и *н*-пентокси.

[026] «Арил» относится к одновалентной ароматической карбоциклической группе, содержащей от 6 до 14 атомов углерода и состоящей из одного кольца (*например*, фенил (Ph)) или нескольких конденсированных колец (*например*, нафтил или антрил), при этом конденсированные кольца могут быть ароматическими или не быть таковыми (*например*, 2-бензоксазолинон, 2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он-7-ил и т. п.), при условии, что точка присоединения находится у атома углерода ароматического кольца. Предпочтительные арильные группы включают фенил и нафтил. Известно, что «арилен» относится к двухвалентной арильной группе, как определено в данном документе. Например, «фенилен» относится к двухвалентной фенильной группе.

[027] «Циано» относится к группе $-\text{C}\equiv\text{N}$.

[028] «Циклоалкил» относится к насыщенной или ненасыщенной, но неароматической циклической алкильной группе, содержащей от 3 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода и более предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода и одно или несколько циклических колец, включая сочлененные, мостиковые и спирокольцевые системы. C_x -циклоалкил относится к циклоалкильной группе, содержащей атомы углерода кольца в количестве x . Примеры подходящих циклоалкильных групп включают, например, адамантил, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклооктил. Одно или более колец могут быть арильными, гетероарильными или гетероциклическими, при условии, что точка присоединения проходит через неароматическое, негетероциклическое кольцо, насыщенное карбоциклическое кольцо.

[029] Термин «дислипидемия», применяемый в данном документе, относится к аномалиям липидов и липопротеинов в крови или их аномальным количествам, а также болезненным состояниям, возникающим, вызываемым, усугубляемым или сопровождающим такую аномалию (см. Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 29th edition, W.B Saunders publishing Company, New York, N.Y.). Болезненные состояния, охватываемые определением дислипидемии, применяемым в данном документе, включают гиперлипидемию, гипертриглицеремию, низкий уровень ЛПВП (липопротеин

высокой плотности) в плазме крови, высокий уровень ЛПНП (липопротеин низкой плотности) в плазме крови, высокий уровень ЛПОНП (липопротеин очень низкой плотности) в плазме крови, холестоз печени и гиперхолестеринемию.

[030] Фраза «заболевания, связанные с дислипидемией», применяемая в данном документе, относится к заболеваниям, включающим без ограничения атеросклероз, тромбоз, заболевание коронарной артерии, инсульт и гипертензию. Заболевания, связанные с дислипидемией, также включают метаболические заболевания, такие как ожирение, диабет, резистентность к инсулину и их осложнения. Осложнения диабета включают без ограничения диабетическую ретинопатию.

[031] «Галогено» или «галоген» относится к фтору, хлору, бром и йоду и предпочтительно представляет собой фтор или хлор.

[032] «Гидроксид» или «гидроксил» относится к группе -ОН.

[033] «Гетероарил» относится к ароматической группе, содержащей от 1 до 10 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов в кольце, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. Такие гетероарильные группы могут содержать одно кольцо (*например*, пиридинил или фурил) или несколько конденсированных колец (*например*, индолизинил или бензотиенил), при этом конденсированные кольца могут быть ароматическими или не быть таковыми и/или могут содержать гетероатом, при условии, что точка присоединения находится у атома ароматического кольца гетероарильной группы. В одном варианте осуществления атом(ы) азота и/или серы в кольце гетероарильной группы являются необязательно окисленными с получением N-оксидного (N→O), сульфинильного или сульфонильного фрагментов. Предпочтительные гетероарилы включают 5- или 6-членные гетероарилы, такие как пиридинил, пирролил, тиофенил и фуранил. Другие предпочтительные гетероарилы включают 9- или 10-членные гетероарилы, такие как индолил, хинолинил, хинолонил, изохинолинил и изохинолонил. Известно, что «гетероарилен» относится к двухвалентной гетероарильной группе, как определено в данном документе.

[034] «Гетероцикл», или «гетероциклический», или «гетероциклоалкил», или «гетероциклил» относится к насыщенной или частично насыщенной, но не являющейся ароматической группе, содержащей от 1 до 10 атомов углерода кольца, предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода и более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов кольца, предпочтительно от 1 до 3 гетероатомов и более предпочтительно от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, серы или кислорода. C_x-гетероциклоалкил относится к гетероциклоалкильной группе, содержащей атомы кольца, включая гетероатомы кольца, в количестве x. Гетероцикл охватывает одно кольцо или несколько конденсированных колец, включая сочлененные мостиковые кольцевые системы и спирокольцевые системы. В сочлененных кольцевых системах одно или больше колец могут быть представлены циклоалкилом, арилом или гетероарилом, при условии, что точка присоединения проходит через неароматическое кольцо. В одном варианте осуществления атом(ы) азота и/или серы гетероциклической группы являются

необязательно окисленными с получением N-оксидного, сульфинильного, сульфонильного фрагментов.

[035] Примеры гетероциклила и гетероарила включают без ограничения азетидинил, пирролил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиразил, пиримидил, пиридазил, индолизил, изоиндолил, индолил, дигидроиндолил, индазолил, пуридил, хинолизинил, изохинолинил, хинолинил, фталазинил, нафтилпиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, птеридинил, карбазолил, карболинил, фенантридинил, акридинил, фенантролинил, изотиазолил, феназинил, изоксазолил, феноксазинил, фенотиазинил, имидазолидинил, имидазолинил, пиперидинил, пиперазинил, индолинил, фталимидил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофенил, тиазолил, тиазолидинил, тиофенил, бензо[b]тиофенил, морфолинил, тиоморфолинил (также называемый тиаморфолинилом), 1,1-диоксотiomорфолинил, пиперидинил, пирролидинил и тетрагидрофуранил.

[036] «Оксо» относится к атому (=O) или (O).

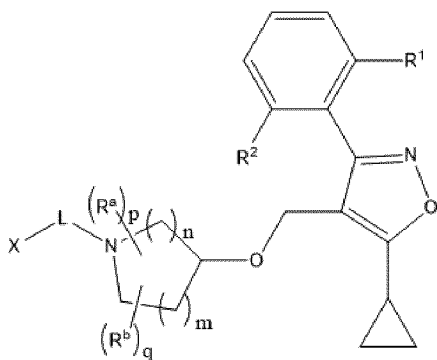
[037] Термины «необязательный» или «необязательно», применяемые по всему тексту описания, означают, что последующее описанное событие или обстоятельство может произойти, но не обязательно происходит, и что описание включает случаи, при которых событие или обстоятельство происходит, и случаи, при которых оно не происходит. Например, «атом азота является необязательно окисленным с получением N-оксидного (N→O) фрагмента» означает, что атом азота может быть окисленным, но это не обязательно, и описание включает ситуации, когда атом азота является не окисленным, и ситуации, когда атом азота является окисленным.

[038] «Необязательно замещенный», если не указано иное, означает, что группа может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими (например, 1, 2, 3, 4 или 5) заместителями, перечисленными для этой группы, в которой заместители могут быть одинаковыми или разными. В одном варианте осуществления необязательно замещенная группа содержит один заместитель. В другом варианте осуществления необязательно замещенная группа содержит два заместителя. В другом варианте осуществления необязательно замещенная группа содержит три заместителя. В другом варианте осуществления необязательно замещенная группа содержит четыре заместителя. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенная группа содержит от 1 до 2, от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 3, от 2 до 4 или от 2 до 5 заместителей. В одном варианте осуществления необязательно замещенная группа является незамещенной.

[039] Предполагается, что необязательно замещенный фрагмент может быть замещен более чем пятью заместителями, если позволяет число валентностей во фрагменте, доступных для замещения. Например, пропильная группа может быть замещена семью атомами галогена с получением пергалогенпропильной группы. Заместители могут быть одинаковыми или разными.

Соединения

[040] В одном аспекте предусмотрено соединение формулы (I),



(I),

или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где:

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси, при этом C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси необязательно замещены одним - тремя атомами галогена;

m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 1 или 2;

p равняется 0, 1 или 2;

q равняется 0, 1 или 2;

R^a и R^b независимо представляют собой галоген или C_1 - C_6 алкил,

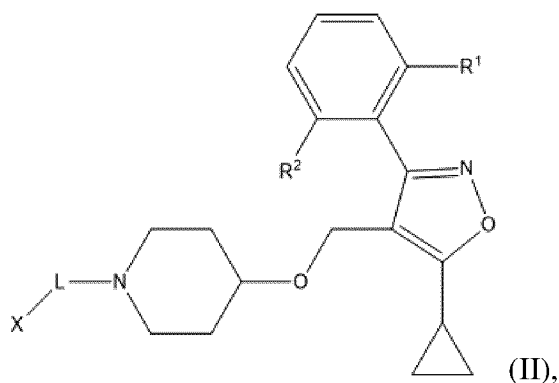
или p и q одновременно равняются 1, а R^a и R^b , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_4 - C_6 -мостик;

L представляет собой $-C(=O)-$, фенилен или 5- или 6-членный гетероарил, при этом фенилен и 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещены одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена и циано;

X представляет собой 3-6-членный гетероцикл или 3-6-членный гетероарил, каждый из которых содержит от одного до четырех кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, при этом 3-6-членный гетероцикл и 3-6-членный гетероарил необязательно замещены одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано и оксо.

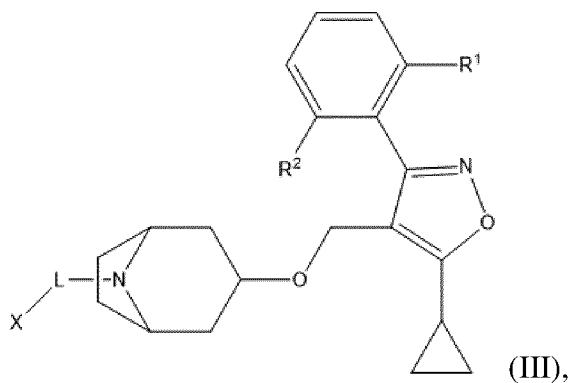
[041] Подразумевается, что каждое из описания, вариации, варианта осуществления или аспекта фрагмента/переменной может быть объединено с каждым из описания, вариации, варианта осуществления или аспекта других фрагментов/переменных таким же образом, как если бы каждая комбинация описаний была конкретно и отдельно перечислена. Например, каждое из описания, вариации, варианта осуществления или аспекта, предусмотренных в данном документе в отношении R^1 формулы (I) или любых родственных формул, таких как формулы (II) - (IV), может быть объединено с каждым из описания, вариации, варианта осуществления или аспекта R^2 , m , n , p , q , R^a , R^b , L и/или X таким же образом, как если бы каждая комбинация была конкретно и отдельно перечислена.

[042] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы (II),



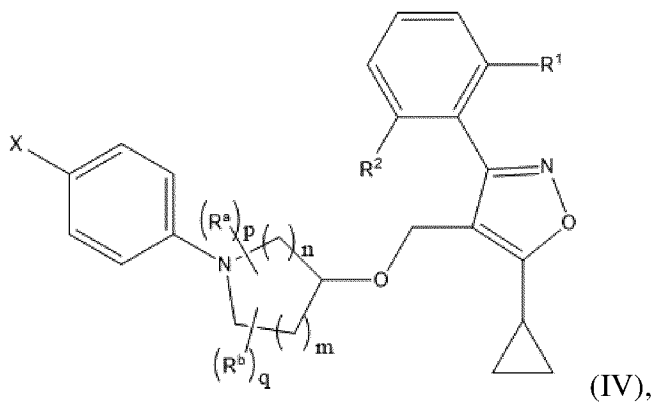
или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где R^1 , R^2 , L и X являются такими, как подробно описано в данном документе для формулы (I).

[043] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы (III),



или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где R^1 , R^2 , L и X являются такими, как подробно описано в данном документе для формулы (I).

[044] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы (IV),



или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где R^1 , R^2 , R^a , R^b , m, n, p, q и X являются такими, как подробно описано в данном документе для формулы (I).

осуществления R^2 представляет собой хлор или фтор. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой метокси, этокси или трифторметокси.

[047] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любой родственной формулы, где это применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенный одним - тремя атомами галогена. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, хлор, фтор, метокси, этокси или трифторметокси. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^1 и R^2 не представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 одновременно представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 одновременно представляют собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 одновременно представляют собой фтор. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой водород, хлор, фтор, метокси, этокси или трифторметокси, а другой представляет собой водород.

[048] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любой родственной формулы, где это применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных m равняется 0. В некоторых вариантах осуществления m равняется 1. В некоторых вариантах осуществления m равняется 2.

[049] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любой родственной формулы, где это применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления m равняется 0, и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления m равняется 0, и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления m равняется 1, и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления m равняется 1, и n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления m равняется 2, и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления m равняется 2, и n равняется 2.

[050] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любой родственной формулы, где это применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных p равняется 0. В некоторых вариантах осуществления p равняется 1. В некоторых вариантах осуществления p равняется 2.

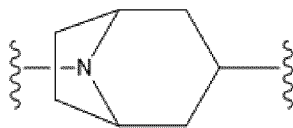
[051] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любой родственной формулы, где это применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных q равняется 0. В некоторых вариантах осуществления q равняется 1. В некоторых вариантах осуществления q равняется 2. В некоторых вариантах осуществления p и q одновременно равняются 0. В некоторых вариантах осуществления p и q одновременно равняются 1. В некоторых

вариантах осуществления p и q одновременно равняются 2. В некоторых вариантах осуществления один из p и q равняется 0, а другой равняется 1. В некоторых вариантах осуществления один из p и q равняется 0, а другой равняется 2.

[052] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любой родственной формулы, где это применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных каждый R^a независимо представляет собой галоген, такой как хлор или фтор. В некоторых вариантах осуществления каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, такой как метил или этил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^a независимо представляет собой хлор, фтор или метил.

[053] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любой родственной формулы, где это применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных каждый R^b независимо представляет собой галоген, такой как хлор или фтор. В некоторых вариантах осуществления каждый R^b независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, такой как метил или этил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^b независимо представляет собой хлор, фтор или метил. В некоторых вариантах осуществления R^a и R^b независимо представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^a и R^b независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^a и R^b независимо представляют собой хлор, фтор или метил.

[054] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любой родственной формулы, где это применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных p и q одновременно равняются 1, а R^a и R^b , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_4 - C_6 -мостик. В некоторых вариантах осуществления p и q одновременно равняются 1, а R^a и R^b , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены,

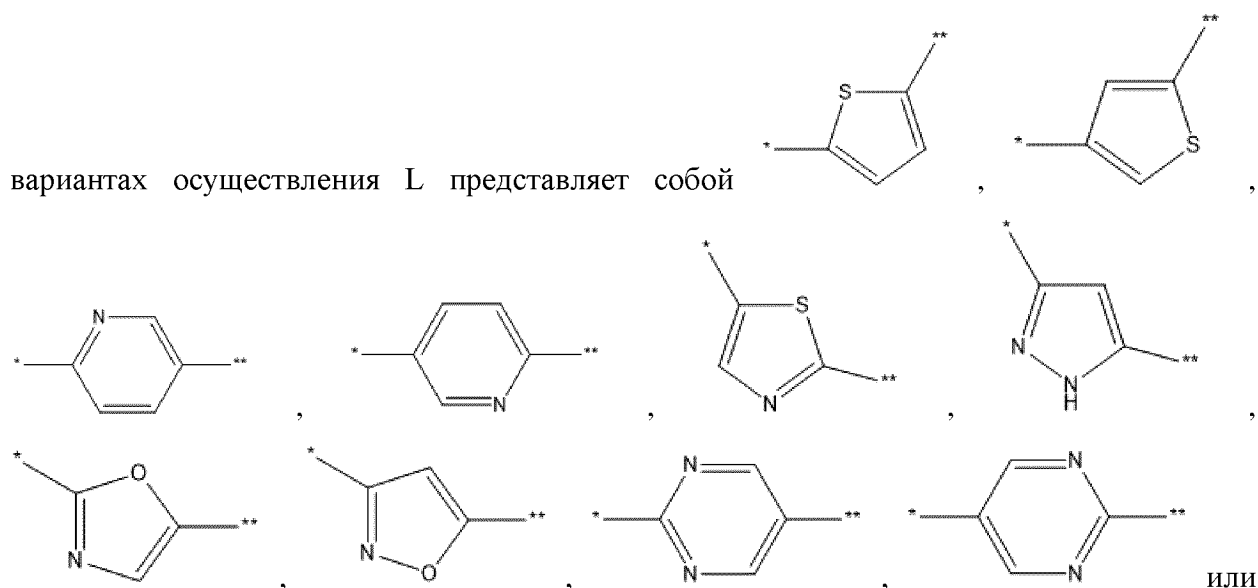


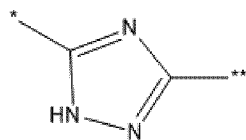
образуют C_4 -мостик, такой как . В некоторых вариантах осуществления R^a и R^b , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_5 -мостик. В некоторых вариантах осуществления R^a и R^b , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_6 -мостик.

[055] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любой родственной формулы, где это применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных L представляет собой - $C(=O)$ -. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой фенилен или 5- или 6-членный гетероарилен, и при этом фенилен и 5- или 6-членный гетероарилен необязательно замещены одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо

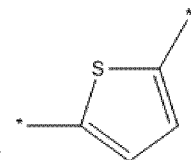
выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена и циано. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой фенилен или 5- или 6-членный гетероарилен, при этом фенилен и 5- или 6-членный гетероарилен необязательно замещены одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила, хлора и фтора. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой фенилен или 5- или 6-членный гетероарилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой фенилен, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена и циано. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой фенилен, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила, хлора и фтора. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой 5- или 6-членный гетероарилен, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена и циано. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой 5-членный гетероарилен, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена и циано. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой 6-членный гетероарилен, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена и циано. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой 5- или 6-членный гетероарилен, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила, хлора и фтора. В некоторых

вариантах осуществления L представляет собой

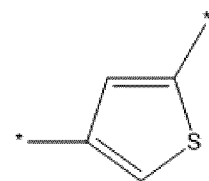




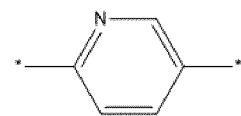
, каждый из которых необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена и циано, где * означает точку присоединения к остальной части молекулы посредством атома азота, и ** означает точку присоединения к



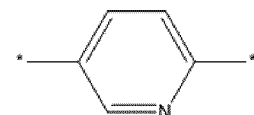
фрагменту X. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой , необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена и циано.



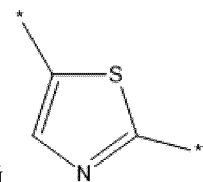
В некоторых вариантах осуществления L представляет собой , необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена и циано. В



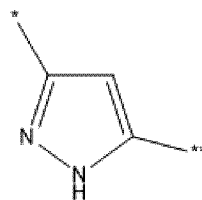
некоторых вариантах осуществления L представляет собой , необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена и циано. В



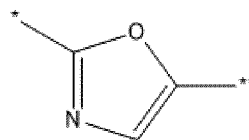
некоторых вариантах осуществления L представляет собой , необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена и циано. В



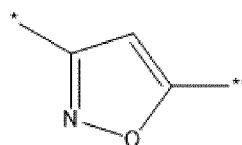
некоторых вариантах осуществления L представляет собой , необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена и циано. В некоторых



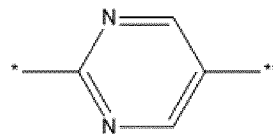
вариантах осуществления L представляет собой , необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, галогена и циано. В некоторых



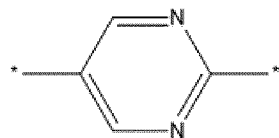
вариантах осуществления L представляет собой , необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, галогена и циано. В некоторых



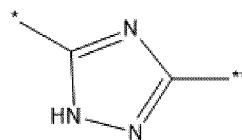
вариантах осуществления L представляет собой , необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, галогена и циано. В некоторых



вариантах осуществления L представляет собой , необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, галогена и циано. В некоторых



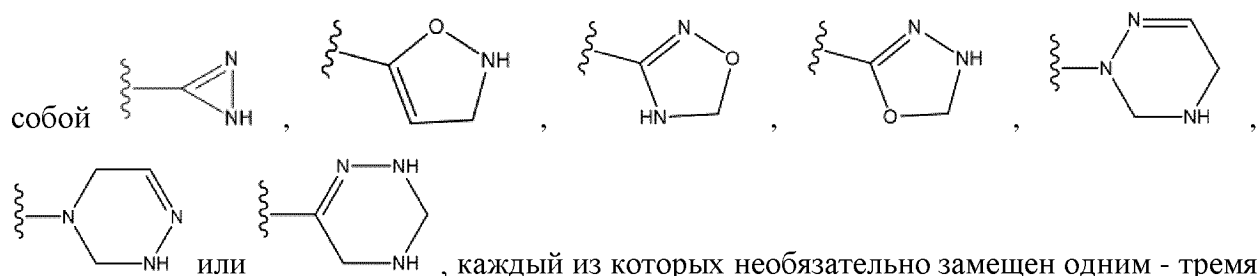
вариантах осуществления L представляет собой , необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, галогена и циано. В некоторых



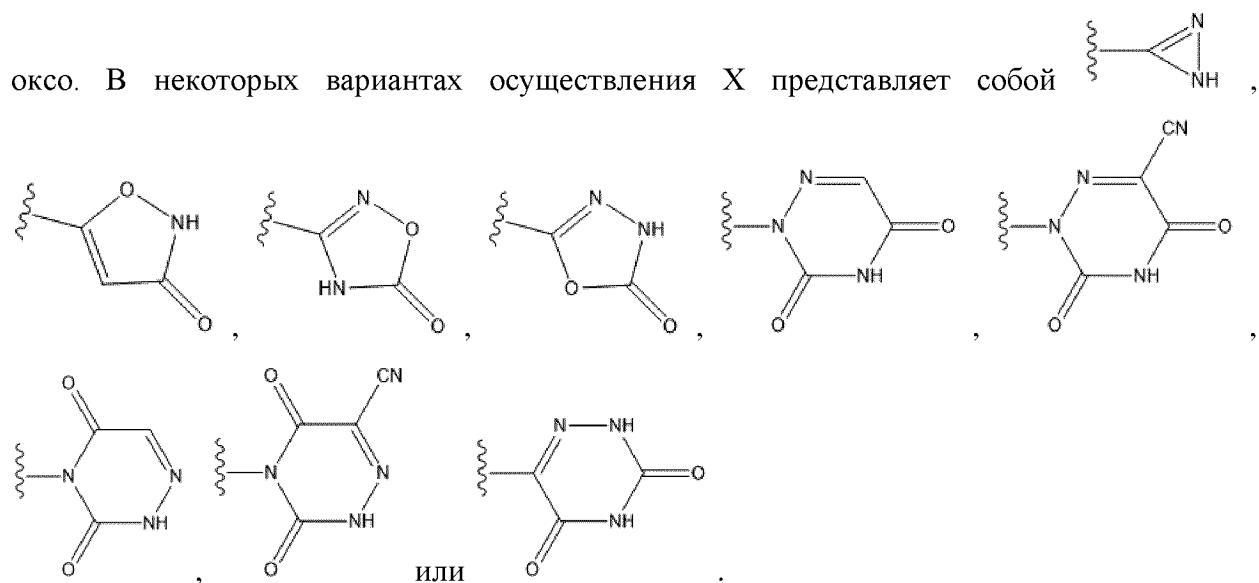
вариантах осуществления L представляет собой , необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, галогена и циано.

[056] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любой родственной формулы, где это применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных X представляет собой 3-6-членный гетероцикл или 3-6-членный гетероарил, каждый из которых содержит 2 или 3

кольцевых гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N и O, при этом 3-6-членный гетероцикл и 3-6-членный гетероарил необязательно замещены одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано и оксо. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой 3-6-членный гетероцикл, содержащий 2 или 3 кольцевых гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O, и S, при этом 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано и оксо. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 2 или 3 кольцевых гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O, и S, при этом 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен одним с тремя циано. В некоторых вариантах осуществления X представляет

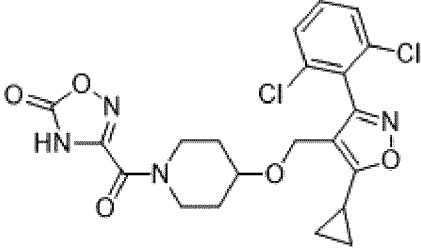
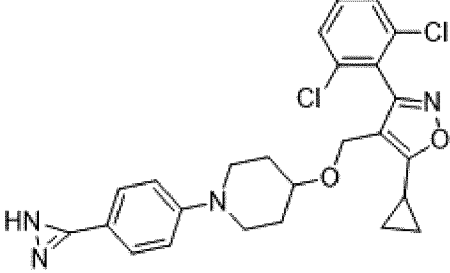
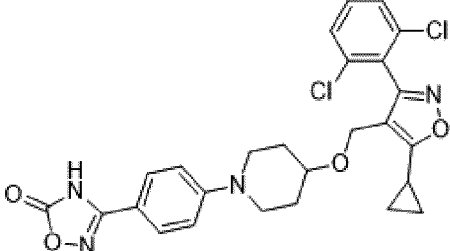
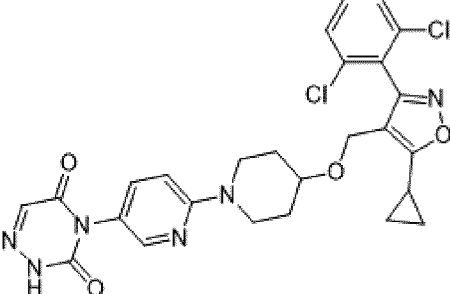
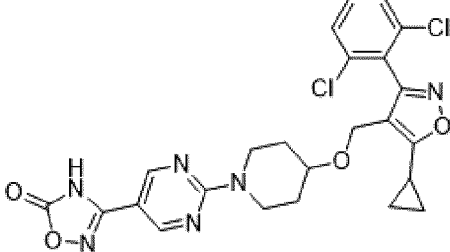


заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано и оксо. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой , [N-]=[N+]=C.

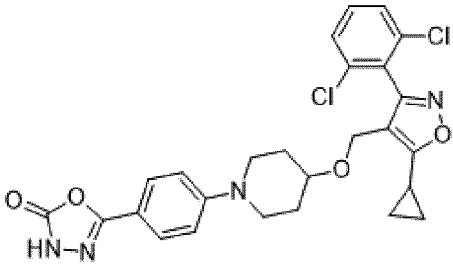
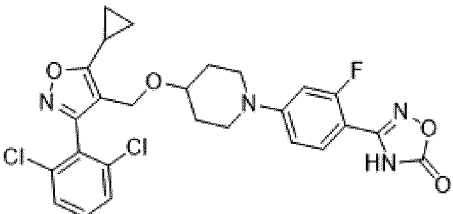
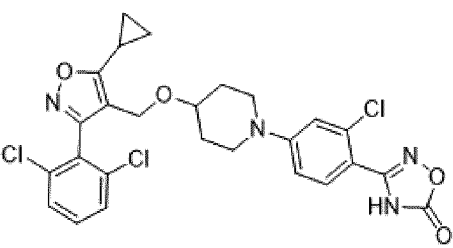
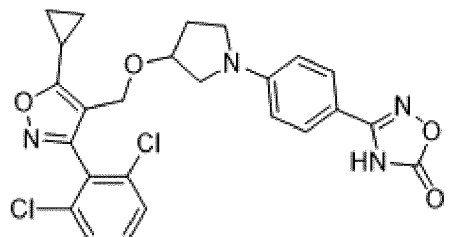
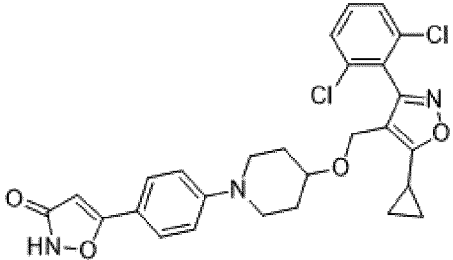
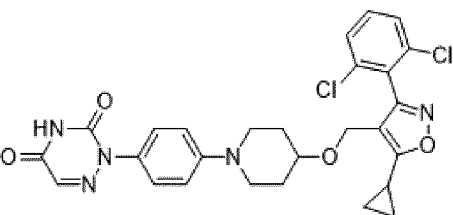


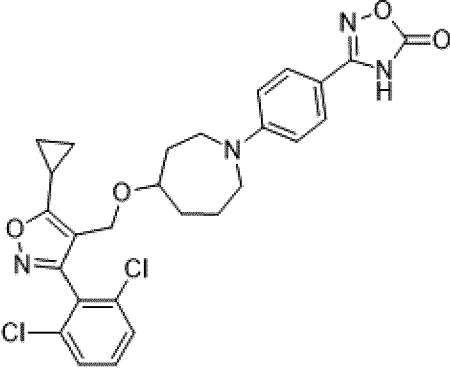
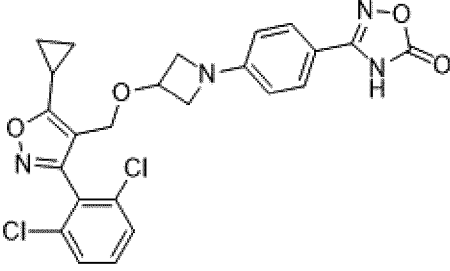
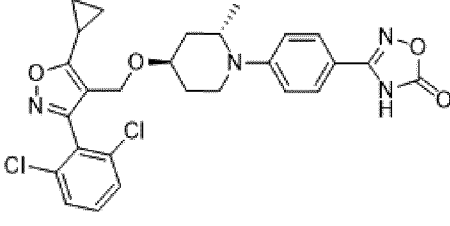
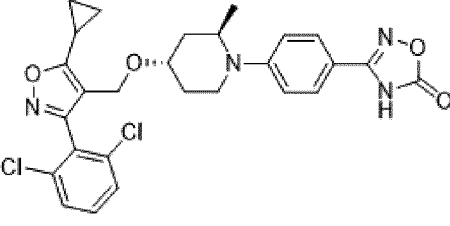
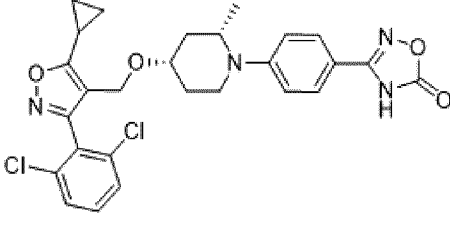
[057] Иллюстративные соединения перечислены в таблице 1 ниже. В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение, выбранное из соединений в таблице 1, или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение, выбранное из соединений в таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

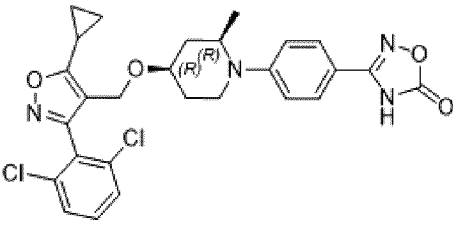
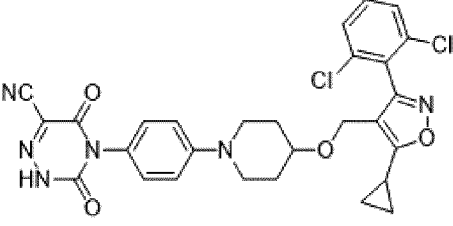
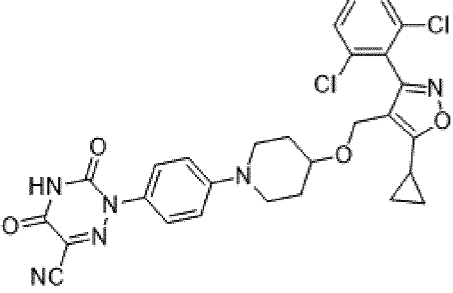
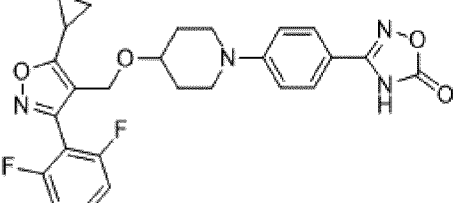
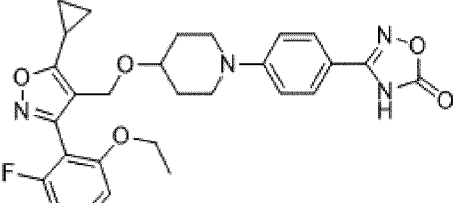
Таблица 1

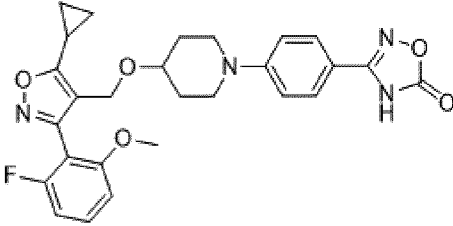
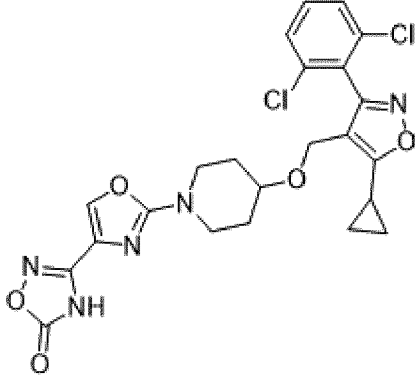
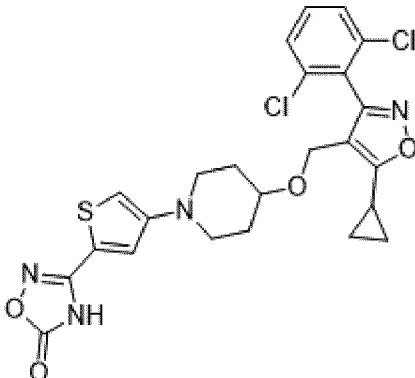
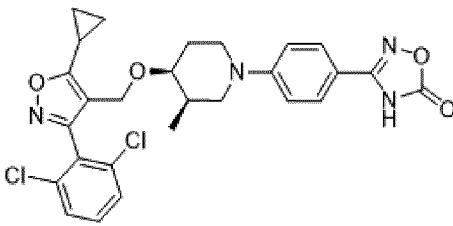
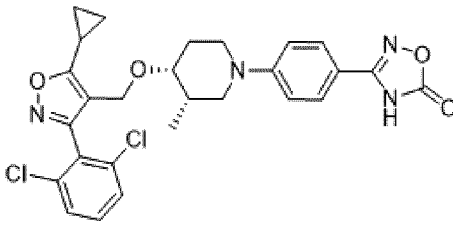
Номер соед.	Структура	Название
1		3-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-карбонил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
2		4-(((1-(4-(1Н-диазирин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол
3		3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
4		4-(6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион
5		3-(2-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он

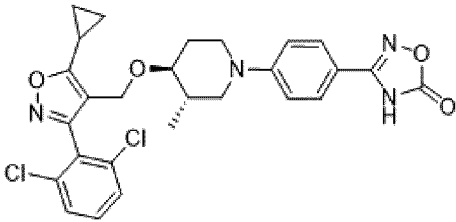
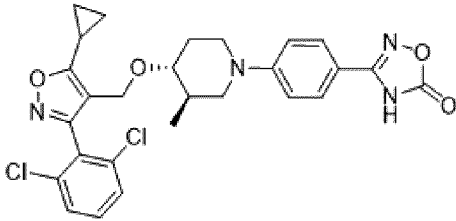
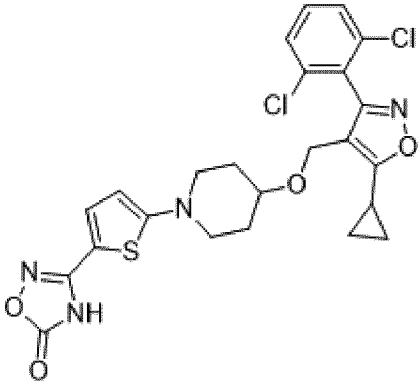
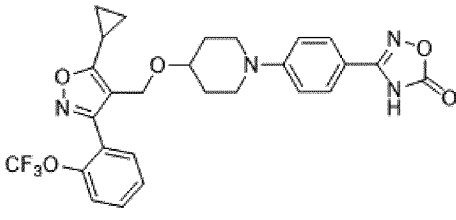
6		3-(6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
7		3-(3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
8		3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
9		3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
10		6-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион
11		3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он

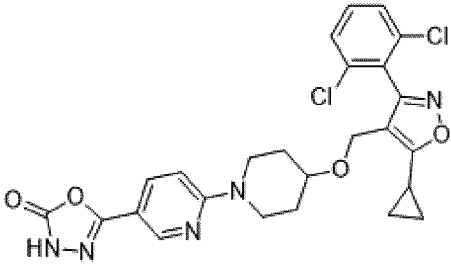
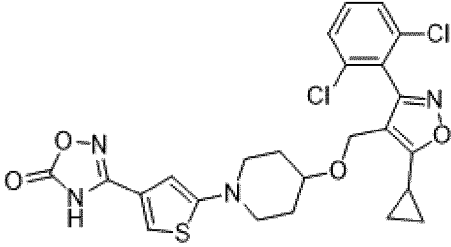
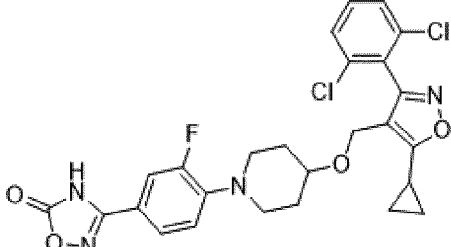
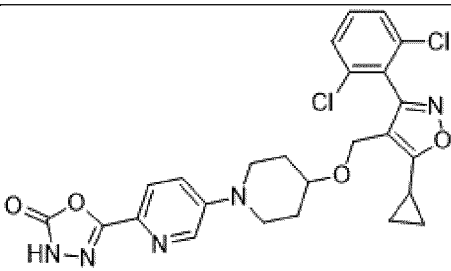
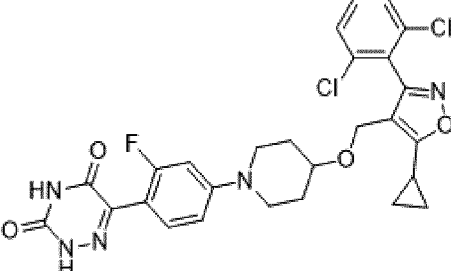
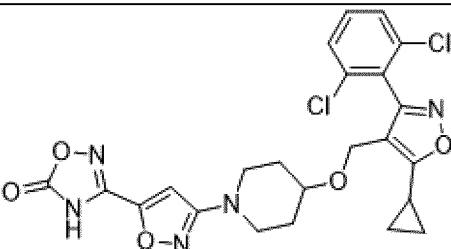
12		5-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он
13		3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
14		3-(2-хлор-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
15		3-(4-(3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
16		5-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)изоксазол-3(2H)-он
17		2-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион

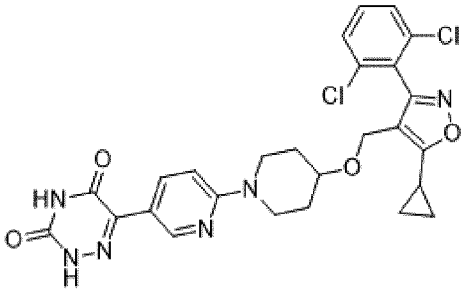
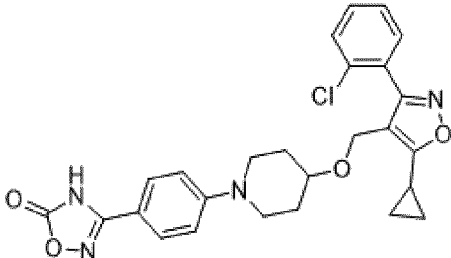
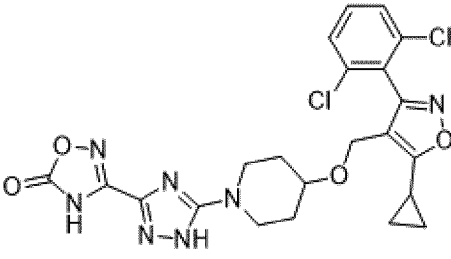
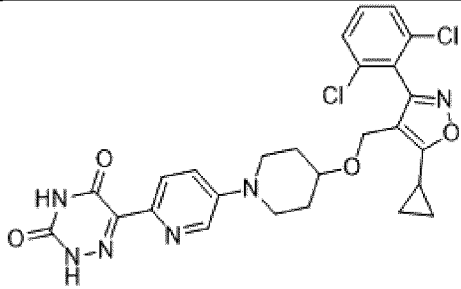
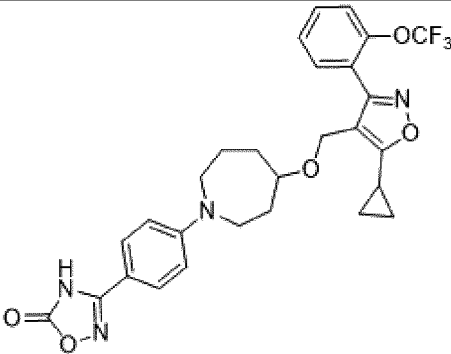
18		3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
19		3-(4-(3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азетидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
20		3-(4-((2S,4R)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
21		3-(4-((2R,4S)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
22		3-(4-((2S,4S)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

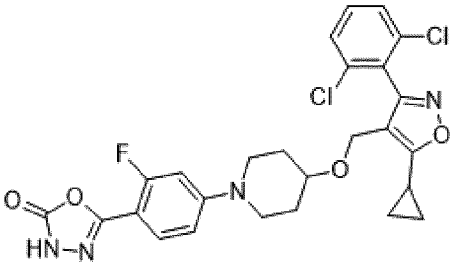
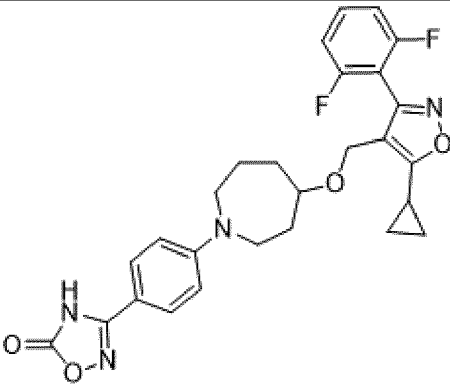
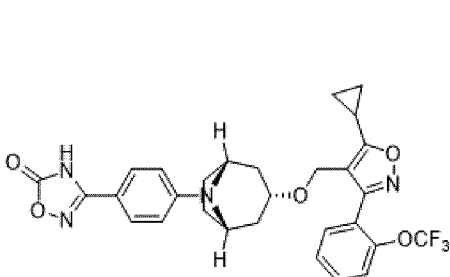
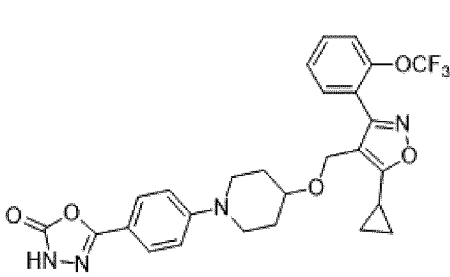
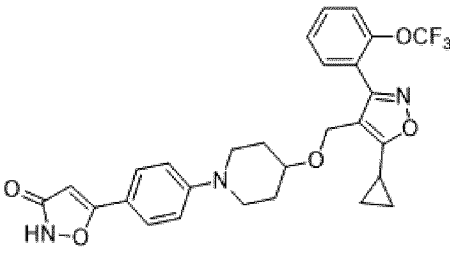
23		3-(4-((2R,4R)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
24		4-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил
25		2-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил
26		3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
27		3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2-этоксифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

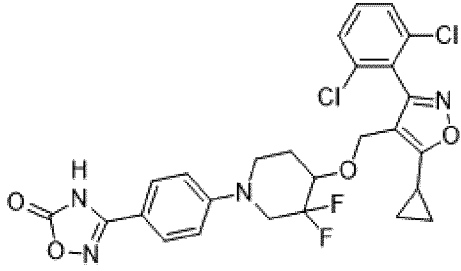
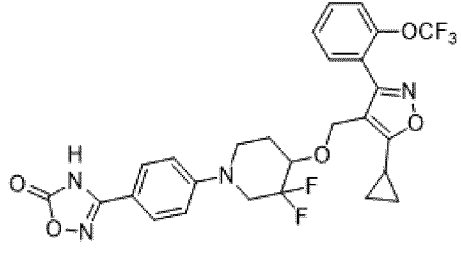
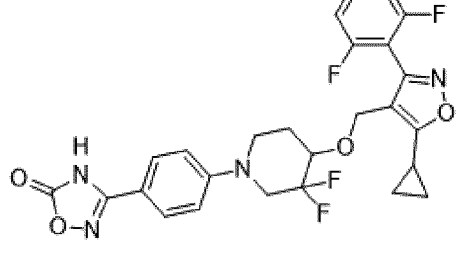
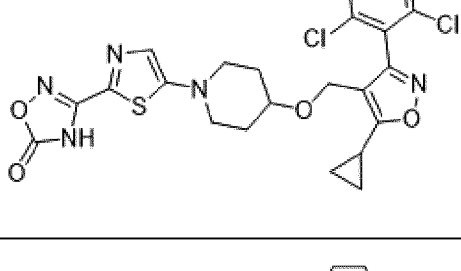
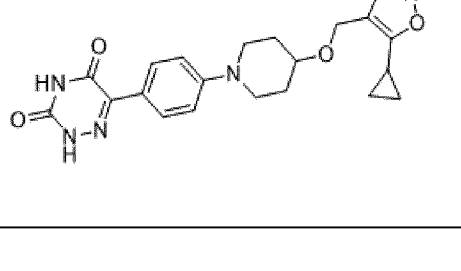
28		3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2-фтор-6-метоксифенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
29		3-(2-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)оксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
30		3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиофен-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
31		3-(4-((3R,4S)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-метилпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
32		3-(4-((3S,4R)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-метилпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

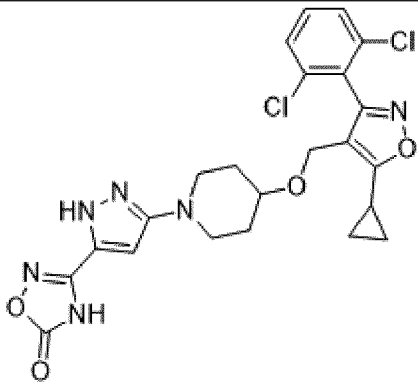
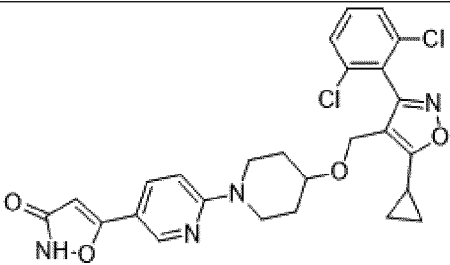
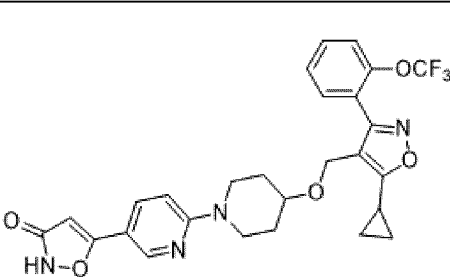
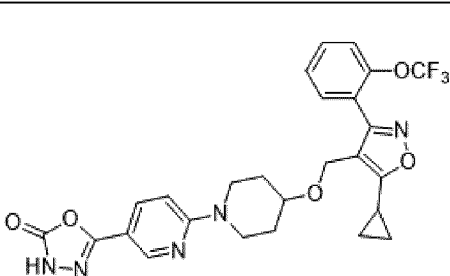
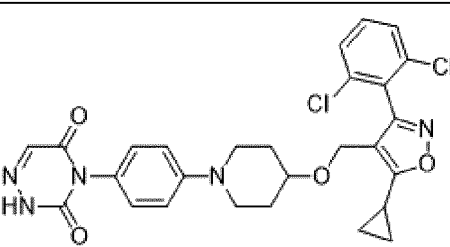
		5(4H)-он
33		3-(4-((3S,4S)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-метилпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
34		3-(4-((3R,4R)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-метилпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
35		3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиофен-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
36		3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

37		5-(6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он
38		3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиофен-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
39		3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
40		5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он
41		6-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион
42		3-(3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)изоксазол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

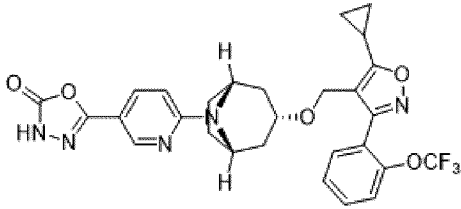
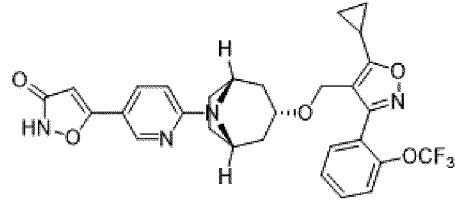
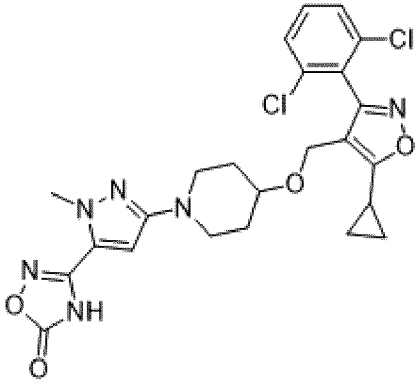
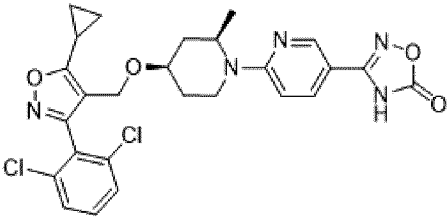
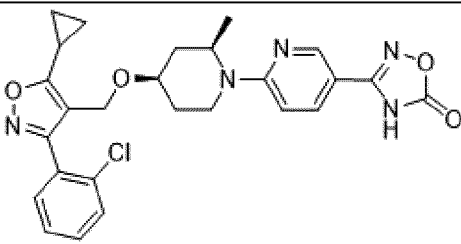
43		6-(6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион
44		3-(4-(4-((3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
45		3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
46		6-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион
47		3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он

48		5-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он
49		3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
50		3-(4-((1R,3r,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
51		5-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он
52		5-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)изоксазол-3(2H)-он

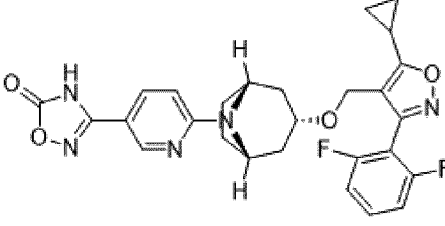
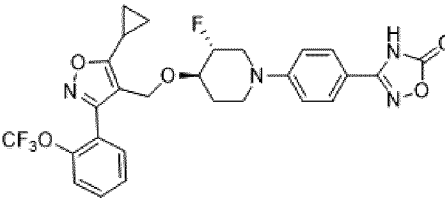
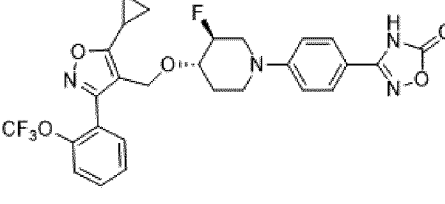
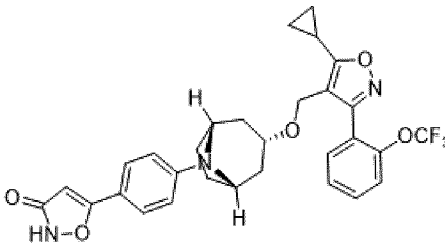
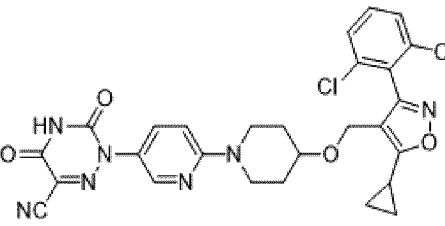
53		3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
54		3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
55		3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
56		3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
57		6-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион

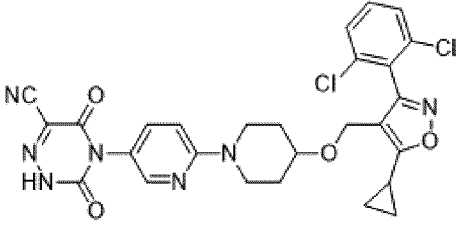
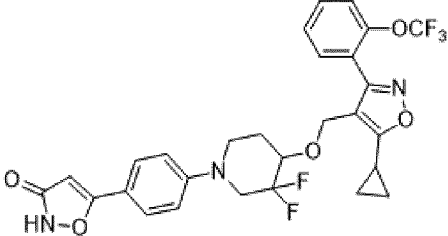
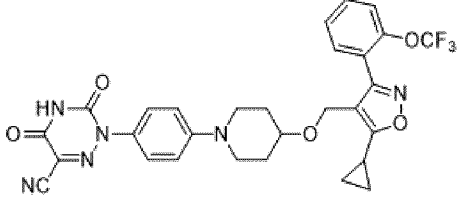
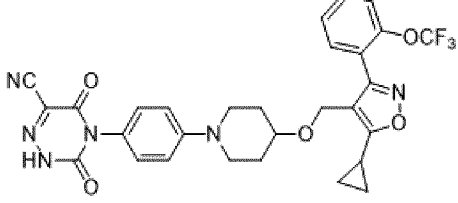
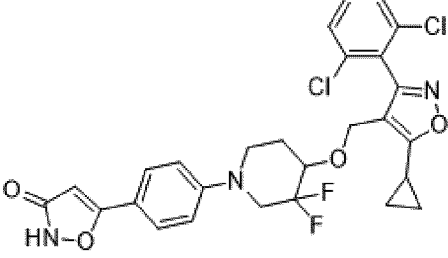
58		3-(3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
59		5-(6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-3(2H)-он
60		5-(6-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-3(2H)-он
61		5-(6-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он
62		4-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион

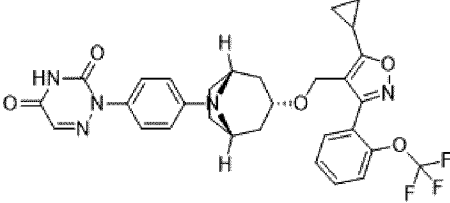
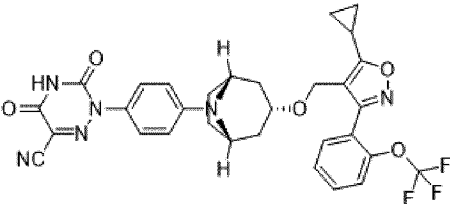
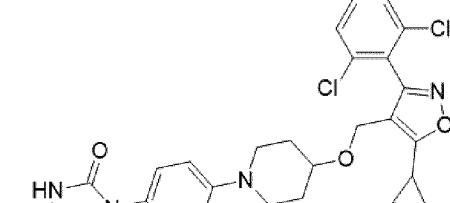
63		3-(6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
64		3-(6-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
65		5-(4-((1R,3r,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он
66		3-(6-((1R,3r,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
67		6-(4-((1R,3r,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион

68		5-(6-((1R,3r,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он
69		5-(6-((1R,3r,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-3(2H)-он
70		3-(3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
71		3-(6-((2R,4R)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
72		3-(6-((2R,4R)-4-((3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-

		ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
73		3-(6-((2R,4R)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
74		3-(6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
75		3-(6-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
76		3-(6-((2R,4R)-4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
77		3-(6-((1R,3r,5S)-3-((3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-

		оксадиазол-5(4H)-он
78		3-(6-((1R,3r,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
79		3-(4-((3R,4R)-4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-фторпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
80		3-(4-((3S,4S)-4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-фторпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
81		5-(4-((1R,3r,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)изоксазол-3(2H)-он
82		2-(6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил

83		4-(6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил
84		5-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)фенил)изоксазол-3(2H)-он
85		2-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил
86		4-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил
87		5-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)фенил)изоксазол-3(2H)-он

88		2-(4-((1R,3r,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион
89		2-(4-((1R,3r,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил
90		2-(6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион

[058] В другом аспекте предусмотрен способ получения соединения формулы (I) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. Соединения, описанные в данном документе, могут быть получены в соответствии с общими схемами, как проиллюстрировано посредством общих процедур и примеров. Следуя общим процедурам, можно вносить незначительные изменения в значения температуры, концентрации, времени реакции и другие параметры, которые не оказывают существенного влияния на результаты процедур.

[059] Также предусмотрены промежуточные соединения, применимые в синтезе соединения формулы (I) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. Синтез иллюстративных соединений и промежуточных соединений показан в примерах ниже.

[060] Соединения, описанные в данном документе, могут присутствовать в виде солей, даже если соли не изображены, при этом следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все соли и сольваты соединений, изображенных в данном документе, а также несольевую и несольватированную форму соединения, что должно быть хорошо понятно специалисту в данной области техники. В некоторых вариантах

осуществления соли соединений, предусмотренных в данном документе, представляют собой фармацевтически приемлемые соли. Если в соединении присутствует один или более фрагментов третичного амина, то также предусмотрены и описаны N-оксиды.

[061] В случаях, когда могут присутствовать таутомерные формы любого из соединений, описанных в данном документе, подразумевается каждая таутомерная форма, даже если могут быть явно изображены только одна или некоторые из таутомерных форм. Конкретно изображенные таутомерные формы могут являться преобладающими формами в растворе или при использовании в соответствии со способами, описанными в данном документе, или не являться таковыми.

[062] Настоящее изобретение также предусматривает любые или все из стереохимических форм, включая любые энантиомерные или диастереоизомерные формы описанных соединений. Соединения любой формулы, приведенной в данном документе, могут обладать асимметричными центрами и, следовательно, существуют в разных энантиомерных или диастереоизомерных формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений общей формулы и их смеси в любом соотношении рассматриваются в пределах объема формулы. Таким образом, подразумевается, что любая формула, приведенная в данном документе, означает рацемат, одну или более энантиомерных форм, одну или более диастереоизомерных форм, одну или более атропизомерных форм и их смеси в любом соотношении, если при иных обстоятельствах не указана конкретная стереохимия. Если соединение из таблицы 1 изображено с конкретной стереохимической конфигурацией, в данном документе также предусмотрена любая альтернативная стереохимическая конфигурация данного соединения, а также смесь стереоизомеров данного соединения в любом соотношении. Например, если соединение из таблицы 1 имеет стереоцентр, который находится в стереохимической конфигурации «S», то в данном документе также предусмотрен энантиомер соединения, у которого этот стереоцентр находится в стереохимической конфигурации «R». Подобным образом, если соединение из таблицы 1 имеет стереоцентр, который находится в конфигурации «R», то в данном документе также предусмотрен энантиомер соединения в стереохимической конфигурации «S». Также предусмотрены смеси на основе соединения как со стереохимической конфигурацией «S», так и «R».

[063] Настоящее изобретение также предусматривает изотопно-меченные и/или изотопно-обогащенные формы соединений, описанных в данном документе. Соединения в данном документе могут содержать неестественные соотношения атомных изотопов при одном или более атомах, которые входят в состав таких соединений. В некоторых вариантах осуществления соединение является изотопно-меченым, например, изотопно-меченым соединением формулы (I) или его вариациями, описанными в данном документе, где часть одного или более атомов заменена изотопом того же элемента. Иллюстративные изотопы, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, предусматривают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . Конкретные

меченные изотопами соединения (например, ^3H и ^{14}C) применимы в исследовании распределения соединения или субстрата в ткани. Внедрение более тяжелых изотопов, таких как дейтерий (^2H), может обеспечивать конкретные терапевтические преимущества, являющийся следствием большей метаболической стабильности, например, увеличенный период полувыведения *in vivo* или уменьшенные требования к дозировке, и, следовательно, в некоторых случаях может быть предпочтительным.

[064] Изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению в целом могут быть получены посредством стандартных способов и методик, известных специалистам в данной области техники, или посредством процедур, подобных тем, которые описаны в сопутствующих примерах, с заменой соответствующего немеченного реагента подходящими изотопно-мечеными реагентами.

[065] Настоящее изобретение также предусматривает любые или все метаболиты любого из описанных соединений. Метаболиты могут включать любые химические вещества, образующиеся в результате биотрансформации любого из описанных соединений, такие как промежуточные соединения и продукты метаболизма соединения, к примеру, которые будут образованы *in vivo* после введения человеку.

Фармацевтически приемлемые композиции и составы

[066] Фармацевтически приемлемые композиции или просто «фармацевтические композиции» на основе любого из соединений, подробно описанных в данном документе, охватываются настоящим изобретением. Таким образом, настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) (включая соединения формул (II) - (IV)) или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество.

[067] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль присоединения кислоты, такую как соль, образованная неорганической или органической кислотой. Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут принимать форму, подходящую для перорального, трансбуккального, парентерального, назального, местного или ректального введения, или форму, подходящую для введения путем ингаляции.

[068] Соединение, описанное в данном документе, в одном аспекте может быть представлено в очищенной форме, и в данном документе подробно описаны композиции, содержащие соединение в очищенных формах. Предусмотрены композиции, содержащие соединение, подробно описанное в данном документе, или его соль, такие как композиции на основе практически чистых соединений. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая соединение, подробно описанное в данном документе, или его соль, представлена практически в чистой форме. В одном варианте под «практически чистой» подразумевается композиция, которая содержит не более чем 35% примеси, где примесь означает соединение, отличное от соединения, составляющего большую часть композиции, или его соли. Например, композиция на основе практически чистого

соединения подразумевает композицию, которая содержит не более чем 35% примеси, где примесь означает соединение, отличное от указанного соединения или его соли. В одном варианте предусмотрена композиция на основе практически чистого соединения или его соли, где композиция содержит не более чем 25% примеси. В другом варианте предусмотрена композиция на основе практически чистого соединения или его соли, где композиция содержит не более чем 20% примеси. Еще в другом варианте предусмотрена композиция на основе практически чистого соединения или его соли, где композиция содержит не более чем 10% примеси. В дополнительном варианте предусмотрена композиция на основе практически чистого соединения или его соли, где композиция содержит не более чем 5% примеси. В другом варианте предусмотрена композиция на основе практически чистого соединения или его соли, где композиция содержит не более чем 3% примеси. В еще одном варианте предусмотрена композиция на основе практически чистого соединения или его соли, где композиция содержит не более чем 1% примеси. В дополнительном варианте предусмотрена композиция на основе практически чистого соединения или его соли, где композиция содержит не более чем 0,5% примеси. Еще в других вариантах композиция на основе практически чистого соединения означает, что композиция содержит не более чем 15%, или предпочтительно не более чем 10%, или более предпочтительно не более чем 5%, или еще более предпочтительно не более чем 3% и наиболее предпочтительно не более чем 1% примеси, при этом примесь может представлять собой соединение в другой стереохимической форме.

[069] В одном варианте соединения из данного документа представляют собой синтетические соединения, подготовленные для введения индивидууму, такому как человек. В другом варианте предусмотрены композиции, содержащие соединение в практически чистой форме. В другом варианте настоящее изобретение охватывает фармацевтические композиции, содержащие соединение, подробно описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество. В другом варианте предусмотрены способы введения соединения. Очищенные формы, фармацевтические композиции и способы введения соединений подходят для любого соединения или его формы, описанных в данном документе.

[070] Соединения могут быть составлены для любого доступного пути доставки, включая пероральную, слизистую (*например*, назальную, сублингвальную, вагинальную, трансбуккальную или ректальную), парентеральную (*например*, внутримышечную, подкожную или внутривенную), местную или трансдермальную форму доставки. Соединение может быть составлено с подходящими носителями с получением форм доставки, которые включают без ограничения таблетки, капсуловидные таблетки, капсулы (такие как твердые желатиновые капсулы или мягкие эластичные желатиновые капсулы), саше, пастилки, леденцы для рассасывания, жевательные резинки, дисперсии, суппозитории, мази, катаплазмы (припарки), пасты, порошки, повязки, кремы, растворы, пластыри, аэрозоли (*например*, назальный спрей или ингаляционные препараты), гели, суспензии (*например*, жидкие суспензии на водной основе или на неводной основе,

эмульсии типа «масло в воде» или жидкие эмульсии типа «вода в масле»), растворы и настойки.

[071] Соединения, описанные в данном документе, могут использоваться в получении состава, такого как фармацевтический состав, путем объединения соединений в качестве активных ингредиентов с фармацевтически приемлемым носителем, таким как те, что указаны выше. В зависимости от терапевтической формы системы (*например*, трансдермальный пластырь в сравнении с таблеткой для перорального введения) носитель может быть представлен в различных формах. Кроме того, фармацевтические составы могут содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, средства для повторного смачивания, эмульгаторы, подсластители, красители, регуляторы и соли для регулировки осмотического давления, буферы, средства для нанесения покрытия или антиоксиданты. Составы, содержащие соединение, могут также содержать другие вещества, которые обладают ценными терапевтическими свойствами. Фармацевтические составы могут быть получены известными фармацевтическими способами. Подходящие составы можно найти, *например*, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed. (2005), который включен в данный документ посредством ссылки.

[072] Соединения, описанные в данном документе, могут быть введены индивидуумам (*например*, человеку) в форме общепринятых композиций для перорального введения, таких как таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, и гелевые капсулы в твердой или в мягкой оболочке, эмульсии или суспензии. Примерами носителей, которые могут применяться для получения таких композиций, являются лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеарат или его соли и *т. п.* Приемлемые носители для гелевых капсул с мягкой оболочкой представляют собой, например, растительные масла, воск, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и *т. п.* Кроме того, фармацевтические составы могут содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, средства для повторного смачивания, эмульгаторы, подсластители, красители, регуляторы и соли для регулировки осмотического давления, буферы, средства для нанесения покрытия или антиоксиданты.

Способы применения и варианты применения

[073] Соединения и композиции, описанные в данном документе, могут в некоторых аспектах применяться при лечении заболеваний и/или состояний, опосредованных FXR, например, нарушения печени, дислипидемии и заболевания, связанного с дислипидемией. Фармацевтическая композиция может включать соединение, соответствующее любому варианту осуществления формулы (I) или выбранное из соединений таблицы 1, или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления способ лечения заболевания или состояния, описанного в данном документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) (включая соединения формул (II) - (IV)) или стереоизомера, таутомера или

фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления способ лечения заболевания или состояния, описанного в данном документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из соединений в таблице 1, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных.

[074] Нарушения печени включают без ограничения воспаление печени, фиброз и стеатогепатит. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения нарушения функции печени у субъекта (например, пациента-человека), нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. Примерные нарушения печени включают без ограничения воспаление печени, фиброз и стеатогепатит. В некоторых вариантах осуществления нарушение печени выбрано из перечня, состоящего из первичного билиарного цирроза (PBC), первичного склерозирующего холангита (PSC), холестаза, индуцированного лекарственным средством, внутрипеченочного холестаза беременных, холестаза, связанного с парентеральным питанием (PNAC), холестаза, связанного с чрезмерным развитием микрофлоры или сепсисом, аутоиммунного гепатита, вирусного гепатита, алкогольной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), реакции «трансплантат против хозяина», регенерации печени после трансплантации, врожденного фиброза печени, холедохолитиаза, гранулематозной болезни печени, внутри- или внепеченочного злокачественного новообразования, синдрома Шегрена, саркоидоза, болезни Вильсона, болезни Гоше, гемохроматоза и дефицита *ot*i-антитрипсина. В некоторых вариантах осуществления нарушение печени выбрано из перечня, состоящего из воспаления печени, фиброза печени, индуцированного алкоголем фиброза, стеатоза, алкогольного стеатоза, первичного склерозирующего холангита (PSC), первичного билиарного цирроза (PBC), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH). В некоторых вариантах осуществления нарушение печени выбрано из группы, состоящей из фиброза печени, индуцированного алкоголем фиброза, стеатоза, алкогольного стеатоза, NAFLD и NASH. В одном варианте осуществления нарушение печени представляет собой NASH. В другом варианте осуществления нарушение печени представляет собой воспаление печени. В другом варианте осуществления нарушение печени представляет собой фиброз печени. В другом варианте осуществления нарушение печени представляет собой индуцированный алкоголем фиброз. В другом варианте осуществления нарушение печени представляет собой стеатоз. В другом варианте осуществления нарушение печени представляет собой алкогольный стеатоз. В другом варианте осуществления нарушение печени представляет собой NAFLD. В одном варианте осуществления способы лечения, предусмотренные в данном документе, препятствуют прогрессированию NAFLD до NASH или замедляют его.

В одном варианте осуществления способы лечения, предусмотренные в данном документе, препятствуют прогрессированию NASH или замедляют его. NASH может прогрессировать, например, до одного или более из цирроза печени, рака печени и т. п. В некоторых вариантах осуществления нарушение печени представляет собой NASH. В некоторых вариантах осуществления пациенту проводили биопсию печени. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает получение результатов биопсии печени.

[075] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения нарушения печени у субъекта (например, пациента-человека), нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных, где нарушение печени выбрано из группы, состоящей из воспаления печени, фиброза печени, индуцированного алкоголем фиброза, стеатоза, алкогольного стеатоза, первичного склерозирующего холангита (PSC), первичного билиарного цирроза (PBC), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH).

[076] Также в данном документе предусмотрены способы предотвращения или замедления прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) до неалкогольного стеатогепатита (NASH) у пациента (например, пациента-человека), нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных.

[077] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения дислипидемии или заболевания, связанного с дислипидемией, у субъекта (например, пациента-человека), нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления проводится лечение дислипидемии. Термин «дислипидемия», применяемый в данном документе, относится к аномалиям липидов и липопротеинов в крови или их аномальным количествам, а также болезненным состояниям, возникающим, вызываемым, усугубляемым или сопровождающим такую аномалию (см. Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 29th edition, W.B Saunders publishing Company, New York, N.Y.). Болезненные состояния, охватываемые определением дислипидемии, применяемым в данном документе, включают гиперлипидемию, гипертриглицеремию, низкий уровень ЛПВП в плазме крови, высокий уровень ЛПНП в плазме крови, высокий уровень ЛПОНП в плазме крови, холестоз печени и гиперхолестеринемию. В некоторых вариантах осуществления проводится лечение заболевания, связанного с дислипидемией. Фраза «заболевания, связанные с дислипидемией», применяемая в данном документе, относится к заболеваниям, включающим без ограничения атеросклероз, тромбоз, заболевание

коронарной артерии, инсульт и гипертензию. Заболевания, связанные с дислипидемией, также включают метаболические заболевания, такие как ожирение, диабет, резистентность к инсулину и их осложнения. Осложнения диабета включают без ограничения диабетическую ретинопатию.

[078] Кроме того, детально задокументированным побочным действием нескольких агонистов FXR является зуд, и он может вызывать дискомфорт у пациентов, снижение качества жизни пациентов и повышенную вероятность прекращения лечения. Зуд является особенно обременительным при таких показаниях, как те, которые описаны в данном документе, включая NASH, при котором является вероятным постоянное введение лекарственного средства. Тканевая специфичность соединения, описанного в данном документе, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных, в частности предпочтение тканей печени тканям кожи, является поразительным и непредвиденным наблюдением, что повышает вероятность того, что соединение не вызовет кожного зуда - теория, которая к настоящему моменту была подтверждена клиническими испытаниями на людях.

[079] Соответственно, в данном документе предусмотрены способы лечения нарушения печени у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных, которое преимущественно распределяется в ткани печени, нежели в одной или более из ткани почки, легкого, сердца и кожи. В некоторых вариантах осуществления введение не вызывает у пациента зуда со степенью тяжести, превышающей 2 степень. В некоторых вариантах осуществления введение не вызывает у пациента зуда со степенью тяжести, превышающей 1 степень. В некоторых вариантах осуществления введение не вызывает у пациента зуда. Известна классификация побочных эффектов. В соответствии с версией 5 Общих терминологических критериев нежелательных явлений (опубликованных 27 ноября 2017 г.) зуд 1-й степени характеризуется как «легкий или локализованный; показано местное вмешательство». Зуд 2-й степени характеризуется как «обширный и периодический; изменения кожи в результате расчесывания (например, отек, образование папул, эксфолиации, лихенификация, подкровливание/струпья); показано вмешательство посредством перорального введения; ограничение инструментальных ADL». Зуд 3-й степени характеризуется как «обширный и постоянный; ограничение ADL по уходу за собой или сна; показана системная кортикостероидная или иммуносупрессивная терапия». Действия повседневной жизни (ADL) подразделяются на две категории: «инструментальные ADL относятся к приготовлению пищи, покупке продовольственных товаров или одежды, использованию телефона, управлению денежными средствами и т. д.» и «ADL по уходу за собой относятся к купанию, одеванию и раздеванию, самостоятельному приему пищи, посещению туалета, приему лекарственных препаратов и не относятся к прикованности к постели». Соответственно, в данном документе предусмотрены способы лечения

нарушения печени у пациента (например, пациента-человека), нуждающегося в этом, с помощью агониста FXR, который не вызывает заметного зуда у пациента, нуждающегося в этом.

[080] В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек. Ожирение тесно связано с NAFLD и NASH, но и худощавые люди также могут страдать от NAFLD и NASH. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления у пациента имеется ожирение. В некоторых вариантах осуществления у пациента отсутствует ожирение. Ожирение также может быть связано с другими заболеваниями, такими как сахарный диабет или сердечно-сосудистые нарушения, или вызывать их. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления у пациента также имеется сахарный диабет и/или сердечно-сосудистое нарушение. Не ограничиваясь теорией можно предположить, что сопутствующие заболевания, такие как ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистые нарушения, могут затруднить лечение NAFLD и NASH. С другой стороны, единственным признанным в настоящее время способом лечения NAFLD и NASH является снижение массы тела, которое, вероятно, окажет незначительное влияние на худощавого пациента или же вовсе не окажет на него влияния.

[081] Риск NAFLD и NASH повышается с возрастом, но дети также могут страдать от NAFLD и NASH, при этом в литературе сообщается о детях в возрасте от 2 лет (Schwimmer, et al., Pediatrics, 2006, 118:1388-1393). В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 2-17 лет, как, например, 2-10, 2-6, 2-4, 4-15, 4-8, 6-15, 6-10, 8-17, 8-15, 8-12, 10-17 или 13-17 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 18-64 года, как, например, 18-55, 18-40, 18-30, 18-26, 18-21, 21-64, 21-55, 21-40, 21-30, 21-26, 26-64, 26-55, 26-40, 26-30, 30-64, 30-55, 30-40, 40-64, 40-55 или 55-64 года. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 65 лет или больше, как, например, 70 или больше, 80 или больше или 90 или больше.

[082] NAFLD и NASH являются частыми причинами трансплантации печени, но у пациентов, которым уже была проведена одна трансплантация печени, часто снова развивается NAFLD и/или NASH. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления пациент подвергался трансплантации печени.

[083] В некоторых вариантах осуществления у пациента повышены уровни щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы (GGT), аланинаминотрансферазы (ALT) и/или аспартатаминотрансферазы (AST). В некоторых вариантах осуществления уровни GGT, ALT и/или AST являются повышенными до начала лечения с помощью соединения, описанного в данном документе, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления уровень ALT пациента приблизительно в 2-4 раза превышает верхний предел нормальных уровней. В некоторых вариантах осуществления уровень AST пациента приблизительно в 2-4 раза превышает верхний предел нормальных уровней. В некоторых вариантах осуществления уровень GGT пациента приблизительно в 1,5-3 раза превышает верхний предел нормальных уровней. В некоторых вариантах осуществления

уровень щелочной фосфатазы пациента приблизительно в 1,5-3 раза превышает верхний предел нормальных уровней. Способы определения уровней таких молекул хорошо известны. Нормальные уровни ALT в крови находятся в диапазоне 7-56 единиц/литр. Нормальные уровни AST в крови находятся в диапазоне 10-40 единиц/литр. Нормальные уровни GGT в крови находятся в диапазоне 9-48 единиц/литр. Нормальные уровни щелочной фосфатазы в крови находятся в диапазоне 53-128 единиц/литр у мужчин 20-50 лет и приблизительно 42-98 единиц/литр у женщин 20-50 лет.

[084] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных снижает уровень AST, ALT и/или GGT у индивидуума с повышенными уровнями AST, ALT и/или GGT. В некоторых вариантах осуществления уровень ALT снижается по меньшей мере 2-, по меньшей мере 3-, по меньшей мере 4- или по меньшей мере 5-кратно. В некоторых вариантах осуществления уровень ALT снижается приблизительно 2-5-кратно. В некоторых вариантах осуществления уровень AST снижается по меньшей мере 2-, по меньшей мере 3-, по меньшей мере 4- или по меньшей мере 5-кратно. В некоторых вариантах осуществления уровень AST снижается приблизительно 1,5-3-кратно. В некоторых вариантах осуществления уровень GGT снижается по меньшей мере 2-, по меньшей мере 3-, по меньшей мере 4- или по меньшей мере 5-кратно. В некоторых вариантах осуществления уровень GGT снижается приблизительно 1,5-3-кратно.

[085] В некоторых вариантах осуществления введение соединения, описанного в данном документе, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных субъекту приводит к снижению показателя активности NAFLD (NAS). Например, в некоторых вариантах осуществления при лечении уменьшается степень стеатоза, воспаления и/или вздутия. В некоторых вариантах осуществления уменьшается степень фиброза печени. В некоторых вариантах осуществления снижается уровень триглицеридов в сыворотке крови. В некоторых вариантах осуществления снижается уровень триглицеридов в печени.

[086] В некоторых вариантах осуществления пациент подвержен риску развития побочного эффекта перед введением в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления побочное действие представляет собой побочное действие, которое влияет на почку, легкое, сердце и/или кожу. В некоторых вариантах осуществления побочное действие представляет собой зуд.

[087] В некоторых вариантах осуществления пациент подвергался одному или более видам предшествующей терапии. В некоторых вариантах осуществления нарушение печени прогрессировало в ходе лечения. В некоторых вариантах осуществления пациент страдал от зуда в ходе по меньшей мере одного из одного или более видов предшествующей терапии. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, не включают лечение зуда у пациента.

[088] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное

количество находится ниже уровня, который вызывает побочное действие у пациента, например, ниже уровня, который вызывает зуд, такой зуд 2-й или 3-й степени.

[089] Также в данном документе предусмотрены режимы дозирования для введения соединения, описанного в данном документе, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных индивидууму, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения, описанного в данном документе, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных составляет 500 мкг/сутки - 600 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 500 мкг/сутки - 300 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 500 мкг/сутки - 150 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 500 мкг/сутки - 100 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 500 мкг/сутки - 20 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 1 мг/сутки - 600 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 1 мг/сутки - 300 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 1 мг/сутки - 150 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 1 мг/сутки - 100 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 1 мг/сутки - 20 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 5 мг/сутки - 300 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 5 мг/сутки - 150 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 5 мг/сутки - 100 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 5 мг/сутки - 20 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 5 мг/сутки - 15 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 10 мг/сутки - 300 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 10 мг/сутки - 150 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 10 мг/сутки - 100 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 10 мг/сутки - 30 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 10 мг/сутки - 20 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 10 мг/сутки - 15 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 25 мг/сутки - 300 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 25 мг/сутки - 150 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет

25 мг/сутки - 100 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 500 мкг/сутки - 5 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 500 мкг/сутки - 4 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 5 мг/сутки - 600 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет 75 мг/сутки - 600 мг/сутки.

[090] Величину дозы соединения, описанного в данном документе, определяют на основе свободного основания соединения. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят от приблизительно 1 мг до приблизительно 30 мг соединения, описанного в данном документе, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят от приблизительно 1 мг до приблизительно 5 мг. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят от приблизительно 1 мг до приблизительно 3 мг. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят от приблизительно 5 мг до приблизительно 10 мг. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят от приблизительно 10 мг до приблизительно 15 мг. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят от приблизительно 15 мг до приблизительно 20 мг. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят от приблизительно 20 мг до приблизительно 25 мг. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят от приблизительно 25 мг до приблизительно 30 мг. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят приблизительно 1 мг. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят приблизительно 2 мг. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят приблизительно 3 мг. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят приблизительно 4 мг. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят приблизительно 5 мг. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят приблизительно 6 мг. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят приблизительно 7 мг. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят приблизительно 8 мг. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят приблизительно 9 мг. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят приблизительно 10 мг. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят приблизительно 15 мг. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят приблизительно 20 мг. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят приблизительно 25 мг. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят приблизительно 30 мг.

[091] Период лечения обычно может составлять одну или более недель. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года, 4 года или более. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет от приблизительно недели до приблизительно месяца, от

приблизительно месяца до приблизительно года, от приблизительно года до приблизительно нескольких лет. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет по меньшей мере любой из приблизительно 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 4 лет или больше. В некоторых вариантах осуществления период лечения составляет оставшуюся продолжительность жизни пациента.

[092] Введение можно осуществлять один раз в сутки, два раза в сутки или через день в течение периода лечения, составляющего одну или более недель. В некоторых вариантах осуществления введение предусматривает ежедневное введение соединений и/или композиций, описанных в данном документе, в течение периода лечения, составляющего одну или более недель. В некоторых вариантах осуществления введение предусматривает введение соединений и/или композиций, описанных в данном документе, два раза в сутки в течение периода лечения, составляющего одну или более недель. В некоторых вариантах осуществления введение предусматривает введение соединений и/или композиций, описанных в данном документе, через день в течение периода лечения, составляющего одну или более недель.

[093] В некоторых вариантах осуществления соединения и/или композиции, описанные в данном документе, вводят индивидууму один раз в сутки в течение по меньшей мере семи суток, при этом суточные количества независимо находятся в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 5 мг или от приблизительно 1 мг до приблизительно 3 мг или составляют любое количество из приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения и/или композиции, описанные в данном документе, вводят индивидууму один раз в сутки в течение по меньшей мере 14 суток, при этом суточные количества независимо находятся в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 5 мг или от приблизительно 1 мг до приблизительно 3 мг или составляют любое количество из приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения и/или композиции, описанные в данном документе, вводят индивидууму один раз в сутки в течение периода от одной до четырех недель, при этом суточные количества независимо находятся в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 5 мг или от приблизительно 1 мг до приблизительно 3 мг или составляют любое количество из приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг.

[094] В соответствии с настоящей заявкой соединения и/или композиции, описанные в данном документе, можно вводить любым подходящим путем в виде фармацевтической композиции, адаптированной к такому пути, и в дозе, эффективной для предполагаемого лечения. Соединения и/или композиции, описанные в данном документе, могут быть введены перорально, ректально, вагинально, парентерально или местно.

[095] В некоторых вариантах осуществления соединения и/или композиции могут быть введены перорально. Пероральное введение может подразумевать проглатывание, так что соединение попадает в желудочно-кишечный тракт, или может быть использовано трансбуккальное или сублингвальное введение, при котором соединение попадает в кровотоки непосредственно из ротовой полости.

[096] В некоторых вариантах осуществления соединения и/или композиции могут быть введены непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие средства для парентерального введения включают внутривенные, внутриартериальные, внутрибрюшинные, интратекальные, интравентрикулярные, интрауретральные, интрастернальные, интракраниальные, внутримышечные и подкожные. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольчатые (в том числе микроигольчатые) устройства для инъекций, безыгольные устройства для инъекций и технические средства для инфузии.

[097] В некоторых вариантах осуществления соединения и/или композиции могут быть введены путем местного нанесения на кожу или слизистую оболочку, то есть дермально или трансдермально. В некоторых вариантах осуществления соединения и/или композиции могут быть введены интраназально или путем ингаляции. В некоторых вариантах осуществления соединения и/или композиции могут быть введены ректально или вагинально. В некоторых вариантах осуществления соединения и/или композиции могут быть введены непосредственно в глаз или ухо.

[098] Схема приема для соединений и/или композиций, описанных в данном документе, основана на различных факторах, включая вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния; путь введения и активность конкретного используемого соединения. Таким образом, схема приема может варьироваться в широких пределах. В некоторых вариантах осуществления для лечения указанных состояний, рассмотренных в данном документе, общая суточная доза соединений согласно настоящей заявке составляет, как правило, от приблизительно 0,001 до приблизительно 100 мг/кг (т. е. мг соединения на кг массы тела). В одном варианте осуществления общая суточная доза соединений согласно настоящей заявке составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 30 мг/кг, а в другом варианте осуществления - от приблизительно 0,03 до приблизительно 10 мг/кг, и в еще одном варианте осуществления - от приблизительно 0,1 до приблизительно 3. Нередко введение соединений согласно настоящей заявке повторяется несколько раз в сутки (как правило, не больше 4 раз). Многократные дозы в сутки, как правило, могут применяться для повышения общей суточной дозы, если это необходимо.

[099] Для перорального введения соединения и/или композиции, описанные в данном документе, могут быть представлены в виде таблеток, содержащих 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 30,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 и 500 миллиграммов активного ингредиента, для симптоматического регулирования дозировки пациента. Лекарственный препарат, как правило, содержит от приблизительно 0,01 мг до

приблизительно 500 мг активного ингредиента или, в другом варианте осуществления, от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг активного ингредиента. Дозы, вводимые внутривенно, могут находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг/минута во время инфузии с постоянной скоростью.

[0100] Соединения и/или композиции, описанные в данном документе, могут использоваться отдельно или в сочетании с другими терапевтическими средствами. Введение двух или более средств «в сочетании» означает, что все средства вводятся достаточно близко по времени, чтобы каждое из них могло вызвать биологический эффект в одних и тех же временных рамках. Присутствие одного средства может изменить биологические эффекты другого(-их) средства(средств). Два или более средств можно вводить одновременно, параллельно или последовательно. Кроме того, одновременное введение можно осуществлять путем смешивания средств перед введением или путем введения соединений в один и тот же момент времени, но в виде отдельных лекарственных форм в одно и то же или разные места введения.

[0101] В настоящей заявке предусмотрено любое из вариантов применения, способов или композиций, определенных в данном документе, где соединение, описанное в данном документе, или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных применяют в сочетании с одним или более другими терапевтическими средствами. Это будет включать в себя фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в данном документе, или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных, как определено в любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, в смеси с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом и одним или более другими терапевтическими средствами.

[0102] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой средство для лечения NASH, включая без ограничения PF-05221304, агонист FXR (например, обетихоловая кислота), агонист PPAR-альфа/дельта (например, элафибранор), синтетический конъюгат жирных кислот и желчных кислот (например, арамхол), ингибитор каспазы (например, эмриказан), моноклональное антитело к гомологу лизилоксидазы 2 (LOXL2) (например, симтузумаб), ингибитор галектина 3 (например, GR-MD-02), ингибитор MAPK5 (например, GS-4997), двойной антагонист хемокинового рецептора 2 (CCR2) и CCR5 (например, ценикривирок), агонист фактора роста фибробластов 21 (FGF21) (например, BMS-986036), антагонист рецептора лейкотриена D4 (LTD4) (например, типелукаст), аналог ниацина (например, ARI 3037MO), ингибитор ASBT (например, воликсibat), ингибитор ацетил-CoA-карбоксилазы (ACC) (например, NDI 010976), ингибитор кетогексокиназы (КНК), ингибитор диацилглицерилацилтрансферазы 2 (DGAT2), антагонист рецептора CB1, антитело к CB1 R или ингибитор регулирующей апоптотические сигналы киназы 1 (ASK1), включая фармацевтически приемлемые соли конкретно названных средств и фармацевтически приемлемые сольваты указанных средств и солей.

Изделия и наборы

[0103] Настоящее изобретение дополнительно предусматривает изделия, содержащие соединение или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных в соответствии с настоящей заявкой, композицию, описанную в данном документе, или одну или более однократных дозировок, описанных в данном документе, в подходящей упаковке. В конкретных вариантах осуществления изделие предназначено для применения в любом из способов, описанных в данном документе. Подходящая упаковка (например, контейнеры) известна из уровня техники и включает, например, флаконы, сосуды, ампулы, бутылки, банки, гибкую упаковку и т. п. Изделие может быть дополнительно простерилизовано и/или герметично укупорено.

[0104] Наборы могут быть представлены в виде стандартных лекарственных форм, упаковок с нерасфасованным материалом (например, многодозовые упаковки) или дозированных материалов, составляющих часть дозы. Например, могут быть предусмотрены наборы, которые содержат достаточные дозировки соединения или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных в соответствии с настоящей заявкой, композиции, описанной в данном документе, и/или одного или более других терапевтических средств, применимых при заболевании, подробно описанном в данном документе, для обеспечения эффективного лечения индивидуума в течение длительного периода, например, в течение любого периода, составляющего неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 6 недель, 8 недель, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев или больше. Наборы могут также включать несколько однократных доз соединений/композиций, описанных в данном документе, и инструкции по применению и могут быть упакованы в количествах, подходящих для хранения и применения в аптеках (например, больничных аптеках и аптеках, в которых готовят лекарственные средства).

[0105] Наборы могут необязательно включать комплект инструкций, как правило письменных инструкций, хотя электронные носители информации (*например*, магнитная дискета или оптический диск), содержащие инструкции, также приемлемы, касающихся применения компонента(-ов) способов по настоящему изобретению. Инструкции, прилагаемые к набору, как правило, включают информацию о компонентах и их введении индивидууму.

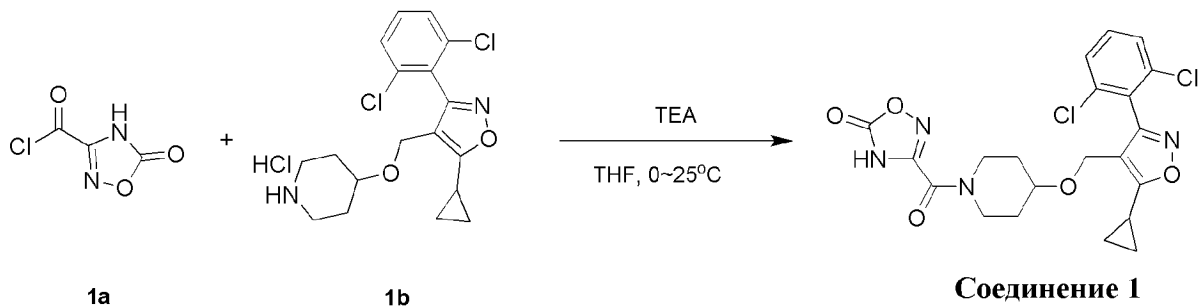
ПРИМЕРЫ

Примеры синтеза

[0106] Несложно понять, что соединения, описанные в данном документе, могут быть легко получены способами, которые хорошо известны и признаны в данной области техники, включая способы и процедуры, подобные описанным в данном документе. Например, в патенте США 8153624 раскрыты общие реакции, изображенные на схемах 1, 2, 3 и 4, для получения соединений, предположительно применимых в качестве фарнезоидного X-рецептора (FXR), который включен в данный документ посредством ссылки.

Пример 1

3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-карбонил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

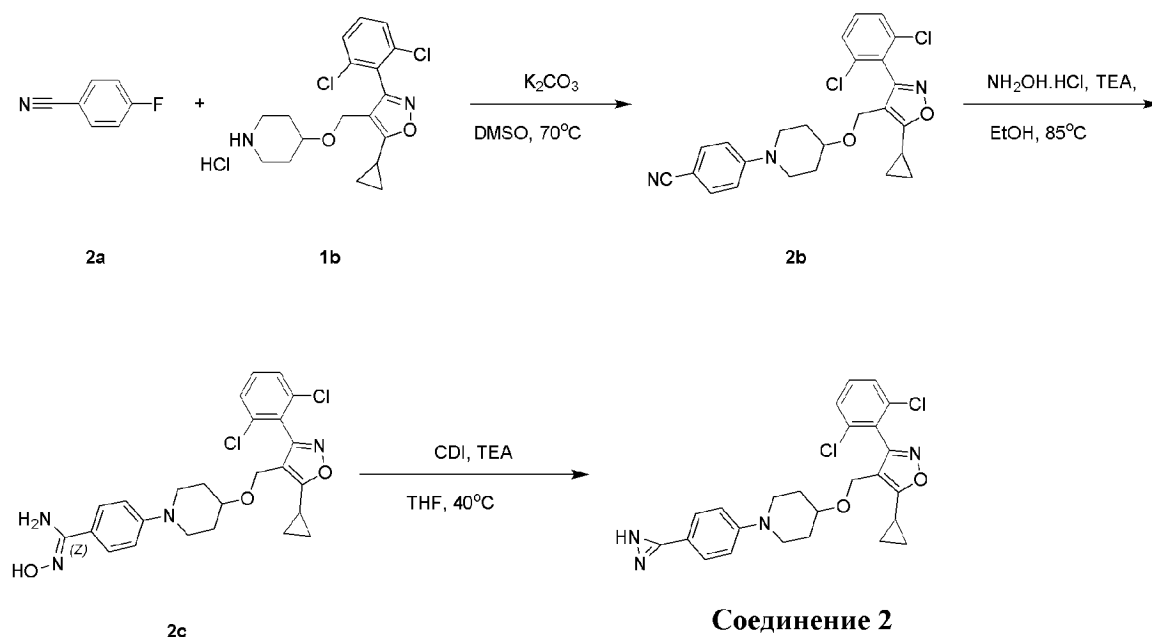


[0107]

3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-карбонил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 1). К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (50 мг, 123,85 мкмоль) и TEA (50,13 мг, 495,38 мкмоль, 68,95 мкл) в THF (0,5 мл) охлаждали до 0°C и затем добавляли по каплям 5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-карбонилхлорид (1a) (1,5 М, 123,85 мкл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 50 минут при 25°C. pH реакции доводили до 7 с помощью 1 н. раствора HCl и экстрагировали этилацетатом (5 мл x 2). Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (колонка: Welch Ultimate AQ-C18 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: 42% - 72%, 12 мин.) с получением соединения 1. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{21}H_{20}Cl_2N_4O_5$), необходимые значения *масса/заряд* 479,1/481,1, определенные с помощью LCMS значения *масса/заряд* 479,1/481,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,47-7,40 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,08-3,96 (m, 1H), 3,86-3,67 (m, 2H), 3,58 (td, J=2,7, 5,8 Гц, 1H), 3,48 (ddd, J=3,5, 9,3, 13,1 Гц, 1H), 2,12 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,75-1,55 (m, 4H), 1,31-1,23 (m, 2H), 1,17-1,09 (m, 2H).

Пример 2

4-(((1-(4-(1H-Диазирин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол



[0108] **4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензонитрил (2b).** К раствору 4-фторбензонитрила (2a) (89,99 мг, 743,07 мкмоль) в DMSO (2 мл) добавляли K_2CO_3 (136,93 мг, 990,76 мкмоль) и 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорид (1b) (100 мг, 247,69 мкмоль) при 25°C и смесь нагревали до 70°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2), органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=2:1) с получением 2b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{25}H_{23}Cl_2N_3O_2$), необходимые значения масса/заряд 468,1/470,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 468,1/470,1.

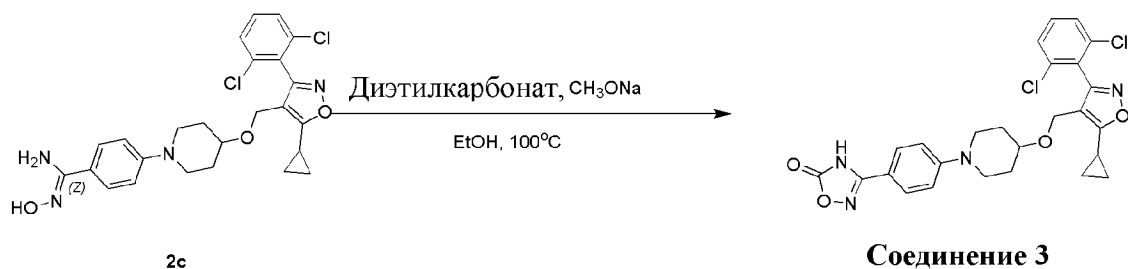
[0109] **(Z)-4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамид (2c).** К раствору 4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензонитрила (2b) (90 мг, 192,15 мкмоль) в этаноле (5 мл) добавляли гидроксилamina гидрохлорид (26,71 мг, 384,31 мкмоль) и TEA (38,89 мг, 384,31 мкмоль) при 25°C и смесь перемешивали при 85°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2), органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , дихлорметан:метанол=20:1) с получением 2c. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{25}H_{26}Cl_2N_4O_3$), необходимые значения масса/заряд 501,1/503,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 501,2/503,2; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =9,32 (s, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,55-7,50 (m,

1H), 7,48 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,83 (br d, J=8,9 Гц, 2H), 5,61 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,25 (br s, 1H), 2,84 (br t, J=9,2 Гц, 2H), 2,37-2,30 (m, 1H), 1,68 (br s, 2H), 1,37-1,27 (m, 2H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,11-1,07 (m, 2H).

[0110] **4-(((1-(4-(1H-Диазирин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (соединение 2).** К раствору (Z)-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксibenзимидамида (2c) (50 мг, 99,72 мкмоль) в THF (2 мл) добавляли CDI (32,34 мг, 199,44 мкмоль) и TEA (20,18 мг, 199,44 мкмоль) при 25°C. Смесь нагревали до 40°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2), органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением соединения 2. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₅H₂₄Cl₂N₄O₂), необходимые значения масса/заряд 483,1/485,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 483,2/485,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,42-7,36 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 6,94-6,81 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 3,39 (td, J=4,0, 7,9 Гц, 1H), 3,24-3,13 (m, 2H), 2,79 (ddd, J=3,1, 8,8, 12,0 Гц, 2H), 2,16 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 2H), 1,28 (dd, J=2,4, 5,0 Гц, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H).

Пример 3

3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

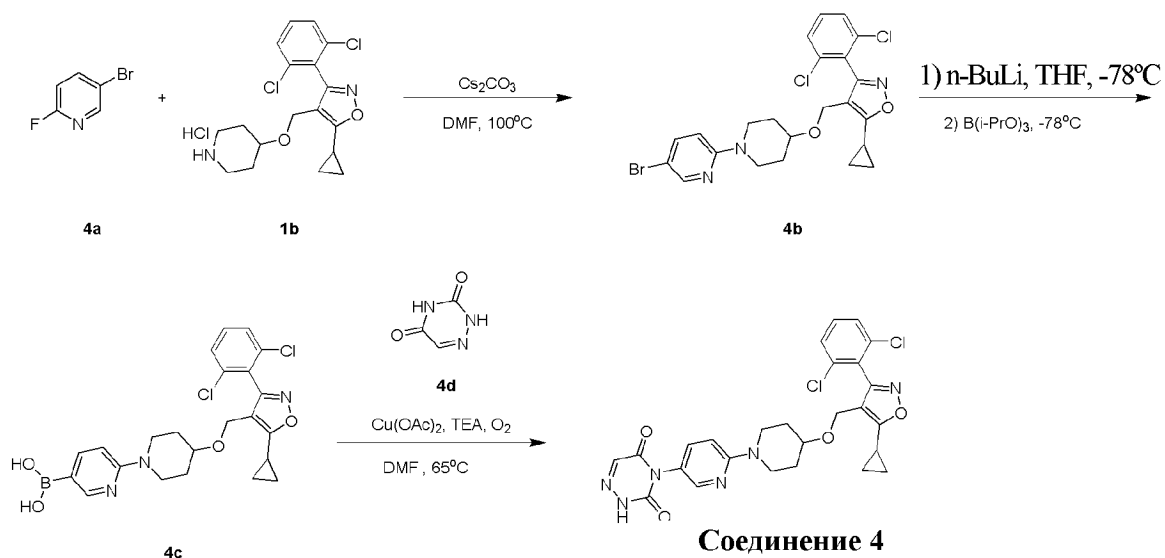


[0111] **3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 3).** К раствору 4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N-гидроксibenзимидамида (2c) (200 мг, 398,88 мкмоль) в этаноле (10 мл) добавляли CH₃ONa (517,18 мг, 2,39 ммоль, 30% в MeOH) и диэтилкарбонат (376,96 мг, 3,19 ммоль) при 25°C. Смесь нагревали до 100°C в течение 40 часов. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением соединения 3. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₆H₂₄Cl₂N₄O₄),

необходимые значения масса/заряд 527,1/529,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 527,0/529,0; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,67-7,57 (m, 2H), 7,40 (br d, J =7,8 Гц, 2H), 7,31 (br d, J =7,8 Гц, 1H), 6,89 (br d, J =8,4 Гц, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,49 (br s, 1H), 3,38 (br s, 2H), 3,13-3,03 (m, 2H), 2,16 (br s, 1H), 1,78 (br s, 2H), 1,57 (br s, 2H), 1,28 (br s, 2H), 1,14 (br d, J =5,6 Гц, 2H).

Пример 4

4-(6-(4-(((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион



[0112] **4-(((1-(5-Бромпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (4b).** К раствору 5-бром-2-фторпиридина (4a) (156,92 мг, 891,69 мкмоль, 91,77 мкл) и 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (300 мг, 743,07 мкмоль) в DMF (3 мл) добавляли Cs_2CO_3 (532,63 мг, 1,63 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (10 мл * 2), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением 4b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}_2$), необходимые значения масса/заряд 524,0/522,0/526,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 524,0/521,9/526,0; ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ =8,08 (d, J =2,1 Гц, 1H), 7,41 (dd, J =9,0, 2,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J =1,1 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 6,43 (d, J =9,0 Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,51-3,64 (m, 2H), 3,38 (tt, J =7,7, 3,7 Гц, 1H), 2,97-3,13 (m, 2H), 2,08 (tt, J =8,4, 5,1 Гц, 1H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,32-1,45 (m, 2H), 1,20 (dd, J =5,0, 2,5 Гц, 2H), 1,01-1,09 (m, 2H).

[0113] **(6-(4-(((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновая кислота (4c).** К раствору 4-(((1-

(5-бромпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (4b) (220 мг, 420,45 мкмоль) в THF (5 мл) по каплям добавляли n-BuLi (2,5 М, 218,63 мкл) при -78°C. Через 30 мин. к смеси добавляли триизопропилборат (158,15 мг, 840,90 мкмоль, 193,34 мкл) при -78°C и смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили раствором NH₄Cl (0,5 мл), водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 30% - 60%, 10 мин.) с получением 4с. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₃H₂₄BCl₂N₃O₄), необходимые значения масса/заряд 488,1/490,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 488,1/490,0.

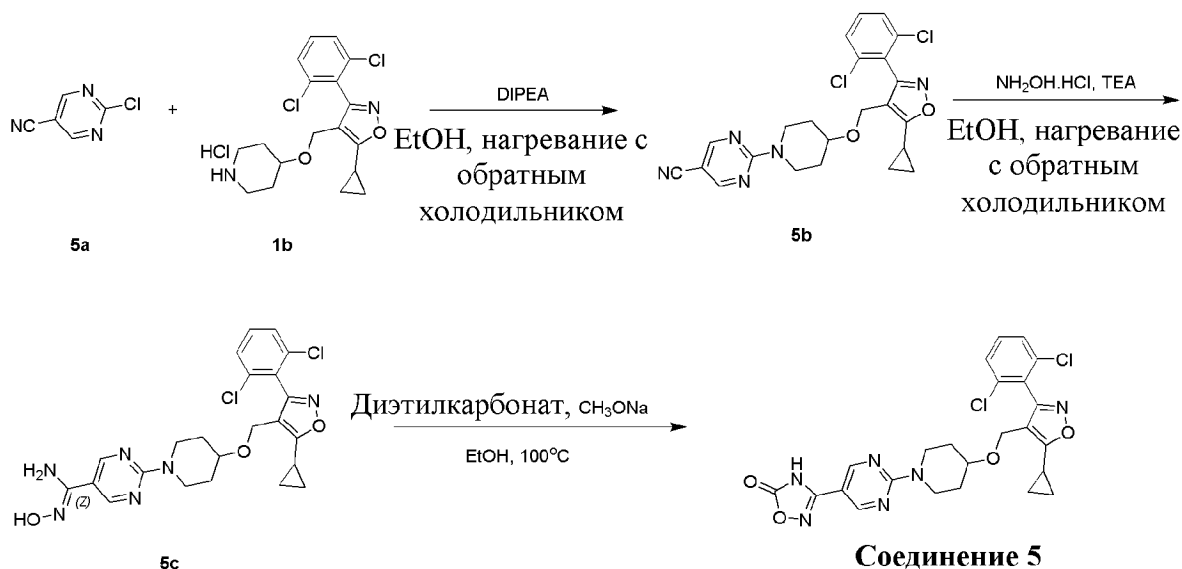
[0114]

4-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион

(соединение 4). К раствору (6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (4с) (20 мг, 40,97 мкмоль) в DMF (1 мл) добавляли 1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион (4d) (4,63 мг, 40,97 мкмоль), Cu(OAc)₂ (7,44 мг, 40,97 мкмоль), TEA (8,29 мг, 81,94 мкмоль, 11,40 мкл) и М. С. 4А (50 мг) при 25°C. Суспензию 3 раза дегазировали под вакуумом и продували с помощью O₂. Смесь перемешивали в атмосфере O₂ из баллона при 65°C в течение 4 часов и добавляли ацетонитрил (1 мл). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: 35% - 65%, 10 мин.) с получением соединения 4. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₆H₂₄Cl₂N₆O₄), необходимые значения масса/заряд 555,1/557,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 555,0/557,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=10,62 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,50-7,62 (m, 1 H), 7,40-7,49 (m, 3 H), 7,31-7,39 (m, 1 H), 6,92 (d, J=9,3 Гц, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 3,60 (d, J=4,9 Гц, 5 H), 2,08-2,21 (m, 1 H), 1,77 (s, 2 H), 1,68 (d, J=5,0 Гц, 2 H), 1,25-1,33 (m, 2 H), 1,09-1,20 (m, 2 H).

Пример 5

3-(2-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0115] **2-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил (5b).** К раствору 2-хлорпиримидин-5-карбонитрила (5a) (20,74 мг, 148,61 мкмоль) в этаноле (2 мл) добавляли 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорид (1b) (50 мг, 123,85 мкмоль) и DIPEA (32,01 мг, 247,69 мкмоль, 43,14 мкл) при 25°C. Смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂, затем нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 5b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₃H₂₁Cl₂N₅O₂), необходимые значения масса/заряд 470,1/472,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 470,1, 471,8; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,46 (s, 2H), 7,43 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,72-3,60 (m, 2H), 3,58-3,48 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,50 (dtd, J=3,9, 7,1, 13,7 Гц, 2H), 1,30-1,26 (m, 2H), 1,18-1,10 (m, 2H).

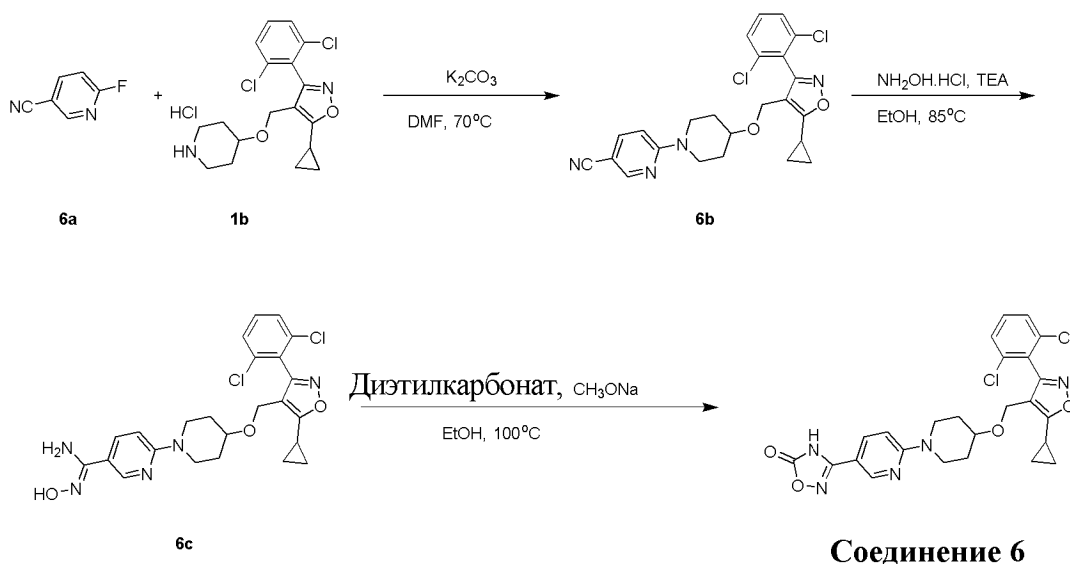
[0116] **(Z)-2-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксипиримидин-5-карбоксимидамид (5c).** К раствору 2-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбонитрила (5b) (110 мг, 233,87 мкмоль) в этаноле (5 мл) добавляли ТЕА (47,33 мг, 467,74 мкмоль, 65,10 мкл) и гидроксилamina гидрохлорид (32,50 мг, 467,74 мкмоль) при 25°C. Смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂ и нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл * 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 5c. Для массы согласно

MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{23}H_{24}Cl_2N_6O_3$), необходимые значения масса/заряд 503,1, 505,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 503,1, 504,9; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,50$ (s, 2H), 7,43 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 4,80-4,71 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,00 (ddd, $J=3,7, 7,1, 13,2$ Гц, 2H), 3,55-3,43 (m, 3H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,45 (dq, $J=3,9, 8,3$ Гц, 2H), 1,31-1,25 (m, 2H), 1,18-1,10 (m, 2H).

[0117] **3-(2-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 5).** К раствору (Z)-2-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксипиримидин-5-карбоксимидамида (5с) (40 мг, 79,46 мкмоль) в этаноле (1 мл) добавляли NaOMe (100,17 мг, 556,24 мкмоль, 30% в MeOH) и диэтилкарбонат (103,26 мг, 874,09 мкмоль, 105,90 мкл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 часов и охлаждали до 25°C. Добавляли еще одну порцию NaOMe (100,17 мг, 556,24 мкмоль, 30% в MeOH) и диэтилкарбонат (103,26 мг, 874,09 мкмоль, 105,90 мкл). Смесь снова нагревали до 100°C и перемешивали в течение еще 24 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 25% - 50%, 8 мин.) и лиофилизировали с получением соединения 5. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{24}H_{22}Cl_2N_6O_4$), необходимые значения масса/заряд 529,1, 531,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 529,0, 531,0; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,61$ (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,95 (br s, 2H), 3,62 (br s, 2H), 3,54 (br s, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,71 (br s, 2H), 1,50 (br s, 2H), 1,33-1,24 (m, 2H), 1,19-1,09 (m, 2H).

Пример 6

3-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0118] **6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)никотинонитрил (6b).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (137,77 мг, 341,25 мкмоль) в DMF (1 мл) добавляли K_2CO_3 (141,49 мг, 1,02 ммоль) при 25°C, и смесь перемешивали при 25°C в течение 10 минут. К смеси добавляли 6-фторникотинонитрил (6a) (50 мг, 409,50 мкмоль) при 25°C, смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 , выливали в H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 6b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{24}H_{22}Cl_2N_4O_2$), необходимые значения масса/заряд 469,1/471,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 469,0/471,0; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,38 (d, J =1,98 Гц, 1 H), 7,57 (dd, J =8,93, 2,32 Гц, 1 H), 7,36-7,45 (m, 2 H), 7,27 (s, 2 H), 6,56 (d, J =9,04 Гц, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 3,66-3,76 (m, 2 H), 3,53 (dt, J =7,11, 3,61 Гц, 1 H), 3,35-3,42 (m, 2 H), 2,10-2,25 (m, 1 H), 1,65-1,79 (m, 2 H), 1,44-1,53 (m, 2 H), 1,23-1,33 (m, 2 H), 1,07-1,17 (m, 2 H).

[0119] **(Z)-6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроksиникотинимидаид (6c).** К раствору 6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)никотинонитрила (6b) (120 мг, 255,67 мкмоль) в этаноле (2 мл) добавляли гидроксилamina гидрохлорид (35,53 мг, 511,33 мкмоль) и TEA (51,74 мг, 511,33 мкмоль, 71,17 мкл) при 25°C в атмосфере N_2 . Смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 и перемешивали при 85°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь выливали в H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением

остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением **6с**. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{24}H_{25}Cl_2N_5O_3$), необходимые значения масса/заряд 502,1/504,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 502,0/504,0; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,38$ (d, $J=2,32$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J=5,69$, 3,36 Гц, 1H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,59 (d, $J=9,05$ Гц, 1H), 4,77 (br s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,70-3,79 (m, 2H), 3,45-3,54 (m, 1H), 3,18-3,29 (m, 2H), 2,12-2,21 (m, 1H), 1,70-1,79 (m, 2H), 1,48 (dtd, $J=12,55$, 8,31, 8,31, 3,73 Гц, 2H), 1,24-1,31 (m, 2H), 1,09-1,17 (m, 2H).

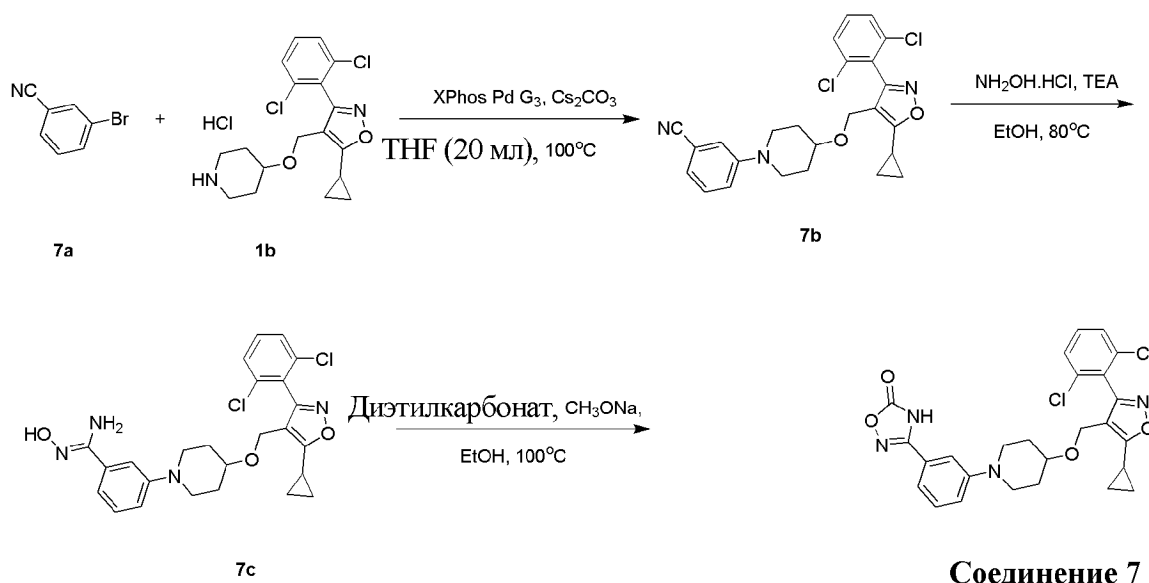
[0120]

3-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 6).

К раствору (Z)-6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксиникотинимида (6с) (90 мг, 179,14 мкмоль) в диэтилкарбонате (1 мл) и этаноле (1 мл) добавляли CH_3ONa (193,56 мг, 1,07 ммоль, 30% в MeOH) при 25°C в герметично закрытой пробирке. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов, выливали в H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением соединения 6. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{25}H_{23}Cl_2N_5O_4$), необходимые значения масса/заряд 528,1/530,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 528,1/530,2; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,48$ (d, $J=2,20$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=9,15$, 2,32 Гц, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 1H), 6,66 (d, $J=9,04$ Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,70-3,78 (m, 2H), 3,53 (br d, $J=3,31$ Гц, 1H), 3,35-3,43 (m, 2H), 2,11-2,21 (m, 1H), 1,69-1,79 (m, 2H), 1,51 (br s, 2H), 1,27 (td, $J=7,00$, 3,64 Гц, 2H), 1,11-1,17 (m, 2H).

Пример 7

3-(3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



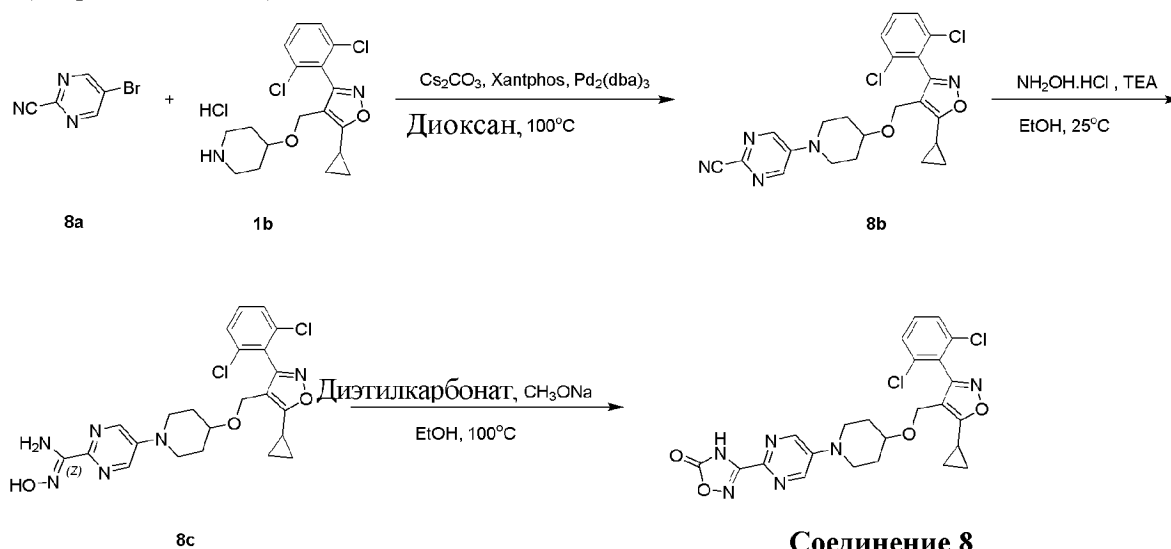
[0121] **3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензонитрил (7b).** К смеси 3-бромбензонитрила (7a) (135,25 мг, 743,07 мкмоль) и 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (200 мг, 495,38 мкмоль) в THF (20 мл) добавляли Cs₂CO₃ (322,81 мг, 990,76 мкмоль), Xphos-Pd-G3 (50,32 мг, 59,45 мкмоль) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и выливали в воду (20 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 7b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₅H₂₃Cl₂N₃O₂), необходимые значения масса/заряд 468,1/470,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 468,1/469,9; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,41-7,34 (m, 2H), 7,29 (dd, J=6,6, 8,4 Гц, 2H), 7,08-7,01 (m, 3H), 4,33 (s, 2H), 3,43 (td, J=3,8, 7,4 Гц, 1H), 3,23 (ddd, J=3,6, 7,7, 11,6 Гц, 2H), 2,91 (ddd, J=3,6, 8,6, 12,2 Гц, 2H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,30-1,22 (m, 2H), 1,16-1,09 (m, 2H).

[0122] **(Z)-3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамид (7c).** К смеси 3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензонитрила (7b) (180 мг, 384,31 мкмоль) и гидроксиламина гидрохлорида (53,41 мг, 768,62 мкмоль) в этаноле (20 мл) добавляли TEA (77,78 мг, 768,62 мкмоль, 106,98 мкл) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов, затем охлаждали до 25°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 7c. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₅H₂₆Cl₂N₄O₃), необходимые значения масса/заряд 501,1, 503,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 501,0, 503,0.

[0123] **3-(3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 7).** К смеси (Z)-3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамида (7c) (120 мг, 239,33 мкмоль) и диэтилкарбоната (1,95 г, 16,51 ммоль, 2 мл) в этаноле (2 мл) добавляли CH₃ONa (258,59 мг, 1,44 ммоль, 30% в MeOH) при 25°C в герметично закрытой пробирке. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением соединения 7. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₆H₂₄Cl₂N₄O₄), необходимые значения масса/заряд 527,1, 529,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 527,2, 529,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,37-7,42 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,10 (br d, J=7,50 Гц, 1H), 7,03 (br d, J=7,50 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,40-3,47 (m, 1H), 3,30 (br d, J=4,41 Гц, 2H), 2,94 (br t, J=8,93 Гц, 2H), 2,12-2,20 (m, 1H), 1,75-1,83 (m, 2H), 1,57 (dt, J=8,21, 4,38 Гц, 2H), 1,27 (br d, J=4,85 Гц, 2H), 1,10-1,17 (m, 2H).

Пример 8

3-(5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0124] **5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-карбонитрил (8b).** К раствору 5-бромпиримидин-2-карбонитрила (**8a**) (105,21 мг, 571,79 мкмоль) и 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (**1b**) (140 мг, 381,19 мкмоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (372,60 мг, 1,14 ммоль), Xantphos (33,08 мг, 57,18 мкмоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17,45 мг, 19,06 мкмоль) при 25°C. Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 и нагревали до 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением **растворителя**. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл) и разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=2:1) с получением **8b**. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ =8,46 (s, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,93-3,85 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,58-3,51 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,28 (dd, J =2,3, 4,7 Гц, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H).

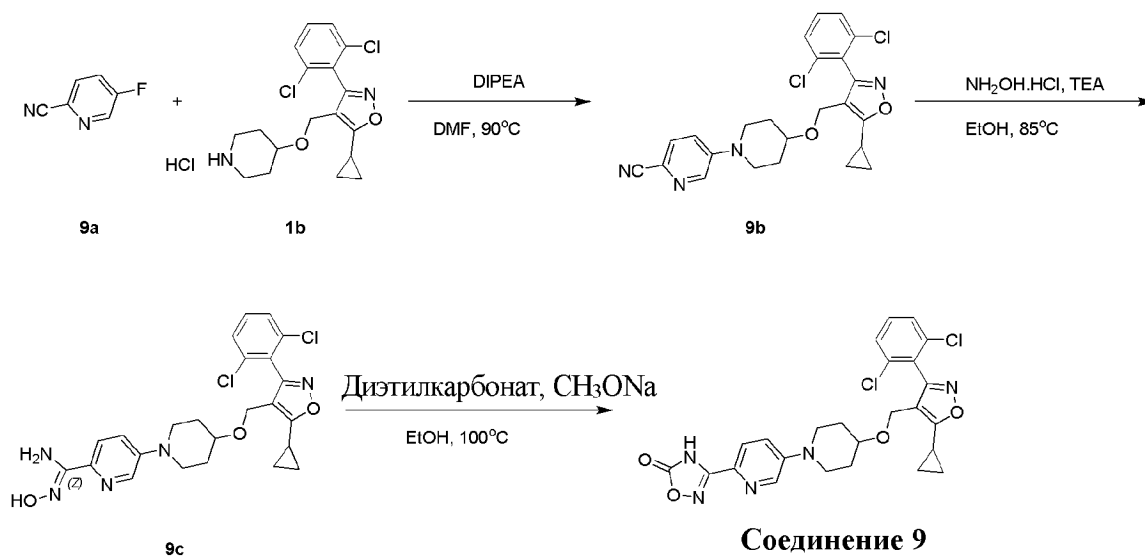
[0125] **(Z)-5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксипиримидин-2-карбоксимидамид (8c).** К раствору 5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-карбонитрила (**8b**) (80 мг, 170,09 мкмоль) в этаноле (10 мл) добавляли гидроксиламина гидрохлорид (23,64 мг, 340,17 мкмоль) и TEA (34,42 мг, 340,17 мкмоль, 47,35 мкл) при 25°C. Полученную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 , затем перемешивали при 25°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , этилацетат) с получением **8c**. ^1H ЯМР (400 МГц,

ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,50 (s, 2H), 7,43 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 4,73 (br s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,04-3,96 (m, 2H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,49-3,43 (m, 2H), 2,17 (tt, J=5,1, 8,5 Гц, 1H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,50-1,41 (m, 2H), 1,28 (dd, J=2,4, 5,0 Гц, 2H), 1,16-1,11 (m, 2H).

[0126] **3-(5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 8).** К смеси (Z)-5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксипиримидин-2-карбоксимида (8с) (60 мг, 119,19 мкмоль) в этаноле (3 мл) добавляли диэтилкарбонат (1,46 г, 12,38 ммоль, 1,5 мл) и CH_3ONa (128,79 мг, 715,17 мкмоль, 30% в MeOH) при 25°C в герметично закрытой пробирке. Полученную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 и затем перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100 * 30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 25% - 50%, 8 мин.) с получением соединения 8. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 529,1/531,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 529,1/531,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,61 (s, 2H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,55 (td, J=3,6, 6,8 Гц, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,55-1,46 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 2H), 1,18-1,12 (m, 2H).

Пример 9

3-(5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0127] **5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиколинонитрил (9b).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (100 мг, 247,69 мкмоль) в DMF (2 мл) добавляли 5-фторпиколинонитрил (9a) (36,29 мг, 297,23 мкмоль) и DIPEA (64,02 мг, 495,37 мкмоль) при 25°C. Смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂ и нагревали до 90°C в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл * 3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением 9b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₄H₂₂Cl₂N₄O₂), необходимые значения масса/заряд 469,1/471,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 469,1/470,9; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,24 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,02 (dd, J=2,9, 8,8 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,53 (td, J=3,2, 6,7 Гц, 1H), 3,33 (ddd, J=3,7, 8,3, 12,5 Гц, 2H), 3,21-3,10 (m, 2H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,77 (dt, J=4,2, 8,7 Гц, 2H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,34-1,25 (m, 2H), 1,17-1,08 (m, 2H).

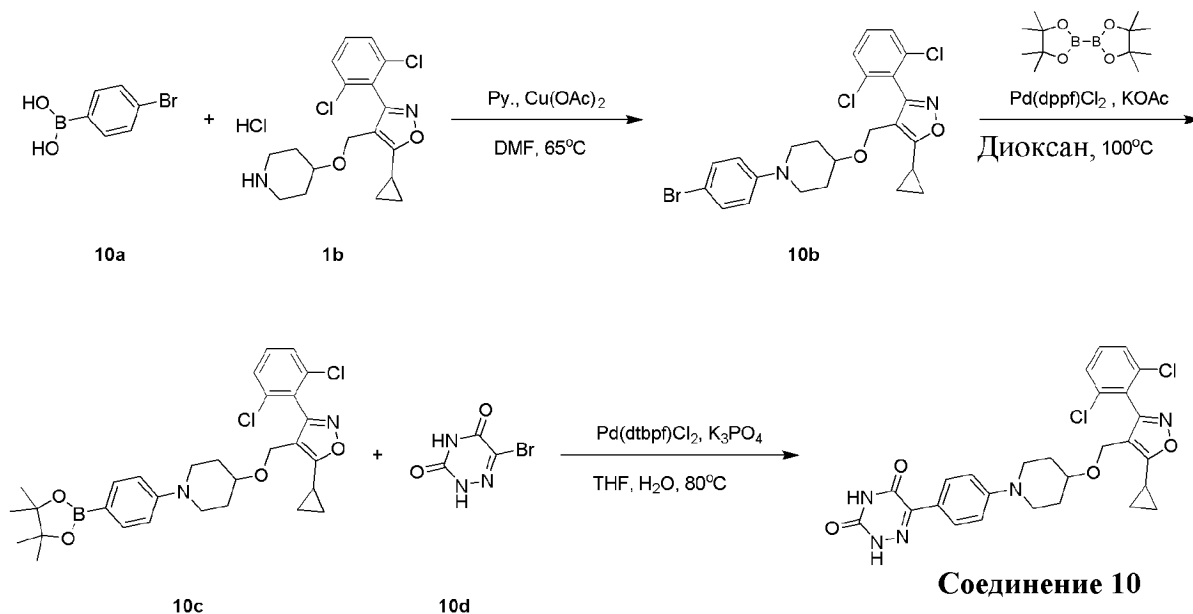
[0128] **(Z)-5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксипиколинимидамид (9c).** К раствору метил-5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиколинонитрила (9b) (94 мг, 200,27 мкмоль) в этаноле (5 мл) добавляли гидроксилamina гидрохлорид (27,83 мг, 400,54 мкмоль) и TEA (40,53 мг, 400,54 мкмоль) при 25°C и смесь нагревали до 85°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=10:1) с получением 9c. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₄H₂₅Cl₂N₅O₃), необходимые значения масса/заряд 502,1/504,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 502,0/504,0.

[0129] **3-(5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 9).** К раствору (Z)-5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксипиколинимидамида (9c) (80 мг, 159,24 мкмоль) в этаноле (2 мл) добавляли CH₃ONa (172,05 мг, 955,43 мкмоль, 30% в MeOH) и диэтилкарбонат (1,95 г, 16,51 ммоль, 2 мл) при 25°C и смесь нагревали до 100°C в течение 40 часов. Реакционную смесь выливали в H₂O (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂,

дихлорметан:метанол=10:1) с получением соединения 9. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{25}H_{23}Cl_2N_5O_4$), необходимые значения масса/заряд 528,1/530,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 528,1/530,1; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =9,11 (s, 1H), 7,83 (br d, J =9,3 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,50 (br s, 1H), 3,42 (br s, 2H), 3,16 (br s, 2H), 2,35-2,29 (m, 1H), 1,74 (br s, 2H), 1,43 (br s, 2H), 1,15 (br d, J =8,2 Гц, 2H), 1,10 (br d, J =2,4 Гц, 2H); 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ =8,44-8,34 (m, 1H), 8,22 (br d, J =9,0 Гц, 1H), 7,71 (br d, J =8,7 Гц, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,40 (br d, J =6,7 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,69 (br s, 1H), 3,54 (br s, 2H), 3,43 (br s, 2H), 2,16 (br d, J =4,8 Гц, 1H), 1,88 (br s, 2H), 1,75 (br s, 2H), 1,32 (br s, 2H), 1,24-1,18 (m, 2H).

Пример 10

6-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион



[0130] **4-(((1-(4-Бромфенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (10b).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (280 мг, 762,38 мкмоль) в DMF (5 мл) добавляли (4-бромфенил)бороновую кислоту (10a) (306,21 мг, 1,52 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (166,17 мг, 914,86 мкмоль), пиридин (120,61 мг, 1,52 ммоль) и М. С. 4А при 25°C и смесь нагревали до 65°C в течение 24 часов в атмосфере O_2 . Реакционную смесь выливали в H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 10b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{24}H_{23}BrCl_2N_2O_2$), необходимое значение масса/заряд 521,0, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 521,0; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ =7,42-

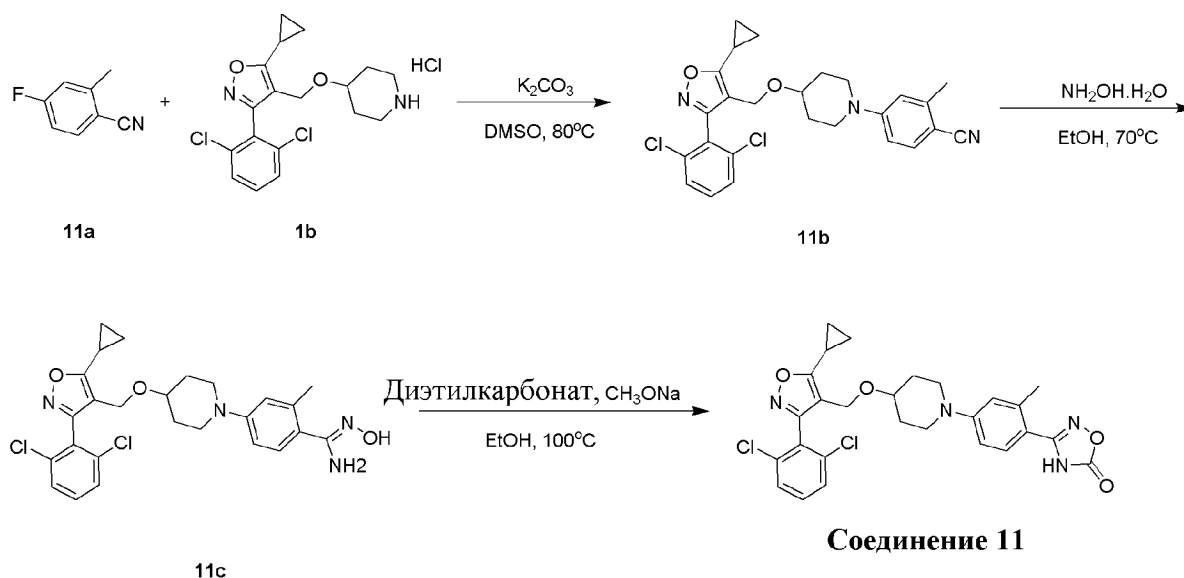
7,36 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 3H), 6,77-6,71 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,40 (tt, J=3,7, 7,8 Гц, 1H), 3,25-3,18 (m, 2H), 2,84 (ddd, J=3,4, 8,7, 12,3 Гц, 2H), 2,16 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,58-1,53 (m, 2H), 1,28 (dd, J=2,4, 4,9 Гц, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H).

[0131] **5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазол (10с).** К раствору метил-4-(((1-(4-бромфенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (10b) (70 мг, 134,03 мкмоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (102,11 мг, 402,10 мкмоль), Pd(dppf)Cl₂ (9,81 мг, 13,40 мкмоль) и KOAc (26,31 мг, 268,07 мкмоль) при 25°C и смесь нагревали до 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 10с. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₃₀H₃₅BrCl₂N₂O₄), необходимые значения масса/заряд 569,2/571,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 569,2/571,2.

[0132] **6-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион (соединение 10).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазола (10с) (40 мг, 70,26 мкмоль) и 6-бром-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диола (10d) (40,46 мг, 210,78 мкмоль) в THF (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли K₃PO₄ (29,83 мг, 140,52 мкмоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (4,58 мг, 7,03 мкмоль) при 25°C и смесь нагревали до 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; B%: 40% - 70%, 10 мин.) с получением соединения 10. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₅Cl₂N₅O₄), необходимое значение масса/заряд 554,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 554,1/556,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=10,35 (br s, 1H), 9,53 (br s, 1H), 8,04 (br d, J=7,0 Гц, 2H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,31 (br d, J=8,2 Гц, 3H), 4,36 (s, 2H), 3,61 (br s, 1H), 3,35 (br d, J=9,5 Гц, 2H), 3,26 (br s, 2H), 2,19-2,02 (m, 3H), 1,77 (br s, 2H), 1,33-1,25 (m, 2H), 1,20-1,10 (m, 2H).

Пример 11

3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0133] **4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-метилбензонитрил (11b).** К раствору 4-фтор-2-метилбензонитрила (**11a**) (100 мг, 739,98 мкмоль) и 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (**1b**) (271,77 мг, 739,98 мкмоль) в DMSO (3 мл) добавляли K_2CO_3 (204,55 мг, 1,48 ммоль) при 25°C. Затем реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением **растворителя**. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением **11b**. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{25}Cl_2N_3O_2$), необходимые значения масса/заряд 482,1/484,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 482,1/484,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,42-7,38 (m, 3H), 7,33-7,28 (m, 1H), 6,67-6,62 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 2H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,15 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 2H), 1,29-1,26 (m, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H).

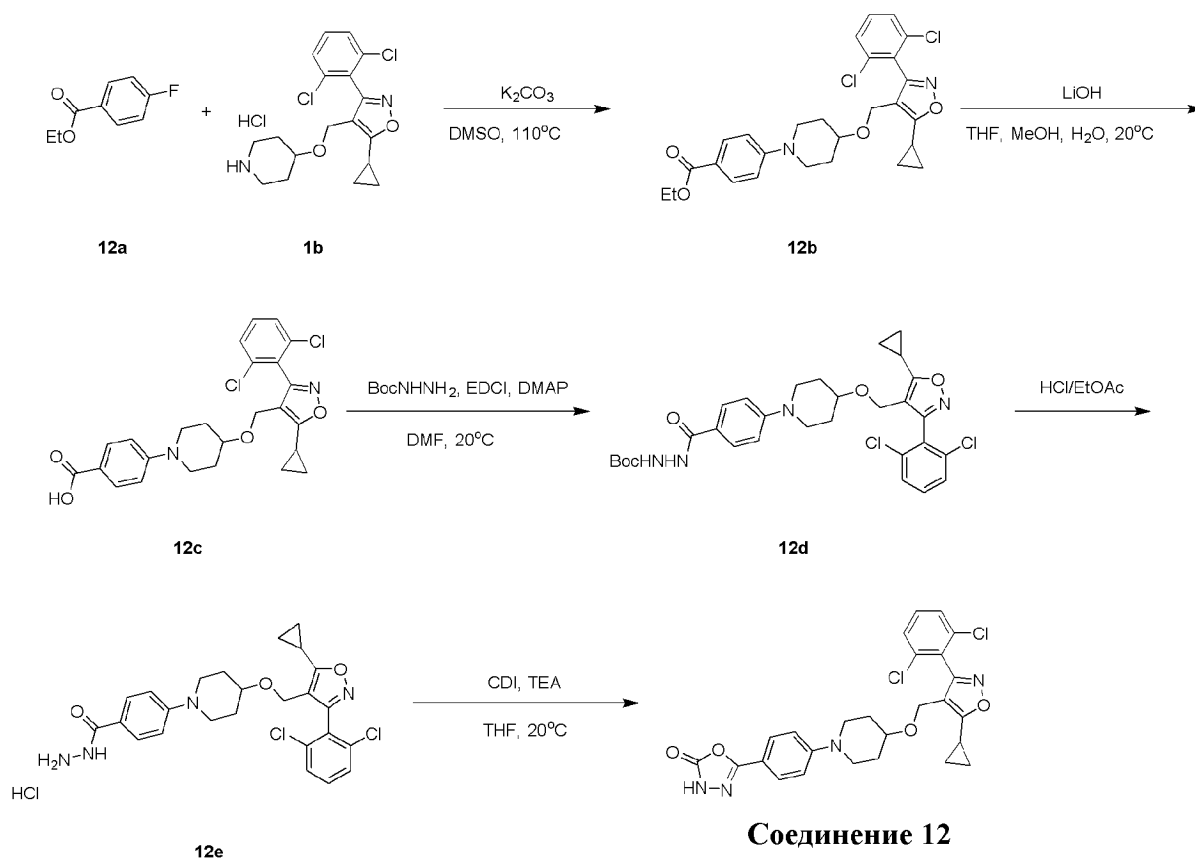
[0134] **(Z)-4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидрокси-2-метилбензимидамид (11c).** К раствору 4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-метилбензонитрила (**11b**) (50 мг, 103,65 мкмоль) в этаноле (3 мл) добавляли гидроксилламин (20,54 мг, 310,94 мкмоль, 3 мл, 50% в воде) при 25°C, реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 , и затем смесь перемешивали при 70°C в течение 48 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл), затем экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу

промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением 11с. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,43-7,38 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 6,72-6,66 (m, 2H), 4,74 (br s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,40 (qd, J=3,9, 7,8 Гц, 1H), 3,35-3,28 (m, 2H), 2,98-2,84 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,16 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,29-1,26 (m, 2H), 1,15-1,10 (m, 2H).

[0135] **3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 11).** К смеси (Z)-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидрокси-2-метилбензимидамида (11с) (60 мг, 116,41 мкмоль) в этаноле (3 мл) добавляли диэтилкарбонат (1,46 г, 12,38 ммоль, 1,5 мл) и CH₃ONa (125,77 мг, 698,45 мкмоль, 30% в MeOH) при 25°C в герметично закрытой пробирке. Затем реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 48 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл), затем экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 25% - 60%, 8 мин.) с получением соединения 11. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₆Cl₂N₄O₄), необходимые значения масса/заряд 541,1/543,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 541,1/543,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,43-7,38 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 2H), 6,78-6,71 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,47 (tt, J=3,6, 7,4 Гц, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,16 (tt, J=5,1, 8,5 Гц, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,55 (dtd, J=3,7, 8,2, 12,4 Гц, 2H), 1,31-1,26 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H).

Пример 12

5-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



[0136] **Этил-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензоат (12b).** К раствору этил-4-фторбензоата (12a) (187,44 мг, 1,11 ммоль, 164,42 мкл) и 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (300 мг, 743,07 мкмоль) в DMSO (2 мл) добавляли K_2CO_3 (308,09 мг, 2,23 ммоль) при 20°C, затем смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл * 3), объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл * 2), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали, фильтрат концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем с получением (петролейный эфир:этилацетат=от 20:1 до 5:1) с получением 12b: 1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d , 400 МГц): δ =7,90 (d, J =9,0 Гц, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 1H), 6,81 (d, J =9,0 Гц, 2H), 4,28-4,38 (m, 4H), 3,47 (tt, J =7,5, 3,6 Гц, 1H), 3,32-3,41 (m, 2H), 3,03 (ddd, J =12,6, 8,6, 3,5 Гц, 2H), 2,12-2,20 (m, 1H), 1,72-1,84 (m, 2H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,37 (t, J =7,1 Гц, 3H), 1,27-1,29 (m, 2H), 1,10-1,17 (m, 2H).

[0137] **4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензойная кислота (12c).** К раствору этил-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензоата (12b) (150 мг, 291,02 мкмоль) в THF (0,13 мл), метаноле (0,13 мл) и H_2O (0,13 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (0,9 М, 1,29 мл) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали с удалением органических растворителей. Водную фазу доводили до pH 4 с помощью разбавленного раствора HCl и затем смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенный органический слой сушили над

безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением 12с (120 мг, неочищенное) в виде красного масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 487,1/489,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 487,1/489,1; ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): $\delta=7,96$ (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 1H), 6,82 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,48 (tt, $J=7,3, 3,5$ Гц, 1H), 3,35-3,44 (m, 2H), 3,03-3,13 (m, 2H), 2,15 (tt, $J=8,4, 5,1$ Гц, 1H), 1,72-1,83 (m, 2H), 1,49-1,61 (m, 2H), 1,25-1,31 (m, 2H), 1,10-1,17 (m, 2H).

[0138] **трет-Бутил-2-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензоил)-гидразинкарбоксилат (12d).** К раствору 4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензойной кислоты (12с) (100 мг, 205,18 мкмоль) и трет-бутил-N-аминокарбамата (32,54 мг, 246,22 мкмоль) в DMF (2 мл) добавляли EDCI (51,13 мг, 266,74 мкмоль) и DMAP (501,33 мкг, 4,10 мкмоль) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением 12d. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5$), необходимые значения масса/заряд 601,2/603,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 601,2/603,1; ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): $\delta=7,81$ (br s, 1H), 7,69 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 2H), 6,80 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,61-6,74 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,46 (tt, $J=7,4, 3,6$ Гц, 1H), 3,28-3,38 (m, 2H), 2,97-3,08 (m, 2H), 2,15 (tt, $J=8,5, 5,1$ Гц, 1H), 1,73-1,81 (m, 2H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,25-1,30 (m, 2H), 1,09-1,16 (m, 2H).

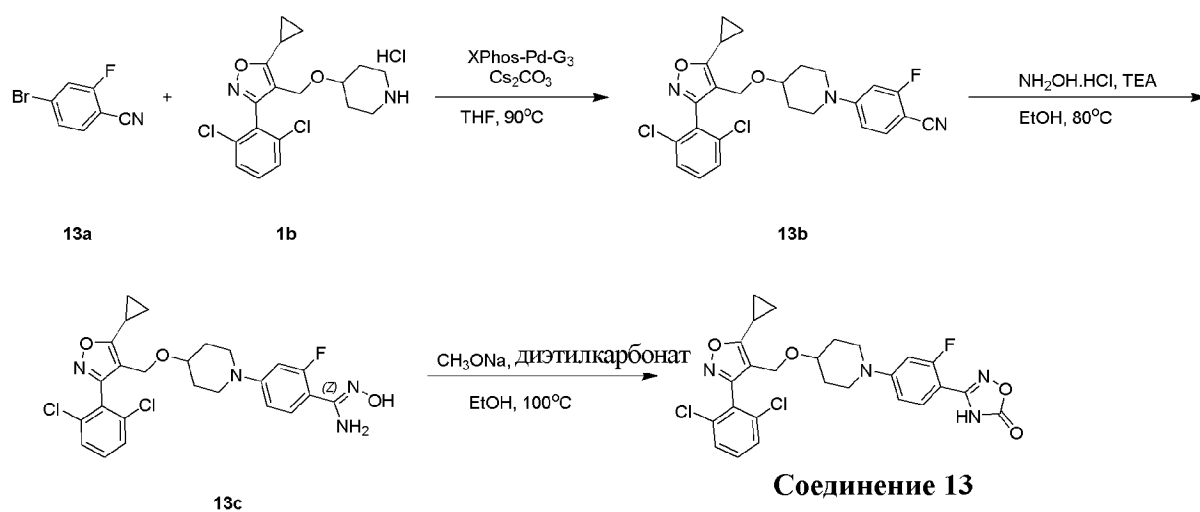
[0139] **4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензогидразид (12е).** трет-Бутил-2-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензоил)-гидразинкарбоксилат (12d) (110 мг, 182,87 мкмоль) растворяли в этилацетате (2 мл) и затем добавляли HCl/этилацетат (2 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 12d; Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$), необходимые значения масса/заряд 501,1/503,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 501,1/503,1.

[0140] **5-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (соединение 12).** Раствор 4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензогидразида (12е) (100 мг, 185,92 мкмоль, HCl) и TEA (56,44 мг, 557,76 мкмоль, 77,63 мкл) в THF (5 мл) перемешивали в течение 2 мин., затем добавляли CDI (60,29 мг, 371,84 мкмоль) при 20°C. Затем смесь перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенные

органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали. Затем остаток очищали посредством препаративной TLC с получением соединения 12; Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 527,1/529,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 527,1/529,1; ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d , 400 МГц): $\delta=8,39$ (br s, 1H), 7,61 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,22 (dd, $J=8,8, 7,3$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,40 (tt, $J=7,4, 3,6$ Гц, 1H), 3,23-3,34 (m, 2H), 2,96 (ddd, $J=12,6, 8,6, 3,5$ Гц, 2H), 2,08 (tt, $J=8,5, 5,1$ Гц, 1H), 1,65-1,76 (m, 2H), 1,42-1,57 (m, 2H), 1,16-1,25 (m, 2H), 1,00-1,11 (m, 2H).

Пример 13

3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0141]

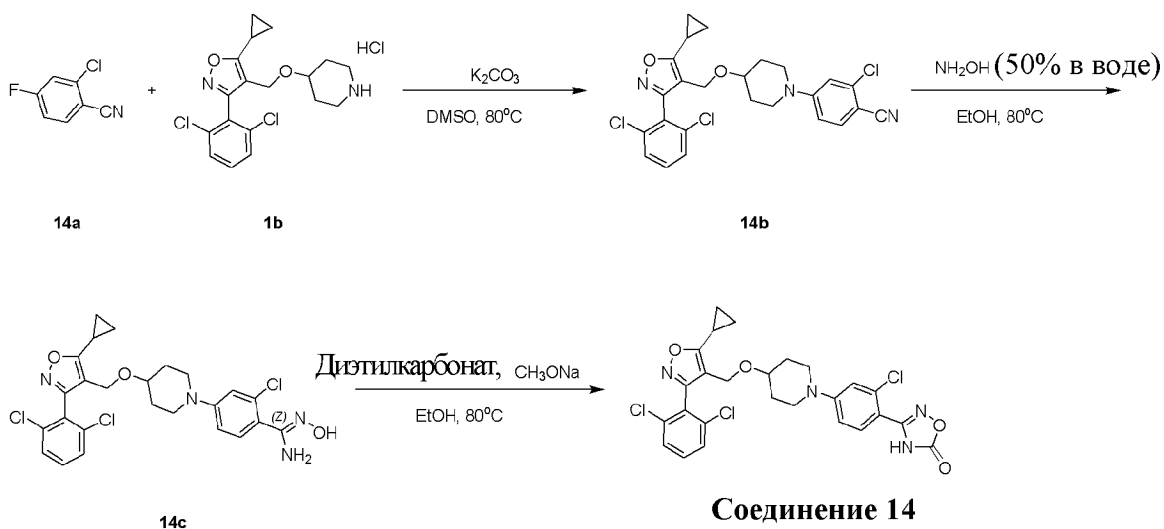
4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-фторбензонитрил (13b). К раствору 4-бром-2-фторбензонитрила (13a) (111,46 мг, 557,30 мкмоль) и 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (150 мг, 371,54 мкмоль) в THF (5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (242,11 мг, 743,07 мкмоль) и XPhos-Pd-G₃ (37,74 мг, 44,58 мкмоль) при 25°C. Смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 , затем перемешивали при 90°C в течение 10 часов. Реакционную смесь выливали в H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 13b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$), необходимые значения масса/заряд 486,1/488,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 486,1/487,9; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta=7,28$ -7,43 (m, 4 H), 6,57 (dd, $J=8,93, 2,32$ Гц, 1H), 6,41-6,51 (m, 1H), 4,35 (s, 2 H), 3,52 (dt, $J=6,67, 3,61$ Гц, 1H), 3,27-3,39 (m, 2H), 3,05-3,17 (m, 2H), 2,09-2,19 (m, 1H), 1,74 (td, $J=8,54, 3,86$ Гц, 2H), 1,48-1,63 (m, 2H), 1,22-1,32 (m, 2H), 1,09-1,18 (m, 2H).

[0142] **(Z)-4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-фтор-N'-гидроксибензимидамид (13c).** К раствору 4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-фторбензонитрила (13b) (140 мг, 287,85 мкмоль) в этаноле (5 мл) добавляли гидросиламина гидрохлорид (40,01 мг, 575,70 мкмоль) и ТЕА (58,25 мг, 575,70 мкмоль, 80,13 мкл) при 25°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением **13c**. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₅H₂₅Cl₂FN₄O₃), необходимые значения масса/заряд 519,1/521,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 519,2/520,9; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,53 (t, J=8,93 Гц, 1H) 7,36-7,43 (m, 2H) 7,27-7,34 (m, 1H) 6,54-6,64 (m, 1H) 6,49 (dd, J=15,77, 2,54 Гц, 1H) 5,08 (br s, 2H) 4,29-4,37 (m, 2H) 3,46 (td, J=7,22, 3,20 Гц, 1H) 3,23-3,34 (m, 2H) 2,91-3,01 (m, 2H) 2,10-2,21 (m, 1H) 1,68-1,83 (m, 2H) 1,55 (br dd, J=8,38, 3,97 Гц, 2H) 1,26-1,31 (m, 2H) 1,06-1,18 (m, 2H).

[0143] **3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 13).** Раствор (Z)-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-фтор-N'-гидроксибензимидамыда (13c) (50 мг, 96,27 мкмоль) в этаноле (1,5 мл) и диэтилкарбонате (1 мл) добавляли CH₃ONa (173,35 мг, 962,66 мкмоль, 30% в MeOH) при 25°C. Смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂ и перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь высушивали в вакууме и остаток очищали посредством препаративной HPLC с получением соединения 13. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₆H₂₃Cl₂FN₄O₄), необходимые значения масса/заряд 545,1/547,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 545,2/547,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,76 (t, J=8,93 Гц, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 1H), 6,65-6,72 (m, 1H), 6,52 (br d, J=17,64 Гц, 1H), 4,33-4,38 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,52 (br d, J=3,53 Гц, 1H), 3,31-3,40 (m, 2H), 3,07-3,16 (m, 2H), 2,09-2,19 (m, 1H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,55 (br s, 2H), 1,25-1,32 (m, 2H), 1,10-1,17 (m, 2H).

Пример 14

3-(2-Хлор-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0144] **2-Хлор-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензонитрил (14b).** К раствору 2-хлор-4-фторбензонитрила (231,18 мг, 1,49 ммоль) и 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (300 мг, 743,07 мкмоль) в DMSO (1 мл) одной порцией добавляли K_2CO_3 (308,09 мг, 2,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при 80°C, выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл * 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 14b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{25}H_{22}Cl_3N_3O_2$), необходимые значения масса/заряд 502,1/504,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 502,1/504,1; 1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ =7,37-7,45 (m, 3H), 7,28-7,34 (m, 1H), 6,80 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,67 (dd, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,51 (tt, J=6,9, 3,5 Гц, 1H), 3,26-3,36 (m, 2H), 3,03-3,16 (m, 2H), 2,14 (tt, J=8,5, 5,1 Гц, 1H), 1,67-1,79 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,25-1,31 (m, 2H), 1,10-1,17 (m, 2H).

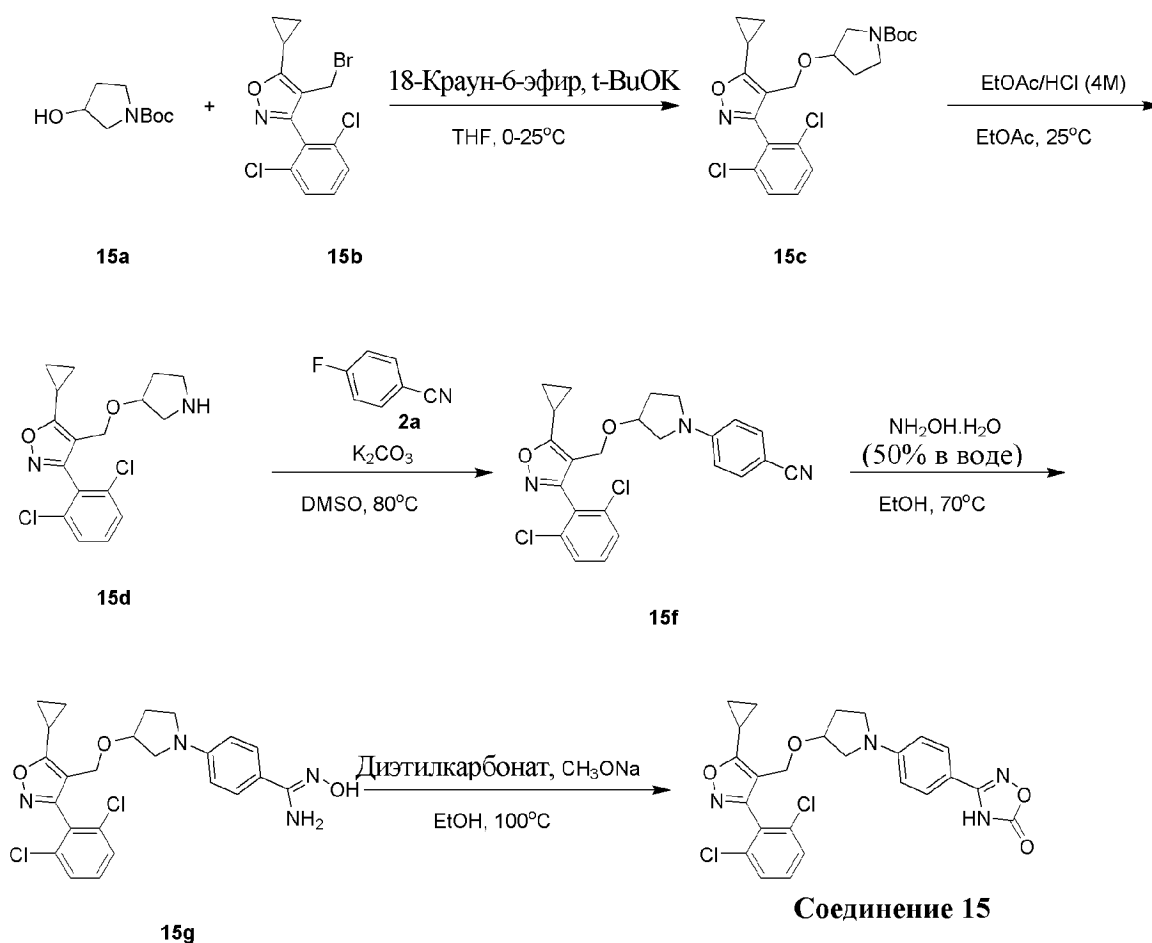
[0145] **(Z)-2-Хлор-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксibenзимидамид (14c).** К раствору 2-хлор-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензонитрила (14b) (280 мг, 556,86 мкмоль) в этаноле (10 мл) добавляли гидроксилламин (1,40 г, 10,07 ммоль, 2 мл, 50% в воде) при 20°C. Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали с удалением этанола и остаток разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали солевым раствором (10 мл * 2). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 14c. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{25}H_{25}Cl_3N_4O_3$), необходимые значения масса/заряд 535,1/537,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 535,0/537,0.

[0146] **3-(2-Хлор-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-**

ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 14). К раствору (Z)-2-хлор-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксимидамида (14с) (150 мг, 279,93 мкмоль) в этаноле (5 мл) добавляли CH_3ONa (403,28 мг, 2,24 ммоль, 30% в MeOH) и диэтилкарбонат (1,98 г, 16,80 ммоль, 2,03 мл) при 20°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением соединения 14. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 561,1/563,1; определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 561,1/563,1; ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): $\delta=7,64$ (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 1H), 6,62-6,78 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,38-3,47 (m, 1H), 3,19-3,31 (m, 2H), 2,97-3,07 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 1H), 1,63-1,73 (m, 2H), 1,48 (br dd, $J=12,6, 3,8$ Гц, 2H), 1,17-1,24 (m, 2H), 1,02-1,10 (m, 2H).

Пример 15

3-(4-(3-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0147]

трет-Бутил-3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-

ил)метокси)пирролидин-1-карбоксилат (15c). К раствору трет-бутил-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (15a) (50 мг, 267,04 мкмоль) в THF (10 мл) добавляли 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан (105,88 мг, 400,57 мкмоль), t-BuOK (1 М, 400,57 мкл) при 0°C. Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂ и смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа в атмосфере N₂. Добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-изоксазол (15b) (101,94 мг, 293,75 мкмоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 15,5 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением органического растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл), затем экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 15c. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₂H₂₆Cl₂N₂O₄), необходимые значения масса/заряд 453,1/455,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 453,1/455,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,44-7,39 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 4,34-4,22 (m, 2H), 3,94 (br s, 1H), 3,41-3,31 (m, 1H), 3,31-3,13 (m, 3H), 2,12 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,77 (br s, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,26 (br s, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H).

[0148]

5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пирролидин-3-илокси)метил)изоксазол (15d). К раствору трет-бутил-3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пирролидин-1-карбоксилата (15c) (100 мг, 220,58 мкмоль) в этилацетате (2 мл) добавляли HCl/этилацетат (2 мл, 4 М) при 25°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 15d. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ=7,58-7,48 (m, 3H), 4,44-4,32 (m, 2H), 4,18 (br s, 1H), 3,33-3,15 (m, 4H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 2H), 1,22-1,16 (m, 4H).

[0149]

4-(3-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пирролидин-1-ил)бензонитрил (15f). К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пирролидин-3-илокси)метил)изоксазола (15d) (60 мг, 153,96 мкмоль) и 4-фторбензонитрила (2a) (186,47 мг, 1,54 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли K₂CO₃ (106,39 мг, 769,82 мкмоль) при 25°C. Затем реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂ и перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл), затем экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением 15f. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₄H₂₁Cl₂N₃O₂), необходимые значения масса/заряд 454,1/456,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 454,1/456,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)

$\delta=7,48-7,42$ (m, 2H), 7,31 (dd, $J=1,2$, 7,8 Гц, 1H), 7,25 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 6,40 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,39-4,28 (m, 2H), 4,16-4,12 (m, 1H), 3,37-3,22 (m, 3H), 3,11 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 2,11 (tt, $J=5,1$, 8,5 Гц, 1H), 2,07-1,92 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 2H).

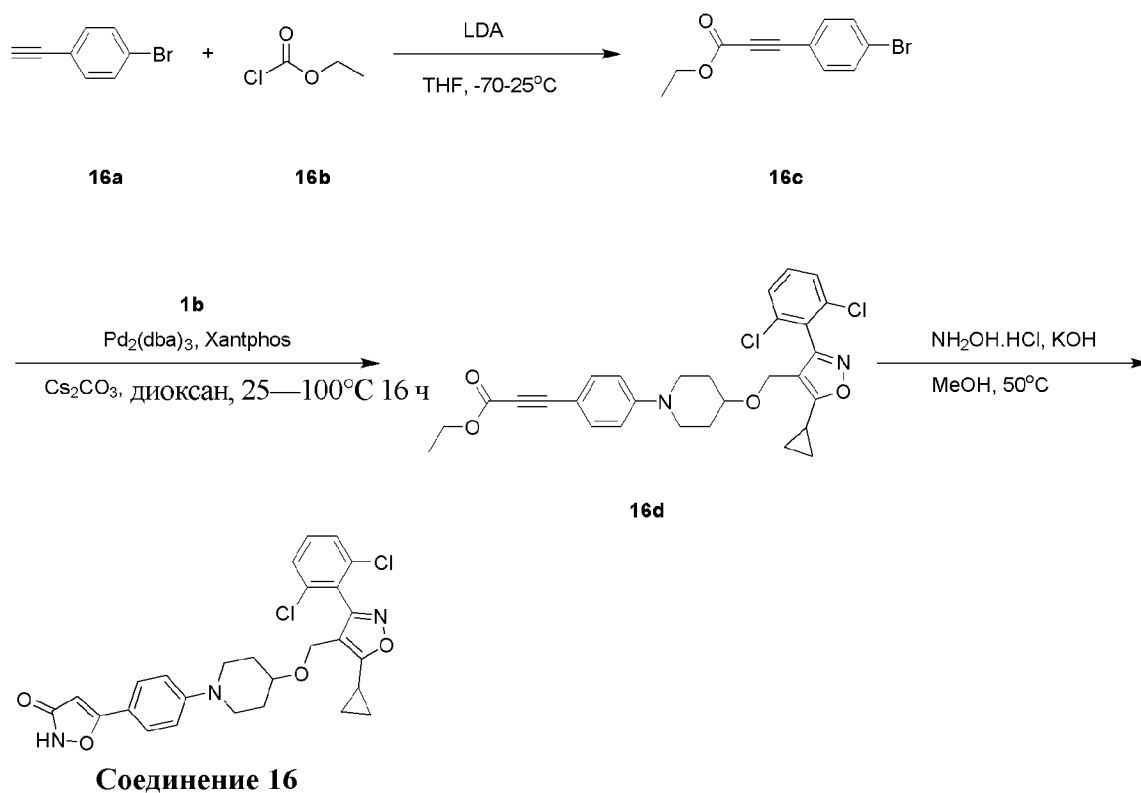
[0150] **(Z)-4-(3-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пирролидин-1-ил)-N'-гидроксibenзимидамид (15g).** К раствору 4-(3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пирролидин-1-ил)-бензонитрила (**15f**) (60 мг, 132,06 мкмоль) в этаноле (6 мл) добавляли гидроксилламин (145,40 мг, 2,20 ммоль, 0,6 мл, 50% в воде) при 25°C. Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 и смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , этилацетат) с получением 15g. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{24}H_{24}Cl_2N_4O_3$), необходимые значения масса/заряд 487,1/489,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 487,1/489,0; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,49$ (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 6,42 (d, 2H), 4,81 (br s, 2H), 4,28-4,38 (m, 2H), 4,13 (br d, 1H), 3,34 (dd, 1H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,07 (br d, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H), 1,95-2,02 (m, 2H), 1,26-1,29 (m, 2H), 1,12 (br dd, 2H).

[0151] **3-(4-(3-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 15).** К смеси (Z)-4-(3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пирролидин-1-ил)-N'-гидроксibenзимидамида (15g) (35 мг, 71,81 мкмоль) в этаноле (3 мл) добавляли диэтилкарбонат (975,00 мг, 8,25 ммоль, 1 мл) и CH_3ONa (77,59 мг, 430,88 мкмоль, 30% в MeOH) при 25°C. Затем реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 и перемешивали при 100°C в течение 24 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл), затем экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20% - 50%, 10 мин.) с получением соединения 15. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{25}H_{22}Cl_2N_4O_4$), необходимые значения масса/заряд 513,1/515,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 513,2/515,2; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,61$ (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,32 (dd, $J=1,2$, 7,9 Гц, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,49 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,34 (q, $J=12,0$ Гц, 2H), 4,15 (br d, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,40-3,25 (m, 3H), 3,14 (br d, $J=10,8$ Гц, 1H), 2,12 (tt, $J=5,0$, 8,4 Гц, 1H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,30-

1,24 (m, 2H), 1,16-1,08 (m, 2H).

Пример 16

5-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)изоксазол-3(2H)-он



[0152] **Этил-3-(4-бромфенил)пропионат (16c).** К раствору 1-бром-4-этинилбензола (16a) (1 г, 5,52 ммоль) в THF (25 мл) по каплям добавляли LDA (2 М, 6,90 мл) при -70°C . После добавления смесь перемешивали при данной температуре в течение 0,5 ч, а затем по каплям добавляли этилкарбонхлоридат (16b) (2,70 г, 24,86 ммоль, 2,37 мл) при -70°C . Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 5,5 часа. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл). Затем к смеси добавляли воду (5 мл) и этилацетат (10 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=от 1:0 до 0:1) с получением 16c. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,56-7,50$ (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 4,31 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,36 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

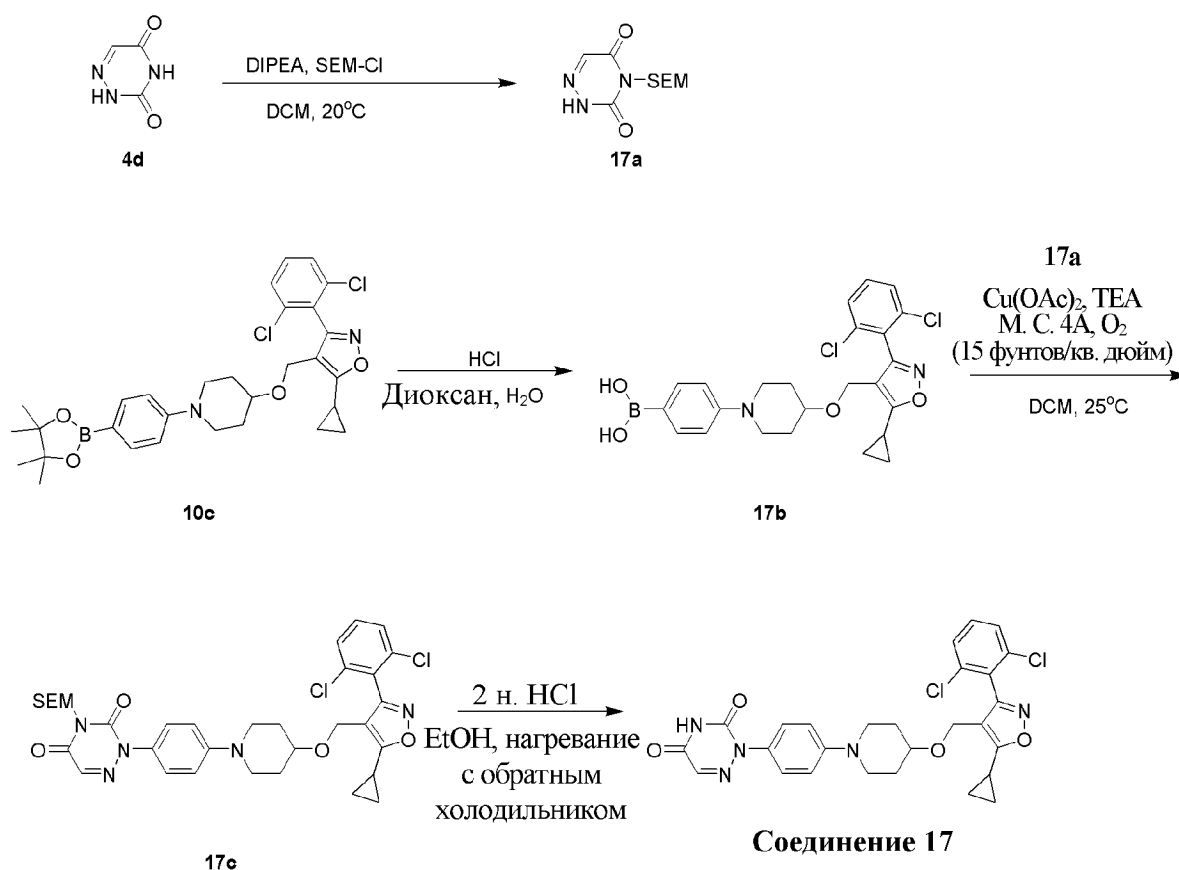
[0153] **Этил-3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)пропионат (16d).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (100 мг, 272,28 мкмоль) и этил-3-(4-бромфенил)пропионата (16c) (137,82 мг, 544,56 мкмоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (266,14 мг, 816,84 мкмоль), Xantphos (31,51 мг, 54,46 мкмоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24,93 мг, 27,23 мкмоль) при 25°C . Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 и смесь перемешивали при 100°C в течение 16

часов в атмосфере N₂. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали дихлорметаном (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл), затем экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 16d. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₉H₂₈Cl₂N₂O₄), необходимые значения масса/заряд 539,2/541,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 539,2/541,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,46 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,77 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,32-4,25 (m, 2H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,38-3,30 (m, 2H), 3,01 (ddd, J=3,5, 8,6, 12,6 Гц, 2H), 2,15 (tt, J=5,0, 8,5 Гц, 1H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,35 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,29-1,26 (m, 2H), 1,15-1,10 (m, 2H).

[0154] **5-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)изоксазол-3(2H)-он (соединение 16).** К смеси этил-3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-фенил)пропиолата (16d) (30 мг, 55,61 мкмоль) в метаноле (5 мл) добавляли гидроксилamina гидрохлорид (38,65 мг, 556,12 мкмоль) и KOH (56,16 мг, 1,00 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл), затем экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 25% - 55%, 10 мин.) с получением соединения **16**. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₅Cl₂N₃O₄), необходимые значения масса/заряд 526,1/528,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 526,1/528,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,59 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,88 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,46 (td, J=3,9, 7,4 Гц, 1H), 3,40-3,32 (m, 2H), 3,00 (ddd, J=3,3, 8,5, 12,4 Гц, 2H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,57 (dtd, J=3,6, 8,2, 12,4 Гц, 2H), 1,31-1,26 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H).

Пример 17

2-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион



[0155] **4-((2-(Триметилсилил)этоксигметил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион (17а).** К раствору 4d (1 г, 8,84 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DIPEA (3,43 г, 26,53 ммоль, 4,62 мл) и SEM-Cl (1,47 г, 8,84 ммоль, 1,57 мл) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в H₂O (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл * 2). Органический слой промывали солевым раствором (10 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 5:1) и препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=20:1) с получением 17а. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M-H]⁻ (C₉H₁₇N₃O₃Si), необходимое значение масса/заряд 242,1, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 242,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=10,11 (br s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,74-3,67 (m, 2H), 1,01-0,95 (m, 2H), 0,04-0,02 (m, 9H).

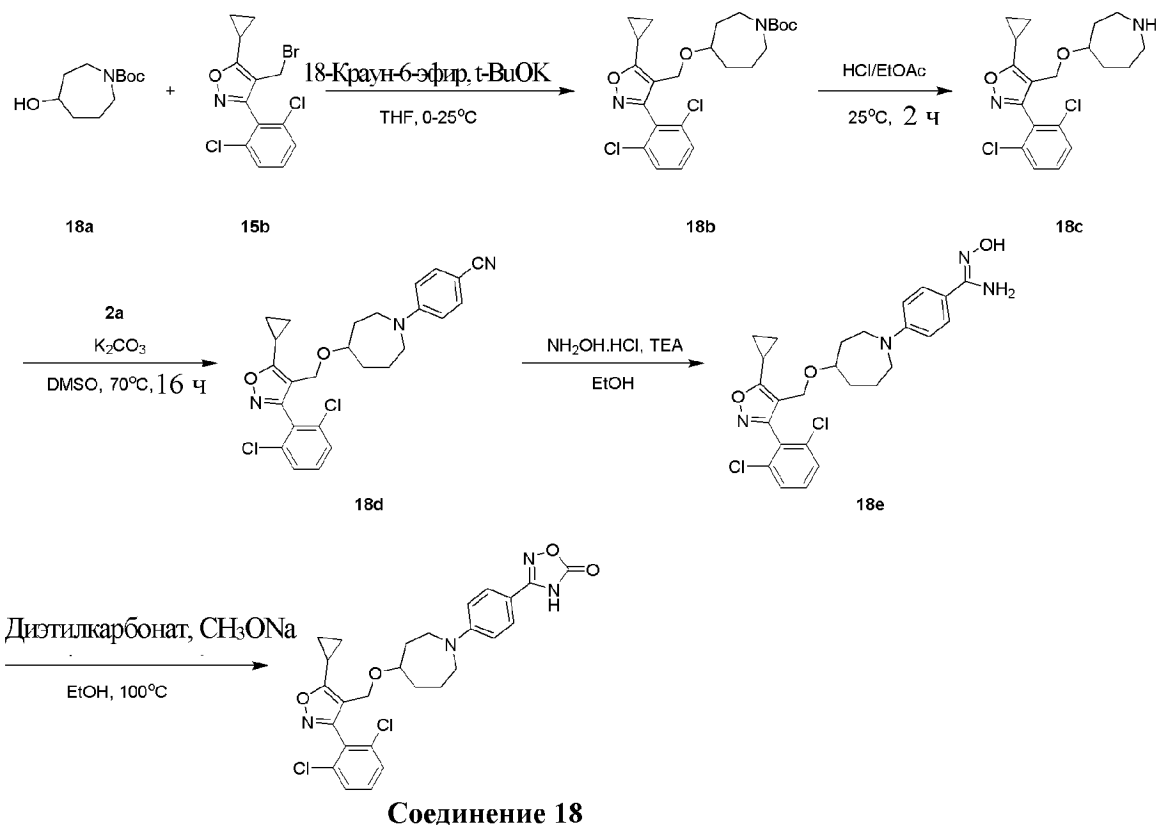
[0156] **(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)бороновая кислота (17b).** К раствору 10с (50 мг, 87,82 мкмоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) и H₂O (1,5 мл) одной порцией добавляли HCl (6 М в H₂O, 892,86 мкл) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с получением 17b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₄H₂₅BCl₂N₂O₄), необходимые значения масса/заряд 486,1/489,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 487,1/489,0.

[0157] **2-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион (17с).** К раствору (4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)бороновой кислоты (17b) (20 мг, 41,05 мкмоль) и 4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона (17a) (19,98 мг, 82,10 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли одной порцией $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (8,95 мг, 49,26 мкмоль, TEA (8,31 мг, 82,10 мкмоль, 11,43 мкл) и М. С. 4А (10 мг). Полученную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью O_2 и перемешивали при 25°C в течение 18 часов в атмосфере O_2 из баллона. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Осадок на фильтре промывали дихлорметаном (10 мл * 2). Объединенный фильтрат промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , дихлорметан:метанол=20:1) с получением 17с. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}$), необходимые значения масса/заряд 684,2/686,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 684,3/686,3; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,55 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 3H), 6,91 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,44 (br s, 1H), 3,30 (br s, 2H), 2,93 (br s, 2H), 2,16 (br d, J=5,4 Гц, 1H), 1,80 (br s, 2H), 1,56 (br s, 2H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H), 1,03-0,95 (m, 2H), 0,02 (s, 9H).

[0158] **2-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион (соединение 17).** К раствору 2-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона (17с) (15 мг, 21,91 мкмоль) в EtOH (0,5 мл) добавляли водный раствор HCl (1,1 мл, 2 н.), затем нагревали до 50°C и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия TFA; колонка: Phenomenex Luna C18 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: 40% - 70%, 8 мин.) и лиофилизировали с получением соединения 17. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 554,1/556,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 554,0/556,0; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,57 (br s, 1H), 7,74-7,55 (m, 3H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,62 (br s, 1H), 3,38-3,31 (m, 2H), 3,23 (br d, J=12,3 Гц, 2H), 2,24-2,03 (m, 3H), 1,77 (br d, J=10,4 Гц, 2H), 1,34-1,27 (m, 2H), 1,23-1,10 (m, 2H).

Пример 18

3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он



[0159] **трет-Бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-карбоксилат (18b).** К раствору трет-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата (18a) (200 мг, 928,99 мкмоль) в THF (3 мл) добавляли 18-КРАУН-6 (368,32 мг, 1,39 ммоль) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂, затем по каплям добавляли раствор t-BuOK (1 М, 1,39 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут. По каплям добавляли раствор 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (15b) (322,39 мг, 928,99 мкмоль) в THF (3 мл) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 18b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₄H₃₀Cl₂N₂O₄), необходимые значения масса/заряд 481,2/483,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 481,1/483,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,39-7,44 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 1H), 4,21-4,33 (m, 2H), 3,28-3,52 (m, 3H), 3,05-3,25 (m, 2H), 2,09-2,18 (m, 1H), 1,53-1,77 (m, 6H), 1,39-1,49 (m, 9H), 1,23-1,29 (m, 2H), 1,09-1,16 (m, 2H).

[0160] **4-((Азепан-4-илокси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (18c).** Раствор трет-бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-карбоксилата (18b) (270 мг, 560,85 мкмоль) в смеси HCl/этилацетат (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов.

Реакционную смесь промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 18с. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$), необходимые значения масса/заряд 381,1/383,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 381,1/382,9; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=9,40$ (br s, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,30-7,41 (m, 1H), 4,19-4,35 (m, 2H), 3,62 (br s, 1H), 2,90-3,26 (m, 4H), 2,03-2,17 (m, 1H), 1,96 (br d, $J=19,85$ Гц, 2H), 1,78 (br d, $J=10,36$ Гц, 4H), 1,23-1,34 (m, 2H), 1,14 (br d, $J=5,73$ Гц, 2H).

[0161]

4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-ил)бензонитрил (18d). К смеси 4-((азепан-4-илокси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (18с) (180 мг, 472,08 мкмоль) и 4-фторбензонитрила (2а) (571,74 мг, 4,72 ммоль) в DMSO (3 мл) одной порцией добавляли K_2CO_3 (260,97 мг, 1,89 ммоль) при 25°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 часов и выливали в этилацетат (10 мл). Смесь промывали водой (10 мл * 2), соевым раствором (10 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением 18d. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$), необходимые значения масса/заряд 482,2/483,9, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 482,1/484,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,46$ -7,38 (m, 4H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,59 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,33-4,22 (m, 2H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,83-1,59 (m, 5H), 1,51-1,42 (m, 1H), 1,31-1,22 (m, 2H), 1,16-1,07 (m, 2H).

[0162]

(Z)-4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-ил)-N'-гидроксибензимидамид (18e). К смеси 4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-ил)бензонитрила (18d) (100 мг, 207,30 мкмоль) в этаноле (2 мл) одной порцией добавляли гидроксиламин (6,85 мг, 207,30 мкмоль, 1 мл) при 20°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 18e. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$), необходимые значения масса/заряд 515,2/517,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 515,2/517,0.

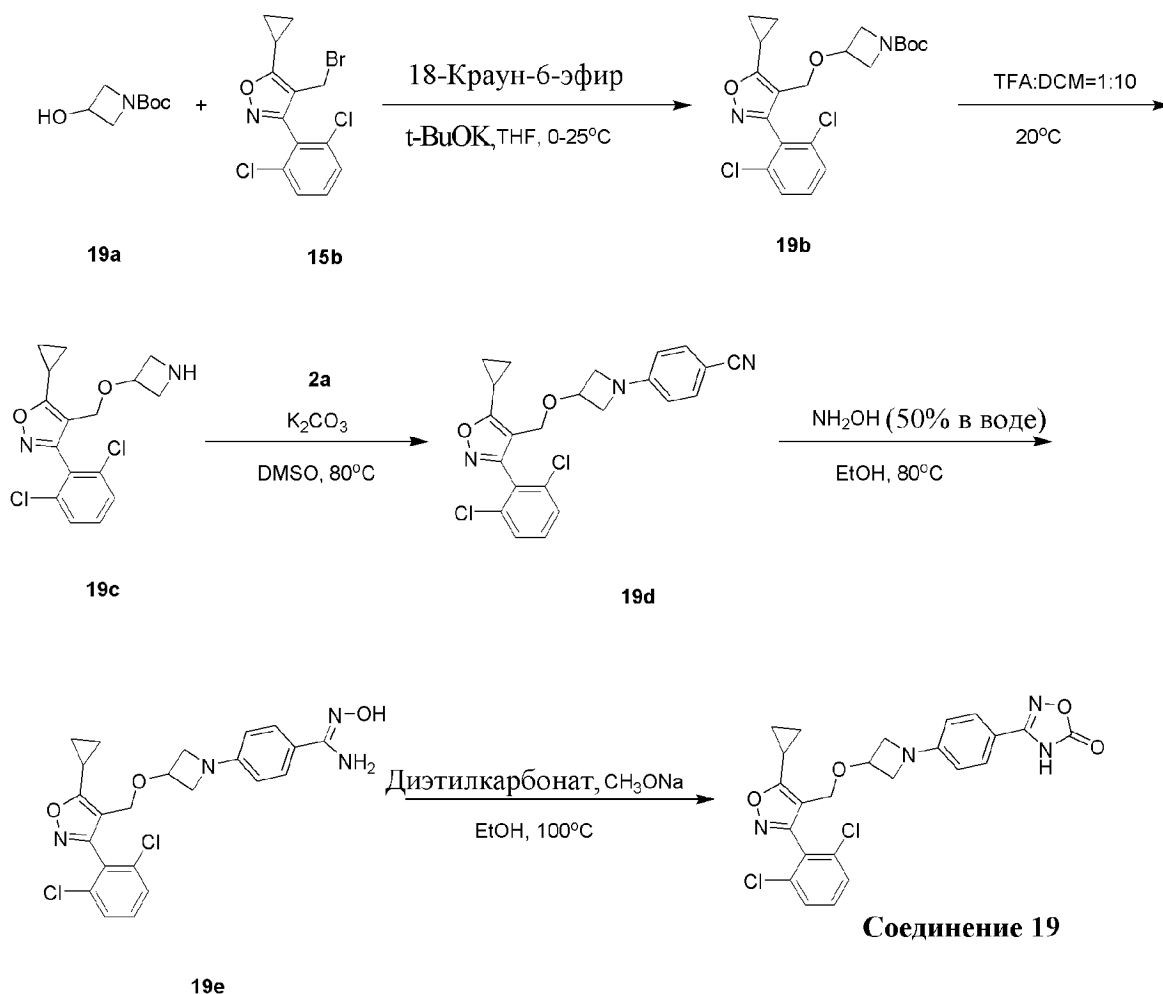
[0163]

3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 18). К смеси (Z)-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-ил)-N'-гидроксибензимидамида (18e) (65 мг, 126,11 мкмоль) и диэтилкарбоната (975,00 мг, 8,25 ммоль, 1 мл) в этаноле (1 мл) одной порцией добавляли CH_3ONa (136,26 мг, 756,65 мкмоль, 30% в метаноле) при 20°C в атмосфере N_2 в герметично закрытой пробирке. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и выливали в воду (15 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC и

лиофилизировали с получением соединения 18. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{27}H_{26}Cl_2N_4O_4$), необходимые значения масса/заряд 541,1/543,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 541,2/543,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,58$ (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1H), 6,70 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,36-4,24 (m, 2H), 3,52-3,41 (m, 2H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,32-3,23 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,86-1,64 (m, 5H), 1,55-1,46 (m, 1H), 1,31-1,25 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 2H).

Пример 19

3-(4-(3-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азетидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0164] **трет-Бутил-3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азетидин-1-карбоксилат (19b).** К раствору трет-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (19a) (50 мг, 288,67 мкмоль) в THF (10 мл) добавляли 18-КРАУН-6 (114,45 мг, 433,00 мкмоль), t-BuOK (1 М, 433,00 мкл) при 0°C. Затем реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 и перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа в атмосфере N_2 . Добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (15b) (110,20 мг, 317,54 мкмоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15,5 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл), затем

экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 19а. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,46-7,41 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,18-4,11 (m, 1H), 3,93 (dd, J=6,6, 9,2 Гц, 2H), 3,62 (dd, J=4,2, 9,4 Гц, 2H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,31-1,26 (m, 2H), 1,18-1,12 (m, 2H).

[0165] **4-((Азетидин-3-илокси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (19с).** К раствору трет-бутил-3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азетидин-1-карбоксилата (19b) (60 мг, 136,57 мкмоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли TFA (924,00 мг, 8,10 ммоль, 600 мкл) при 25°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в атмосфере N₂ с удалением дихлорметана. Затем в смесь добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл) и дихлорметан (5 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 19с. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₁₆H₁₆Cl₂N₂O₂), необходимые значения масса/заряд 339,1/341,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 339,0/341,1.

[0166] **4-(3-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азетидин-1-ил)бензонитрил (19d).** К раствору 4-((азетидин-3-илокси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (19с) (30 мг, 88,44 мкмоль) и 4-фторбензонитрила (2а) (107,11 мг, 884,39 мкмоль) в DMSO (2 мл) добавляли K₂CO₃ (48,89 мг, 353,76 мкмоль) при 25°C. Затем реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂ и перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл), затем экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=2:1) с получением 19d (25 мг, 53,94 мкмоль, выход 60,99%, чистота 95%) в виде бесцветного масла. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₃H₁₉Cl₂N₃O₂), необходимые значения масса/заряд 440,1/442,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 440,0/442,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,44 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,29 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,41-4,35 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,06-4,00 (m, 2H), 3,58 (dd, J=4,3, 8,7 Гц, 2H), 2,13 (tt, J=5,0, 8,4 Гц, 1H), 1,32-1,26 (m, 2H), 1,19-1,13 (m, 2H).

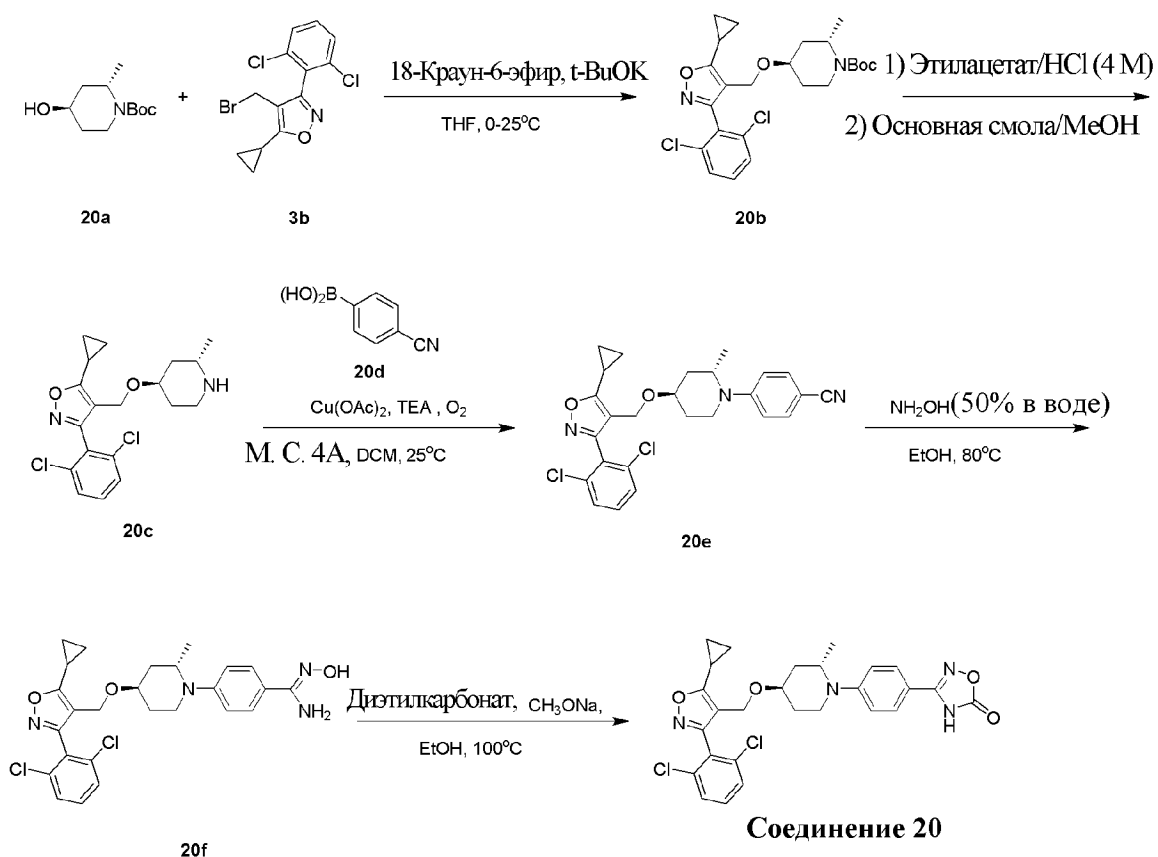
[0167] **(Z)-4-(3-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азетидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамид (19е).** К раствору 4-(3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азетидин-1-ил)-бензонитрила (19d) (25 мг, 56,78 мкмоль) в этаноле (6 мл) добавляли гидроксиламин (145,40 мг, 2,20

ммоль, 0,6 мл, 50% в воде) при 25°C. Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂ и перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением **растворителя**. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл), затем экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, этилацетат) с получением 19е. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₃H₂₂Cl₂N₄O₃), необходимые значения масса/заряд 473,1/475,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 473,0/475,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,47 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,35 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,80 (br s, 2H), 4,41-4,33 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,50 (dd, J=4,5, 8,3 Гц, 2H), 2,14 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,29-1,26 (m, 2H), 1,19-1,13 (m, 2H).

[0168] **3-(4-(3-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азетидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 19).** К смеси (Z)-4-(3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азетидин-1-ил)-N'-гидроксibenзимидамида (**19е**) (25 мг, 52,81 мкмоль) в этаноле (3 мл) добавляли диэтилкарбонат (1,95 г, 16,51 ммоль, 2 мл) и CH₃ONa (57,06 мг, 316,89 мкмоль, 30% в MeOH) при 25°C. Затем реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂ и смесь перемешивали при 100°C в течение 48 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл), затем экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 20% - 50%, 10 мин.) с получением соединения 19. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₄H₂₀Cl₂N₄O₄), необходимые значения масса/заряд 499,1/501,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 499,1/501,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,51 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,33 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,34 (quin, J=5,2 Гц, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,99 (t, J=7,3 Гц, 2H), 3,51 (dd, J=4,2, 8,2 Гц, 2H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,24-1,20 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 2H).

Пример 20

3-(4-((2S,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0169] **(2S,4R)-трет-Бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (20b).** К смеси (2S,4R)-трет-бутил-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (20a) (500 мг, 2,32 ммоль) в THF (10 мл) одной порцией добавляли 18-краун-6 (920,79 мг, 3,48 ммоль) при 25°C в атмосфере N₂, затем по каплям добавляли t-BuOK (1 М, 3,48 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут, затем добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (3b) (805,97 мг, 2,32 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Остаток выливали в воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 10:1) с получением 20b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₄H₃₀Cl₂N₂O₄), необходимые значения масса/заряд 481,2/483,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 481,2/483,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,45-7,39 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 4,47-4,37 (m, 1H), 4,36-4,26 (m, 2H), 3,95 (br d, J=13,5 Гц, 1H), 3,44 (tt, J=4,2, 11,2 Гц, 1H), 2,73 (dt, J=2,5, 13,5 Гц, 1H), 2,14 (tt, J=5,0, 8,4 Гц, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,65 (td, J=2,1, 12,6 Гц, 1H), 1,51-1,41 (m, 9H), 1,30-1,40 (m, 1H) 1,29-1,23 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 3H), 1,03 (d, J=7,1 Гц, 3H).

[0170] **5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((2S,4R)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазол (20c).** К раствору (2S,4R)-трет-бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-

дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (20b) (468 мг, 972,14 мкмоль) в этилацетате (5 мл) добавляли HCl/EtOAc (10 мл, 4 М) при 25°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением этилацетата и с получением остатка. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл), затем одной порцией добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия (201,09 мг, 2,39 ммоль, 93,10 мкл) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 минут и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **20c**. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₁₉H₂₂Cl₂N₂O₂), необходимые значения масса/заряд 381,1/383,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 381,0/382,9.

[0171] **4-((2S,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)бензонитрил (20e)**. К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((2S,4R)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)-изоксазола (20c) (230 мг, 603,21 мкмоль) и (4-цианофенил)бороновой кислоты (20d) (177,27 мг, 1,21 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли Cu(OAc)₂ (131,48 мг, 723,85 мкмоль), М. С. 4А (30 мг), TEA (122,08 мг, 1,21 ммоль, 167,92 мкл) при 25°C. Суспензию несколько раз дегазировали в вакууме и продували с помощью O₂. Смесь перемешивали в атмосфере O₂ из баллона при 25°C в течение 16 часов. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали дихлорметаном (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл), затем экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 20e. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₆H₂₅Cl₂N₃O₂), необходимые значения масса/заряд 482,1/484,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 482,0/484,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,49-7,41 (m, 4H), 7,38-7,33 (m, 1H), 6,78 (d, J=9,2 Гц, 2H), 4,41-4,32 (m, 2H), 4,26 (br t, J=5,2 Гц, 1H), 3,62-3,52 (m, 2H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,93 (br d, J=12,3 Гц, 1H), 1,82 (td, J=2,1, 12,5 Гц, 1H), 1,39-1,29 (m, 2H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,04 (d, J=6,8 Гц, 3H).

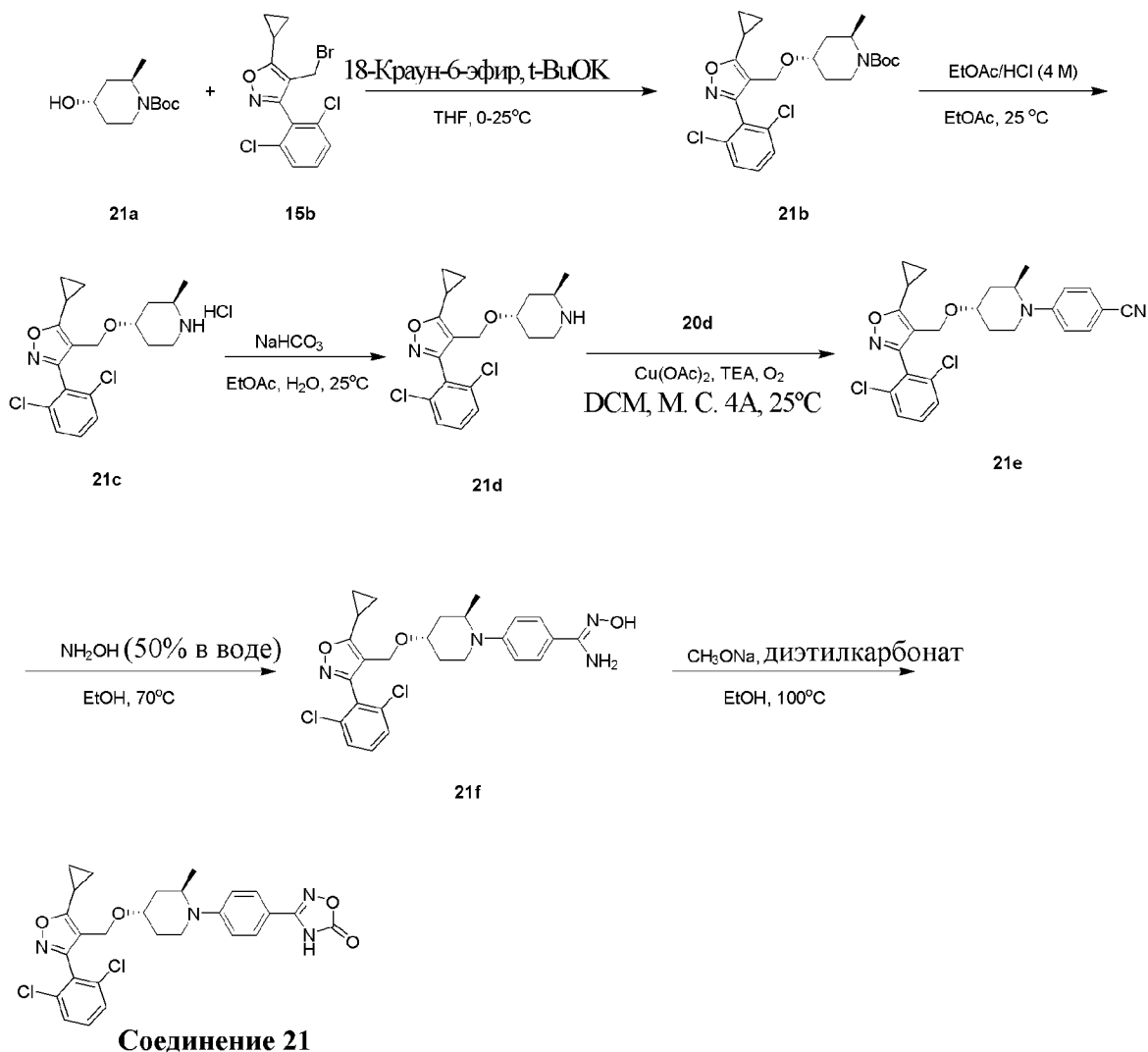
[0172] **(Z)-4-((2S,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамид (20f)**. К раствору 4-((2S,4R)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)бензонитрила (20e) (100 мг, 207,30 мкмоль) в этаноле (6 мл) добавляли гидросиламин (3 мл, 50% в воде) при 25°C, затем реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл), затем экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , дихлорметан:метанол=10:1) с получением 20f. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$), необходимые значения масса/заряд 515,2/517,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 515,1/517,2; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,49 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,84 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,80 (br s, 2H), 4,41-4,31 (m, 2H), 4,15 (br s, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,42 (td, J=4,0, 12,7 Гц, 1H), 2,88 (dt, J=2,8, 12,4 Гц, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,91 (br d, J=11,9 Гц, 1H), 1,79 (br d, J=12,6 Гц, 1H), 1,60 (dt, J=5,1, 11,7 Гц, 1H), 1,44-1,33 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H), 0,96 (d, J=6,8 Гц, 3H).

[0173] **3-(4-((2S,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 20).** К смеси (Z)-4-((2S,4R)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамида (20f) (90 мг, 174,61 мкмоль) в этаноле (3 мл) добавляли диэтилкарбонат (1,95 г, 16,51 ммоль, 2 мл) и CH_3ONa (188,65 мг, 1,05 ммоль, 30% в MeOH) при 25°C. Затем реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 . Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл), затем экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 20% - 50%, 10 мин.) с получением соединения **20**. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 541,1/543,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 541,2/543,2; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,61 (br d, J=8,7 Гц, 2H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 6,88 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 4,42-4,32 (m, 2H), 4,28 (br s, 1H), 3,63-3,53 (m, 2H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,94 (br d, J=12,3 Гц, 1H), 1,83 (br d, J=12,6 Гц, 1H), 1,57 (dt, J=5,4, 11,8 Гц, 1H), 1,42-1,33 (m, 1H), 1,32-1,26 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,04 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 21

3-(4-((2R,4S)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0174] **(2R,4S)-трет-Бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (21b).** К раствору (2R,4S)-трет-бутил-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (21a) (300 мг, 1,39 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 18-краун-6 (552,49 мг, 2,09 ммоль) и t-BuOK (1 М в THF, 2,09 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут, а затем к вышеуказанному раствору добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (15b) (483,58 мг, 1,39 ммоль), смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=от 1:0 до 5:1) с получением 21b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₄H₃₀Cl₂N₂O₄), необходимые значения масса/заряд 481,1/483,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 481,1/483,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,45-7,40 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 4,42 (br s, 1H), 4,37-4,27 (m, 2H), 3,96 (br d, J=13,9 Гц, 1H), 3,45 (tt, J=4,4, 11,2 Гц, 1H), 2,74 (dt, J=2,4, 13,6 Гц, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,80-

1,72 (m, 1H), 1,66 (td, J=2,0, 12,6 Гц, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,36 (dt, J=5,7, 12,0 Гц, 1H), 1,30-1,25 (m, 3H), 1,16-1,09 (m, 2H), 1,04 (d, J=7,1 Гц, 3H).

[0175] **5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((2R,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазола гидрохлорид (21c).** К раствору (2R,4S)-трет-бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (21b) (510 мг, 1,06 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли HCl/этилацетат (10 мл, 4 М) при 25°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением этилацетата и с получением остатка. Остаток растирали с этилацетатом (5 мл) при 25°C в течение 10 минут и смесь фильтровали, осадок на фильтре сушили в вакууме с получением 21c. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2$), необходимые значения масса/заряд 381,1/383,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 381,1/383,1; 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ =7,59-7,55 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 4,44-4,33 (m, 2H), 3,72 (br s, 1H), 3,10 (br dd, J=2,8, 12,7 Гц, 1H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,91 (dt, J=3,1, 13,1 Гц, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H), 1,86 (br d, J=14,3 Гц, 2H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,20 (s, 2H), 1,19-1,15 (m, 5H).

[0176] **5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((2R,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазол (21d).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((2R,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)-изоксазола (21c) (300 мг, 718,12 мкмоль) в этилацетате (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли бикарбонат натрия (603,27 мг, 7,18 ммоль) при 25°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Реакционную смесь сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 21d.

[0177] **4-((2R,4S)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)бензонитрил (21e).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((2R,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)-изоксазола (21d) (273 мг, 715,98 мкмоль) и (4-цианофенил)бороновой кислоты (20d) (210,41 мг, 1,43 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли TEA (144,90 мг, 1,43 ммоль), Cu(OAc)₂ (156,06 мг, 859,18 мкмоль) и М. С. 4А (715,98 мкмоль) при 25°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов в атмосфере O₂ из баллона. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат выливали в H₂O (15 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл * 3). Органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 5:1) с получением 21e. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{25}Cl_2N_3O_2$), необходимые значения масса/заряд 482,1/484,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 482,1/484,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,46 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 6,78 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,41-4,32 (m, 2H), 4,26 (br t, J=5,7 Гц, 1H), 3,62-3,51 (m, 2H), 2,92 (dt, J=3,1, 13,0 Гц, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,82 (td, J=1,9, 12,7 Гц, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,40-1,31 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 2H),

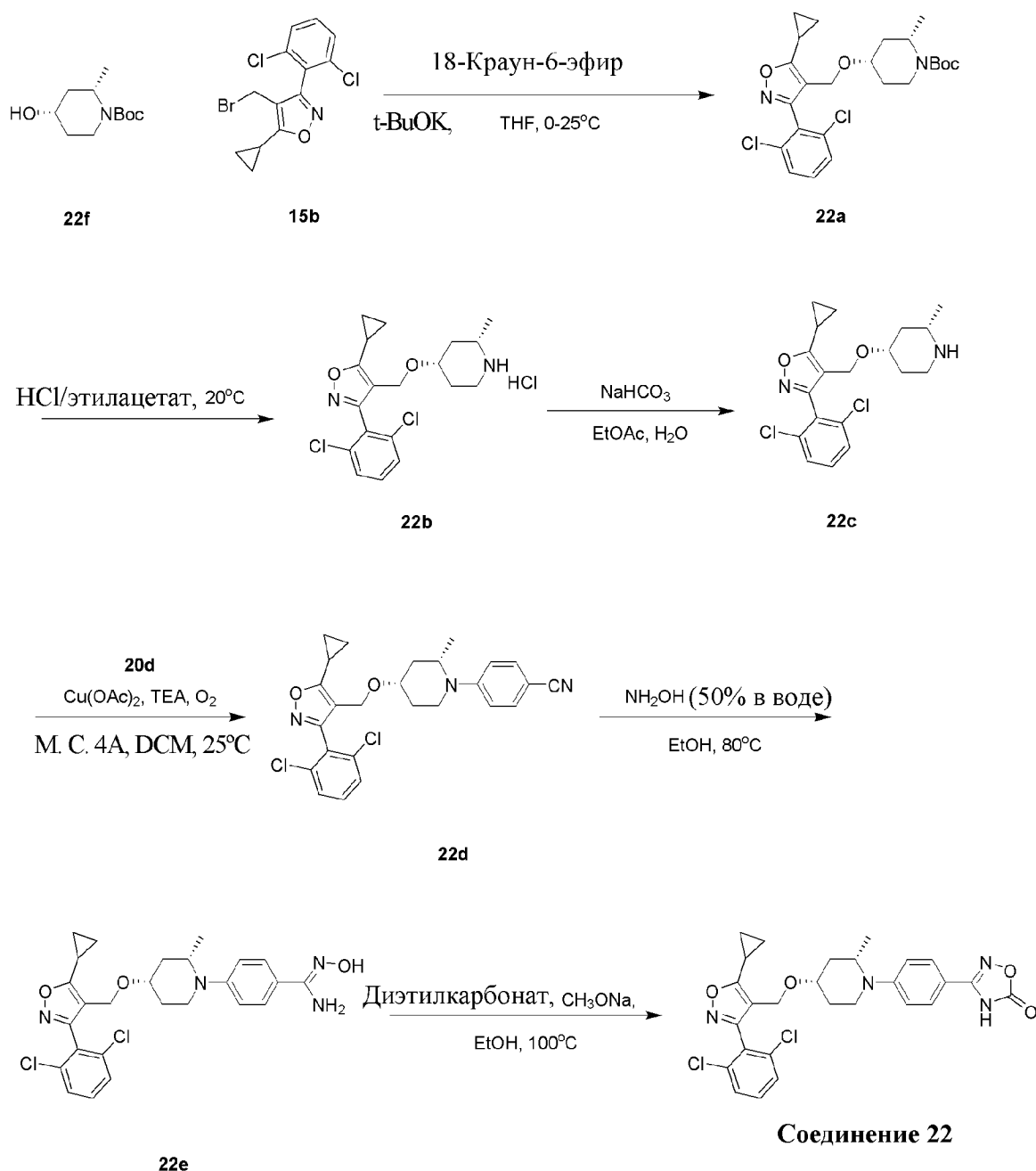
1,17-1,10 (m, 2H), 1,04 (d, J=6,8 Гц, 3H).

[0178] **(Z)-4-((2R,4S)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамид (21f).** К раствору метил-4-((2R,4S)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)бензонитрила (21e) (120 мг, 248,76 мкмоль) в этаноле (5 мл) добавляли гидроксилламин (16,43 мг, 248,76 мкмоль) при 25°C и смесь нагревали до 70°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл * 2). Органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=10:1) с получением 21f. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₃), необходимые значения масса/заряд 515,2/517,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 515,1/517,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,49 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,84 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,81 (br s, 2H), 4,42-4,31 (m, 2H), 4,19-4,14 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,42 (td, J=4,1, 12,7 Гц, 1H), 2,87 (dt, J=2,9, 12,4 Гц, 1H), 2,17 (tt, J=5,1, 8,5 Гц, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,78 (br d, J=11,9 Гц, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,45-1,32 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 2H), 0,96 (d, J=6,8 Гц, 3H).

[0179] **3-(4-((2R,4S)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 21).** К раствору (Z)-4-((2R,4S)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамида (21f) (105 мг, 203,71 мкмоль) в этаноле (2 мл) добавляли CH₃ONa (293,48 мг, 1,63 ммоль, 30% в MeOH) и диэтилкарбонат (1,95 г, 16,51 ммоль, 81,03 экв.) при 25°C, смесь нагревали до 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 35% - 65%, 8 мин.) с получением соединения 21. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₆Cl₂N₄O₄), необходимые значения масса/заряд 541,1/543,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 541,2/543,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,61 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 6,88 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 4,43-4,33 (m, 2H), 4,28 (br s, 1H), 3,64-3,53 (m, 2H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,94 (br d, J=12,1 Гц, 1H), 1,83 (br d, J=13,0 Гц, 1H), 1,58 (dt, J=5,4, 11,8 Гц, 1H), 1,42-1,33 (m, 1H), 1,32-1,26 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,04 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 22

3-(4-((2S,4S)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0180] **(2S,4S)-трет-Бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (22a)**. К раствору (2S,4S)-трет-бутил-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (**22f**) (372,22 мг, 1,73 ммоль) в THF (10 мл) добавляли 18-КРАУН-6 (685,47 мг, 2,59 ммоль) при 20°C, затем по каплям добавляли t-BuOK (1 М в THF, 2,59 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 30 минут. При данной температуре по каплям добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (**15b**) (600 мг, 1,73 ммоль), растворенный в THF (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 17,5 часа при 20°C. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) при 0-10°C и затем экстрагировали этилацетатом (30 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением **22a**. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{24}H_{30}Cl_2N_2O_4$), необходимые значения масса/заряд 481,2/483,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 481,1/483,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,41-7,39$ (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 4,33-4,21 (m, 2H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,69 (td, $J=2,4$, 13,2 Гц, 1H), 3,57 (t, $J=3,2$ Гц, 1H), 2,96 (dt, $J=2,9$, 13,2 Гц, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,61 (t, $J=3,9$ Гц, 2H), 1,52-1,46 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,29-1,26 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 2H), 1,15-1,10 (m, 2H), 1,08 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

[0181] **5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазол (22b)**. Раствор (2S,4S)-трет-бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (**22a**) (0,83 г, 1,72 ммоль) в HCl/EtOAc (4 M, 8,62 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с этилацетатом (10 мл) при 20°C и перемешивали в течение 18 часов, затем фильтровали. Осадок на фильтре сушили в вакууме с получением **22b**. 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) $\delta=7,63-7,43$ (m, 3H), 4,39 (s, 2H), 3,54-3,42 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,15 (ddd, $J=2,9$, 6,4, 12,3 Гц, 1H), 2,91 (dt, $J=2,9$, 13,3 Гц, 1H), 2,28 (td, $J=6,7$, 13,5 Гц, 1H), 2,11-1,98 (m, 2H), 1,43-1,31 (m, 1H), 1,28 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,23-1,10 (m, 5H).

[0182] **5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазол (22c)**. К суспензии 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазола гидрохлорида (**22b**) (590 мг, 1,41 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли NaHCO₃ (1,19 г, 14,12 ммоль, 549,27 мкл) в H₂O (2 мл) при 20°C и смесь перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (20 мл * 2) и объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **22c**. 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) $\delta=7,60-7,43$ (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 3,28-3,16 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 1H), 2,55-2,38 (m, 2H), 2,27 (quin, $J=6,7$ Гц, 1H), 1,83-1,68 (m, 2H), 1,21-1,14 (m, 4H), 1,12-1,06 (m, 1H), 1,03 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,86-0,72 (m, 1H).

[0183] **4-((2S,4S)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)бензонитрил (22d)**. К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)-изоксазола (**22c**) (210 мг, 550,75 мкмоль) и (4-цианофенил)бороновой кислоты (**20d**) (242,78 мг, 1,65 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли Cu(OAc)₂ (120,04 мг, 660,91 мкмоль), M. C. 4A (50 мг), TEA (111,46 мг, 1,10 ммоль, 153,32 мкл) при 25°C. Суспензию несколько раз дегазировали и продували с помощью O₂. Смесь перемешивали в атмосфере O₂ из баллона при 25°C в течение 16 часов. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали дихлорметаном (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 22d. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$), необходимые значения масса/заряд 482,1/484,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 482,1/484,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,48-7,39 (m, 4H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,77 (d, J=8,9 Гц, 2H), 4,37-4,27 (m, 2H), 3,94 (dt, J=3,1, 6,4 Гц, 1H), 3,61 (quin, J=3,7 Гц, 1H), 3,28 (td, J=4,1, 12,8 Гц, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,15 (tt, J=5,1, 8,5 Гц, 1H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 3H), 1,28 (dd, J=2,4, 5,0 Гц, 2H), 1,16-1,11 (m, 2H), 1,09 (d, J=6,8 Гц, 3H).

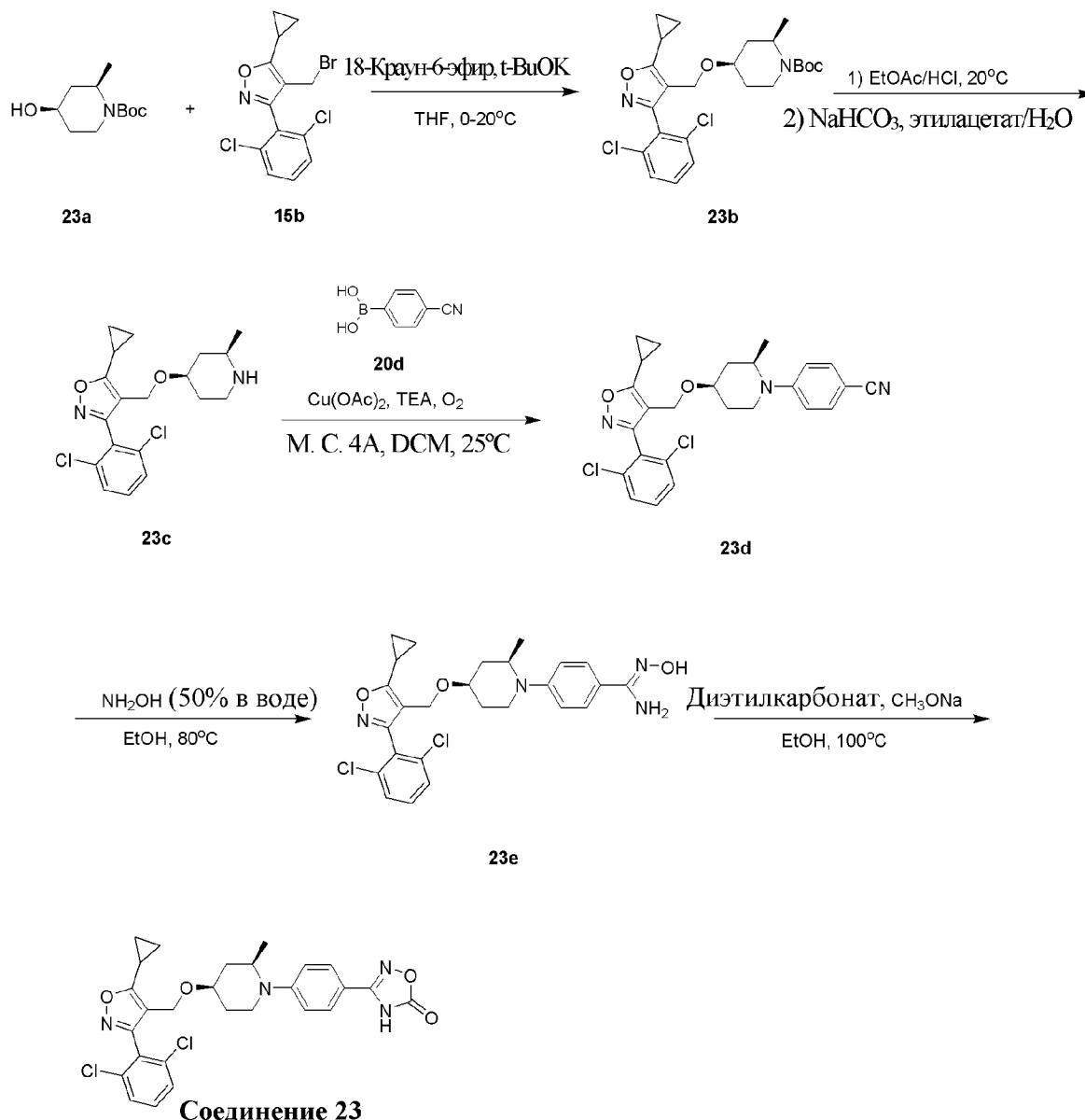
[0184] **(E)-4-((2S,4S)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамид (22e).** К раствору 4-((2S,4S)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)бензонитрила (22d) (60 мг, 124,38 мкмоль) в этаноле (10 мл) добавляли гидроксилмин (3 мл, 50% в воде) при 25°C. Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 и затем нагревали до 80°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , дихлорметан:метанол=10:1) с получением 22e. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$), необходимые значения масса/заряд 515,2/517,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 515,1/517,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,48-7,39 (m, 4H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,77 (d, J=8,9 Гц, 2H), 4,37-4,27 (m, 2H), 3,94 (dt, J=3,1, 6,4 Гц, 1H), 3,61 (quin, J=3,7 Гц, 1H), 3,28 (td, J=4,1, 12,8 Гц, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,15 (tt, J=5,1, 8,5 Гц, 1H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 3H), 1,28 (dd, J=2,4, 5,0 Гц, 2H), 1,16-1,11 (m, 2H), 1,09 (d, J=6,8 Гц, 3H).

[0185] **3-(4-((2S,4S)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 22).** К раствору (E)-4-((2S,4S)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамыда (22e) (50 мг, 97,01 мкмоль) в этаноле (5 мл) добавляли диэтилкарбонат (3,90 г, 33,01 ммоль, 4 мл) и CH_3ONa (174,69 мг, 970,06 мкмоль, 30% в MeOH) при 25°C в герметично закрытой пробирке. Затем реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20% - 50%,

10 мин.) с получением соединения 22. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{27}H_{26}Cl_2N_4O_4$), необходимые значения масса/заряд 541,1/543,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 541,2/543,2; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,60$ (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 6,87 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 4,38-4,29 (m, 2H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,62 (br t, $J=3,8$ Гц, 1H), 3,27 (td, $J=4,2, 12,7$ Гц, 1H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,16 (tt, $J=5,1, 8,5$ Гц, 1H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 3H), 1,31-1,25 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,08 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 23

3-(4-((2R,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0186] (2R,4R)-трет-Бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (**23b**). К раствору (2R,4R)-трет-бутил-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (**23a**) (0,2 г, 928,99 мкмоль) в THF (3 мл) добавляли 18-КРАУН-6 (368,32 мг, 1,39 ммоль) и t-BuOK (1 М в THF, 1,39 мл) при 25°C.

Смесь перемешивали в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (15b) (354,63 мг, 1,02 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов, затем выливали в воду (5 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 23b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₄H₃₀Cl₂N₂O₄), необходимые значения масса/заряд 481,2/483,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 481,0/483,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,38-7,43 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 1H), 4,21-4,33 (m, 2H), 4,12-4,20 (m, 1H), 3,69 (dt, J=13,3, 2,3 Гц, 1H), 3,54-3,59 (m, 1H), 2,95 (td, J=13,2, 2,9 Гц, 1H), 2,04-2,10 (m, 1H), 1,55-1,64 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,23-1,29 (m, 2H), 1,10-1,15 (m, 2H), 1,08 (d, J=7,0 Гц, 3H).

[0187] **5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((2R,4R)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазол (23c).** Раствор (2R,4R)-трет-бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (23b) (0,4 г, 830,89 мкмоль) в HCl/EtOAc (5 мл, 4 M) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток разбавляли этилацетатом (10 мл) и раствором бикарбоната натрия (5 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Смесь разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (5 мл * 2), объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали с получением 23c; для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₁₉H₂₂Cl₂N₂O₂), необходимые значения масса/заряд 381,1/383,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 381,0/383,0.

[0188] **4-((2R,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)бензонитрил (23d).** К смеси 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((2R,4R)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)-изоксазола (23c) (130 мг, 340,94 мкмоль) и (4-цианофенил)бороновой кислоты (20d) (150,29 мг, 1,02 ммоль) в дихлорметане (10 мл) одной порцией добавляли Cu(OAc)₂ (74,31 мг, 409,13 мкмоль) и TEA (69,00 мг, 681,89 мкмоль, 94,91 мкл) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат промывали водой (10 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 23d. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₆H₂₅Cl₂N₃O₂), необходимые значения масса/заряд 482,1/484,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 482,2/484,2.

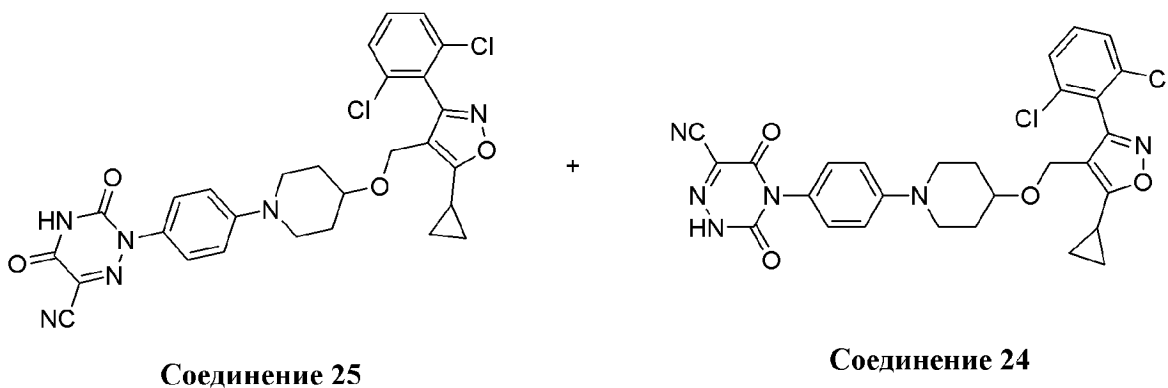
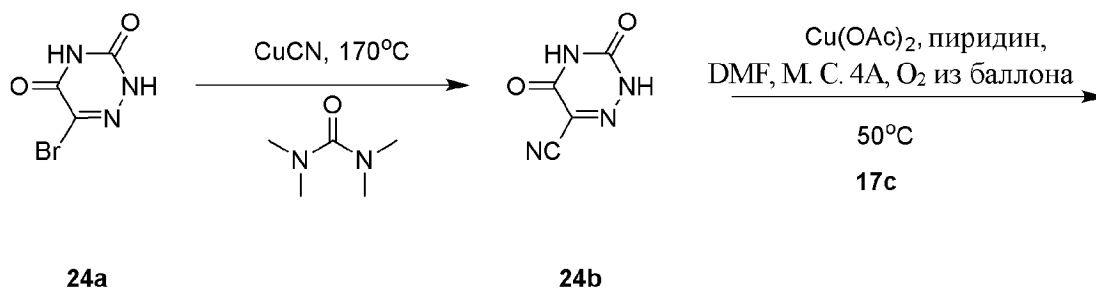
[0189] **(Z)-4-((2R,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамид (23e).** К смеси 4-((2R,4R)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)бензонитрила (23d) (45 мг, 93,28 мкмоль) в этаноле (3 мл) одной

порцией добавляли гидроксилламин (3,08 мг, 93,28 мкмоль, 1 мл, 50% в воде) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 23е. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₃), необходимые значения масса/заряд 515,2/517,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 515,0/517,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,50 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,91 (d, J=8,7 Гц, 2H), 4,80 (br s, 2H), 4,39-4,26 (m, 2H), 3,58-3,46 (m, 2H), 3,13-3,05 (m, 1H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,79-1,61 (m, 1H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,28 (dd, J=2,3, 5,0 Гц, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H), 0,98 (d, J=6,5 Гц, 3H).

[0190] **3-(4-((2R,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 23).** К смеси (Z)-4-((2R,4R)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)-N'-гидроксibenзимидамида (23е) (30 мг, 58,20 мкмоль) и диэтилкарбоната (975,00 мг, 8,25 ммоль, 1 мл) в этаноле (2 мл) одной порцией добавляли CH₃ONa (62,89 мг, 349,22 мкмоль, 30% в MeOH) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Остаток выливали в воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением соединения 23. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₈Cl₂N₄O₄), необходимые значения масса/заряд 541,1/543,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 541,2/543,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,53 (br d, J=8,3 Гц, 2H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 6,75 (br d, J=7,7 Гц, 2H), 4,37-4,25 (m, 2H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,56 (br s, 1H), 3,19-2,98 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,77-1,73 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 3H), 1,31-1,23 (m, 2H), 1,15-1,08 (m, 2H), 0,99 (br d, J=6,2 Гц, 3H).

Пример 24. 2-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил

Пример 25. 4-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил



[0191] **3,5-Диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (24b).** К раствору 6-бром-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона (24a) (1 г, 5,21 ммоль) в 1,1,3,3-тетраметилмочевине (6 мл) добавляли CuCN (933,09 мг, 10,42 ммоль, 2,28 мл) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов и выливали в воду (20 мл). Добавляли этилацетат (20 мл), суспензию фильтровали и фильтрат разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 24b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M-H]⁻ (C₄H₂N₄O₂), необходимое значение масса/заряд 137,0, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 137,0.

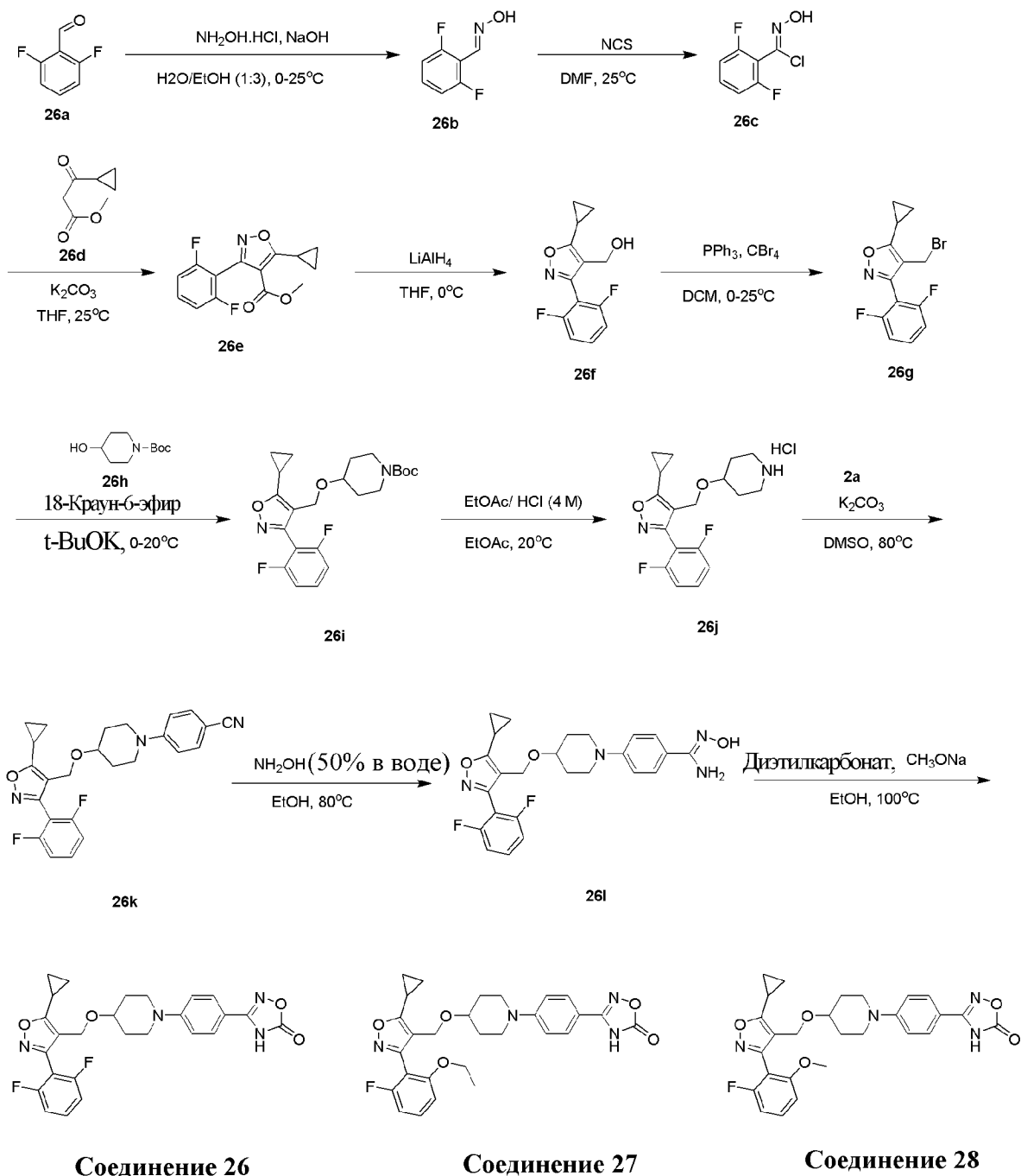
[0192] **2-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (соединение 24) и 4-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (соединение 25).** К смеси 3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (24b) (11,34 мг, 82,10 мкмоль) и 4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)бороновой кислоты (17c) (20 мг, 41,05 мкмоль) в DMF (1 мл) добавляли Cu(OAc)₂ (7,46 мг, 41,05 мкмоль), пиридин (6,49 мг, 82,10 мкмоль, 6,63 мкл) и М. С. 4А (20 мг) при 20°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов в атмосфере O₂ из баллона. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл * 2), сушили с помощью

безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC и препаративной HPLC (условия TFA) с получением соединения 25: для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 579,1/581,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 579,2/581,2; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,41-7,36$ (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,07 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,93 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,45 (tt, $J=3,6, 7,5$ Гц, 1H), 3,35-3,28 (m, 2H), 2,97 (ddd, $J=3,4, 8,7, 12,4$ Гц, 2H), 2,16 (tt, $J=5,1, 8,4$ Гц, 1H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,57 (ddd, $J=3,7, 8,3, 12,4$ Гц, 2H), 1,31-1,26 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H); и соединения 24: для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 579,1/581,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 579,2/581,2; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,41-7,37$ (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 3H), 6,88 (br d, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,45 (td, $J=3,8, 7,5$ Гц, 1H), 3,31 (br d, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,96 (br t, $J=9,0$ Гц, 2H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H).

Пример 26. 3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

Пример 27. 3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-этокси-6-фторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

Пример 28. 3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-фтор-6-метоксифенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0193] **(Е)-2,6-Дифторбензальдегидоксим (26b).** Раствор гидроксиламина гидрохлорида (733,53 мг, 10,56 ммоль) и NaOH (422,20 мг, 10,56 ммоль) в H₂O (3 мл) добавляли к смеси 2,6-дифторбензальдегида (26a) (1 г, 7,04 ммоль) в этаноле (10 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 26b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₇H₅F₂NO), необходимое значение масса/заряд 158,0, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 158,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,75 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 1H), 6,98 (t, J=8,6 Гц, 2H).

[0194] **(Z)-2,6-Дифтор-N-гидроксibenзимидаилхлорид (26c).** К раствору (E)-2,6-дифторбензальдегидоксима (26b) (800 мг, 5,09 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли NCS (747,91 мг, 5,60 ммоль) при 25°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. С помощью TLC показали, что исходный материал был полностью израсходован, и обнаружили одно новое пятно. Реакционную смесь 26c (975 мг, неочищенную) применяли непосредственно на следующей стадии.

[0195] **Метил-5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-карбоксилат (26e).** К раствору метил-3-циклопропил-3-оксoproпаноата (26d) (795,87 мг, 5,60 ммоль) в THF (20 мл) добавляли K₂CO₃ (773,77 мг, 5,60 ммоль). По каплям добавляли (Z)-2,6-дифтор-N-гидроксibenзимидаилхлорид (26c) (975 мг, 5,09 ммоль) в DMF (8 мл) при 25°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в H₂O (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 20:1) с получением 26e. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₁₄H₁₁F₂NO₃), необходимое значение масса/заряд 280,0, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 280,0; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ=7,55 (tt, J=6,5, 8,5 Гц, 1H), 7,14-7,06 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,96-2,87 (m, 1H), 1,31 (s, 2H), 1,31-1,29 (m, 2H).

[0196] **(5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метанол (26f).** Суспензию LiAlH₄ (289,51 мг, 7,63 ммоль) в THF (10 мл) охлаждали до 0°C, а затем по каплям добавляли раствор метил-5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-карбоксилата (26e) (710 мг, 2,54 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили добавлением этилацетата (10 мл) с последующим добавлением воды (5 мл) и затем сушили над Na₂SO₄. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 5:1) с получением 26f. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,50-7,40 (m, 1H), 7,05 (t, J=7,9 Гц, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,25-2,16 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 2H).

[0197] **4-(Бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол (26g).** К раствору (5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метанола (26f) (518 мг, 2,06 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли CBr₄ (1,03 г, 3,09 ммоль) при 25°C, смесь охлаждали на ледяной бане (приблизительно 0-5°C), а затем добавляли PPh₃ (1,08 г, 4,12 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл * 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 10:1) с получением 26g. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,54-7,42 (m, 1H), 7,06 (br

t, J=7,9 Гц, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,32-1,25 (m, 2H), 1,24-1,15 (m, 2H).

[0198] **трет-Бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-карбоксилат (26i).** К раствору трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (26h) (333,17 мг, 1,66 ммоль) в THF (10 мл) добавляли 18-КРАУН-6 (656,32 мг, 2,48 ммоль) и t-BuOK (1 М раствор в THF, 2,48 мл) при 0°C, после перемешивания при 0°C в течение 30 минут добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол (26g) (520 мг, 1,66 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов, выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 10:1) с получением 26i. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₃H₂₈F₂N₂O₄), необходимое значение масса/заряд 435,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 435,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,43 (tt, J=6,4, 8,5 Гц, 1H), 7,06-6,98 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,63-3,52 (m, 2H), 3,37 (tt, J=3,7, 7,9 Гц, 1H), 3,01 (ddd, J=3,5, 9,1, 13,2 Гц, 2H), 2,14 (tt, J=5,1, 8,5 Гц, 1H), 1,69-1,58 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,36 (dtd, J=3,9, 8,5, 12,8 Гц, 2H), 1,26-1,22 (m, 2H), 1,14-1,08 (m, 2H).

[0199] **5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазол (26j).** К раствору трет-бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-карбоксилата (26i) (560 мг, 1,29 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли HCl/этилацетат (4 М, 10 мл) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 26j. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₁₈H₂₀F₂N₂O₂), необходимое значение масса/заряд 335,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 335,1.

[0200] **4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензонитрил (26k).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола (26j) (150 мг, 404,51 мкмоль, HCl) в DMSO (5 мл) добавляли K₂CO₃ (279,53 мг, 2,02 ммоль) и 4-фторбензонитрил 2a (293,94 мг, 2,43 ммоль) при 25°C и смесь нагревали до 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=2:1) с получением 26k. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₅H₂₃F₂N₃O₂), необходимое значение масса/заряд 436,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 436,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,46 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,80 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 2H), 3,11-3,02 (m, 2H), 2,14 (tt,

$J=5,2, 8,4$ Гц, 1H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,15-1,08 (m, 2H).

[0201] **(Z)-4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксibenзимидамид (26l).** К раствору 4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-бензонитрила (26K) (140 мг, 321,50 мкмоль) в этаноле (1,5 мл) добавляли гидроксиламин (21,24 мг, 321,50 мкмоль, 50% в воде) при 25°C и смесь нагревали до 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=10:1) с получением 26l. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ (C₂₅H₂₆F₂N₄O₃), необходимое значение масса/заряд 469,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 469,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,49$ (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,86 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,81 (br s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,46-3,34 (m, 3H), 2,92 (ddd, $J=3,2, 9,1, 12,4$ Гц, 2H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,28-1,22 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 2H).

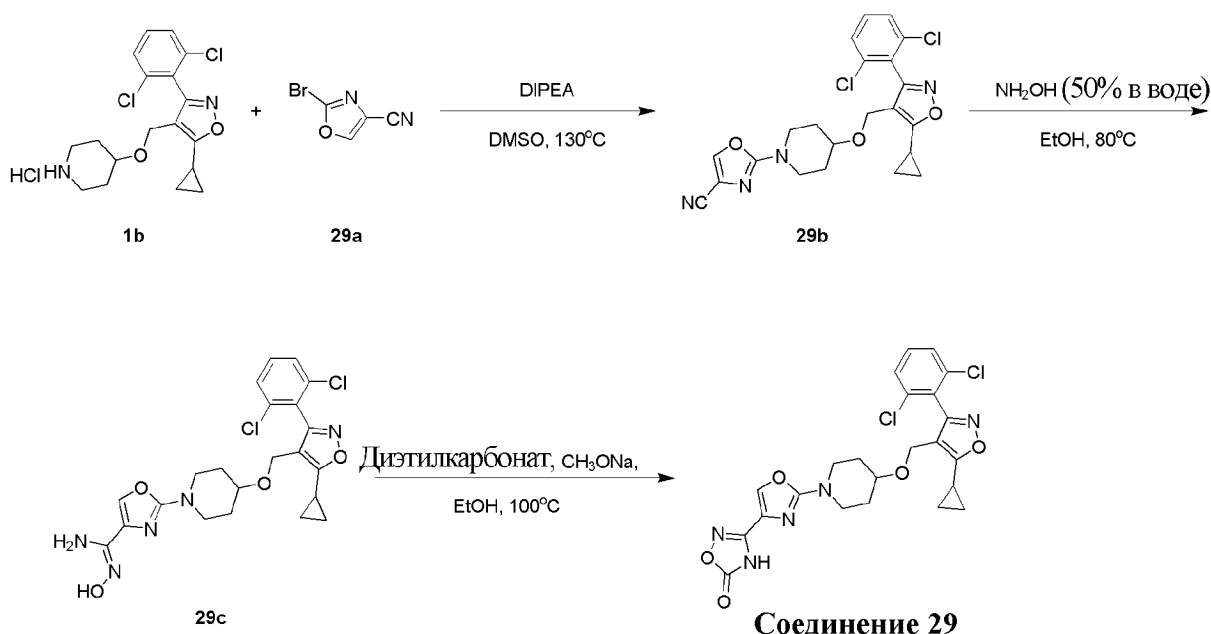
[0202] **3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 26).** К раствору (Z)-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксibenзимида (26l) (55 мг, 117,40 мкмоль) в этаноле (5 мл) добавляли диэтилкарбонат (1,95 г, 16,51 ммоль) и CH₃ONa (105,70 мг, 586,99 мкмоль, 30% в MeOH) при 20°C в герметично закрытой пробирке. Смесь нагревали до 100°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=10:1) с получением соединения 26: для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ (C₂₆H₂₄F₂N₄O₄), необходимое значение масса/заряд 495,1, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 541,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=10,91$ (br s, 1H), 7,53 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,41-7,29 (m, 1H), 6,94 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 6,82 (br d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,46-3,31 (m, 3H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,73 (br dd, $J=3,7, 12,6$ Гц, 2H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,18 (br d, $J=5,0$ Гц, 2H), 1,10-1,00 (m, 2H).

[0203] **3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-этокси-6-фторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 27) и 3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2-фтор-6-метоксифенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 28).** К раствору (Z)-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксibenзимида (26l) (80 мг, 170,76 мкмоль) в этаноле (2 мл) добавляли диэтилкарбонат (1,95 г, 16,51 ммоль) и CH₃ONa (246,00 мг, 1,37 ммоль, 30% в MeOH) при

20°C в герметично закрытой пробирке и смесь нагревали до 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 25% - 40%, 8 мин.) с получением соединения 27: для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₈H₂₉FN₄O₅), необходимое значение масса/заряд 521,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 521,3; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,59 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 7,34 (q, J=7,4 Гц, 1H), 6,89 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 6,82-6,72 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,05 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,44 (br s, 3H), 3,03 (br t, J=9,4 Гц, 2H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,74 (br s, 2H), 1,54 (br s, 2H), 1,32 (br t, J=6,7 Гц, 3H), 1,26 (br s, 2H), 1,10 (br d, J=8,2 Гц, 2H); и соединения 28: для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₇FN₄O₅), необходимое значение масса/заряд 507,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 507,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,59 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,41-7,33 (m, 1H), 6,89 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,83-6,75 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,50-3,39 (m, 3H), 3,09-3,00 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,57 (td, J=3,8, 8,0 Гц, 2H), 1,26 (dd, J=2,2, 4,9 Гц, 2H), 1,14-1,07 (m, 2H).

Пример 29

3-(2-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)оксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0204]

2-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)оксазол-4-карбонитрил (29b). К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (150 мг, 371,54 мкмоль) в DMSO (4 мл) добавляли DIPEA (144,05 мг, 1,11 ммоль, 194,14 мкл) и

2-бромоксазол-4-карбонитрил (29a) (64,26 мг, 371,54 мкмоль), затем нагревали до 130°C и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2), органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл * 5), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением 29b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₂H₂₀Cl₂N₄O₃), необходимые значения масса/заряд 459,1/461,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 459,0, 461,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,66 (s, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,59-3,40 (m, 3H), 3,35-3,20 (m, 2H), 2,22-2,06 (m, 1H), 1,79-1,63 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,20-1,08 (m, 2H).

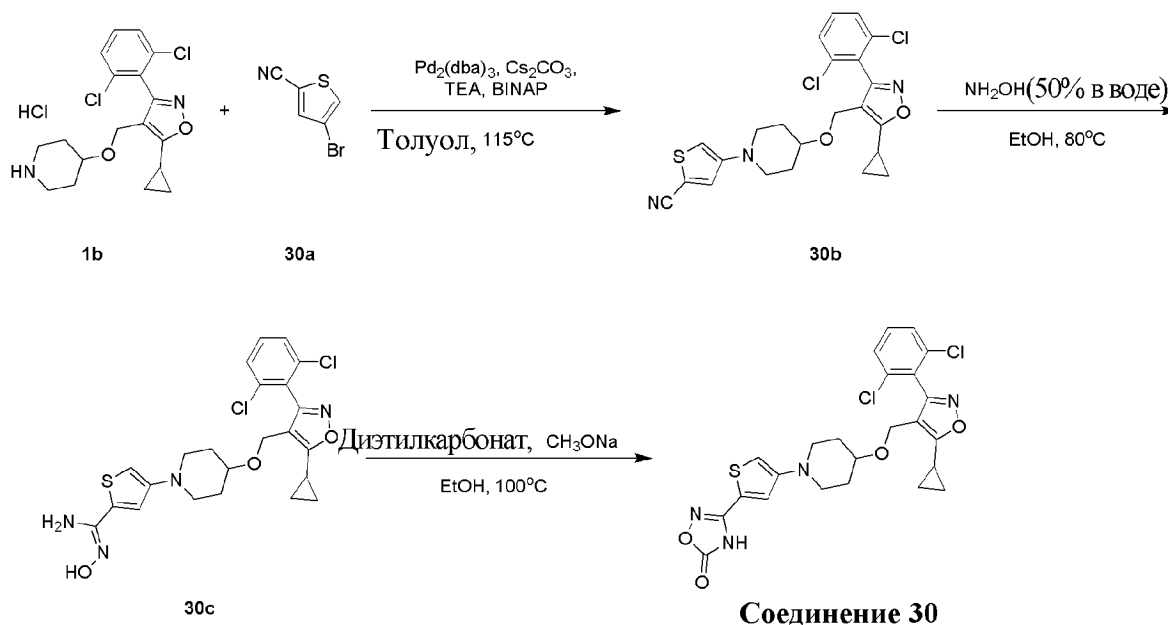
[0205] **(Z)-2-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксиоксазол-4-карбоксимидамид (29c).** К раствору 2-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)оксазол-4-карбонитрила (29b) (100 мг, 217,71 мкмоль) в этаноле (2 мл) добавляли гидроксилламин (2 мл, 50% в воде) и перемешивали в течение 18 часов при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой (8 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=10:1) с получением **29c**. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₂H₂₃Cl₂N₅O₄), необходимые значения масса/заряд 492,1/494,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 492,1/494,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,48 (s, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 1H), 5,08 (br s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,61-3,49 (m, 2H), 3,46 (td, J=3,8, 7,1 Гц, 1H), 3,22 (ddd, J=3,7, 8,2, 12,6 Гц, 2H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,34-1,23 (m, 2H), 1,19-1,06 (m, 2H).

[0206] **3-(2-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)оксазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 29).** К раствору (Z)-2-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксиоксазол-4-карбоксимидамида (**29c**) (50 мг, 101,55 мкмоль) в этаноле (1 мл) добавляли диэтилкарбонат (719,79 мг, 6,09 ммоль, 738,25 мкл) и NaOMe (109,73 мг, 609,32 мкмоль, 30% в MeOH) в герметично закрытой пробирке, нагревали до 100°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь сушили в вакууме с удалением этанола и разбавляли водой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2) и объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 23% - 53%, 8 мин.) с получением соединения 29. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₃H₂₁Cl₂N₅O₅), необходимые значения масса/заряд 518,1/520,1, определенные с

помощью LCMS значения масса/заряд 518,1/520,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,77$ (s, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,59-3,45 (m, 3H), 3,33-3,24 (m, 2H), 2,19-2,08 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,60-1,46 (m, 2H), 1,33-1,24 (m, 2H), 1,19-1,09 (m, 2H).

Пример 30

3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиофен-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0207]

4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиофен-2-карбонитрил (30b). К смеси 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (200 мг, 495,38 мкмоль) и 4-бромтиофен-2-карбонитрила (30a) (102,47 мг, 544,92 мкмоль) в толуоле (5 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45,36 мг, 49,54 мкмоль), BINAP (370,15 мг, 594,46 мкмоль), Cs_2CO_3 (807,02 мг, 2,48 ммоль) и TEA (100,25 мг, 990,76 мкмоль, 137,90 мкл) в атмосфере N_2 . Смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 и нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и добавляли 500 мг силикагеля, функционализированного 3-меркаптопропилом, суспензию перемешивали в течение 1 часа при 45°C и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=от 20:1 до 10:1) с получением 30b. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,41$ -7,35 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,26 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,33 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,41 (td, $J=3,7, 7,5$ Гц, 1H), 3,15-3,04 (m, 2H), 2,88-2,74 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H), 1,31-1,26 (m, 2H), 1,16-1,07 (m, 2H).

[0208] **(Z)-4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидрокситиофен-2-карбоксимидамид (30с).** К раствору 4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиофен-2-карбонитрила (30b) (25 мг, 52,70 мкмоль) в этаноле (0,5 мл) добавляли гидроксилламин (0,2 мл, 50% в воде). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь высушивали в вакууме, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=10:1) с получением 30с. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₃H₂₄Cl₂N₄O₃S), необходимые значения масса/заряд 507,1/509,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 507,1/508,9.

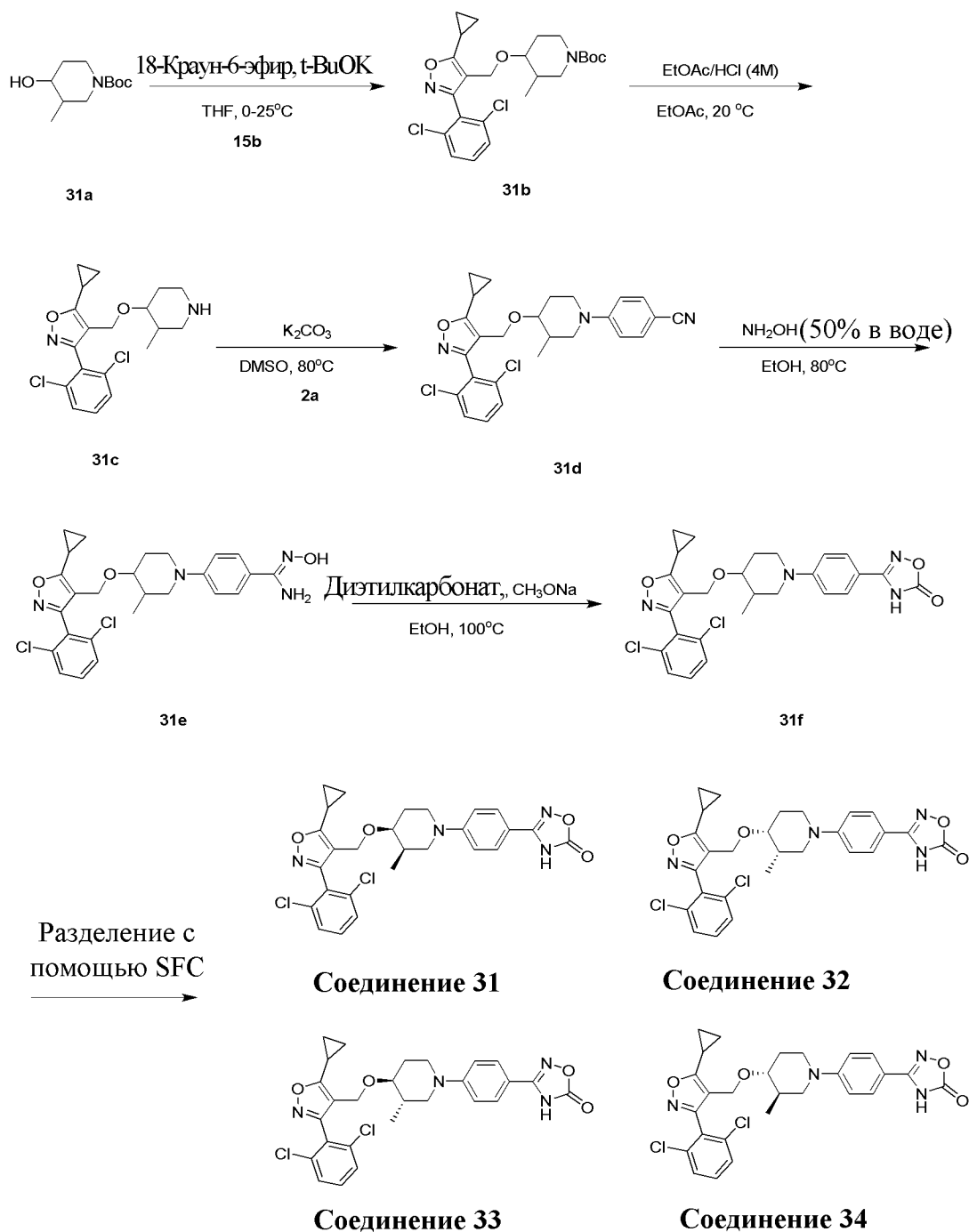
[0209] **3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиофен-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 30).** К раствору (Z)-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидрокситиофен-2-карбоксимидамида (30с) (20 мг, 39,41 мкмоль) в этаноле (0,5 мл) добавляли диэтилкарбонат (279,36 мг, 2,36 ммоль, 286,52 мкл) и NaOMe (35,49 мг, 197,07 мкмоль, 30% в MeOH) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь нагревали до 100°C, перемешивали в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия TFA; колонка: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: 35% - 65%, 10 мин.) с получением соединения 30. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₄H₂₂Cl₂N₄O₄S), необходимые значения масса/заряд 533,1/535,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 533,1/535,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,49-7,34 (m, 3H), 7,33-7,27 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,45 (br s, 1H), 3,16 (br t, J=7,7 Гц, 2H), 2,90 (br t, J=7,9 Гц, 2H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,84 (br s, 2H), 1,64 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 1,32-1,22 (m, 2H), 1,18-1,09 (m, 2H).

Пример 31. 3-(4-((3R,4S)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-метилпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

Пример 32. 3-(4-((3S,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-метилпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

Пример 33. 3-(4-((3S,4S)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-метилпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

Пример 34. 3-(4-((3R,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-метилпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0210] **трет-Бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (31b).** К раствору трет-бутил-4-гидрокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (31a) (600 мг, 2,79 ммоль) в THF (10 мл) добавляли 18-КРАУН-6 (1,10 г, 4,18 ммоль) и *t*-BuOK (1 М раствор в THF, 4,18 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут, затем по каплям добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (15b) (1,02 мг, 2,93 ммоль) в THF (10 мл) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, выливали в H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали

посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 3:1) с получением 31b; для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$), необходимое значение масса/заряд 481,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 481,2.

[0211] **5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((3-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазол (31b).** К раствору трет-бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (31b) (1,34 г, 2,78 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли HCl/этилацетат (10 мл, 4 М) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении с получением 31b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$), необходимые значения масса/заряд 381,1/383,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 381,0/383,0.

[0212] **4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-метилпиперидин-1-ил)бензонитрил (31d).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((3-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазола (31c) (1,1 г, 2,63 ммоль, HCl) в DMSO (15 мл) добавляли K_2CO_3 (1,82 г, 13,17 ммоль) и 4-фторбензонитрил (2a) (2,00 г, 16,51 ммоль) при 25°C. Смесь нагревали до 80°C в течение 16 часов, выливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 5:1) с получением 31d. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$), необходимые значения масса/заряд 482,1/484,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 482,2/484,1.

[0213] **(Z)-4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-метилпиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамид (31e).** К раствору 4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-метилпиперидин-1-ил)бензонитрила (31d) (950 мг, 1,97 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли гидроксиламин (10 мл, 50% в воде) при 25°C. Смесь нагревали до 80°C в течение 16 часов и фильтровали. Фильтрат выливали в H_2O (15 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 1:1) с получением 31e. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$), необходимые значения масса/заряд 515,2/517,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 515,1/517,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,49 (d, J =8,8 Гц, 3H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 6,88-6,79 (m, 3H), 4,80 (br s, 3H), 4,45 (d, J =12,1 Гц, 1H), 4,39 (d, J =11,7 Гц, 1H), 4,26-4,18 (m, 2H), 3,56 (br d, J =12,6 Гц, 1H), 3,50 (br d, J =12,6 Гц, 1H), 3,41 (br d, J =2,9 Гц, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,47 (dd,

$J=10,3, 12,5$ Гц, 1H), 2,24-2,09 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,60 (br d, $J=9,5$ Гц, 1H), 1,48-1,36 (m, 1H), 1,31-1,23 (m, 4H), 1,17-1,09 (m, 3H), 0,87 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,84 (d, $J=6,8$ Гц, 2H).

[0214] **3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-метилпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (31f)**. К раствору (Z)-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-метилпиперидинил)-N'-гидроксibenзимидамида (31e) (850 мг, 1,65 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли диэтилкарбонат (4,88 г, 41,27 ммоль, 5 мл) и CH_3ONa (2 мл, 30% в MeOH) при 20°C в герметично закрытой пробирке и смесь нагревали до 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 0:1) с получением 31f в виде смеси четырех изомеров, которую разделяли посредством SFC (колонок: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH]; В%: 50% - 50%) с получением **соединения 33 (один из транс-изомеров)**: для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 541,1/543,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 541,1/543,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=11,11$ (br s, 1H), 7,61 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,89 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,45 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,23 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,67-3,54 (m, 2H), 3,01 (dt, $J=3,9, 8,9$ Гц, 1H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,61 (dd, $J=10,0, 12,9$ Гц, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,46-1,35 (m, 1H), 1,32-1,27 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 2H), 0,88 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

[0215] **Соединение 34 (один из транс-изомеров)**: для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 541,1/543,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 541,1/543,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,60$ (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,89 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,45 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,23 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,67-3,53 (m, 2H), 3,01 (dt, $J=4,1, 9,0$ Гц, 1H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,61 (dd, $J=9,9, 13,0$ Гц, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,47-1,34 (m, 1H), 1,32-1,26 (m, 2H), 1,19-1,11 (m, 2H), 0,88 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

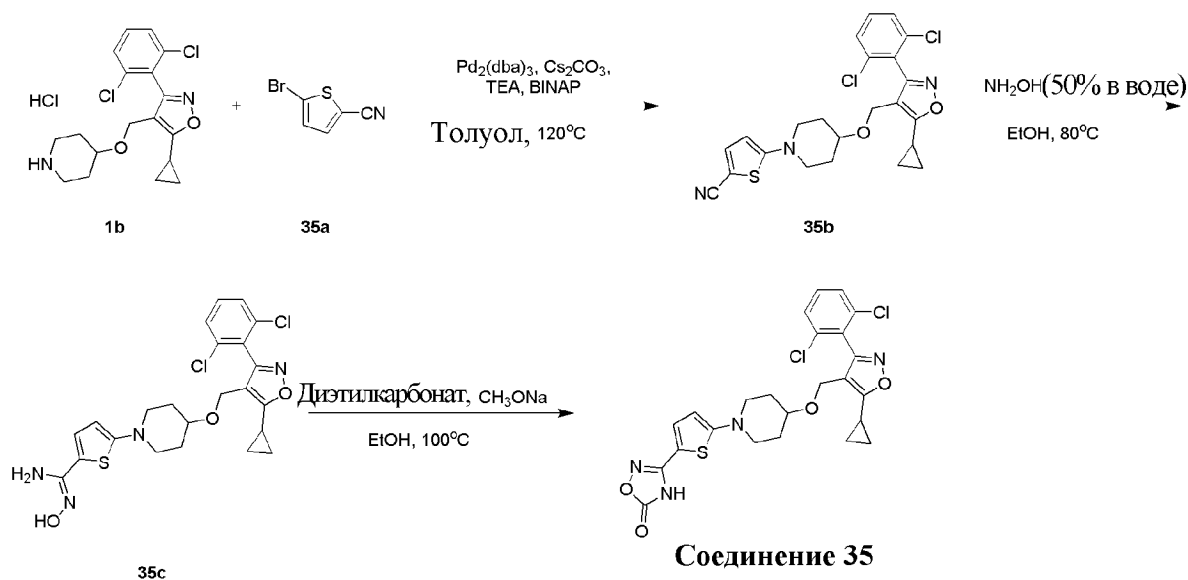
[0216] Смесь соединения 31 и соединения 32 (170 мг) получали при первом разделении посредством SFC и затем повторно очищали посредством SFC (колонок: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм * 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH]; В%: 45% - 45%) с получением **соединения 31 (один из цис-изомеров)**: для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 541,1/543,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 541,1/543,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 541,1/543,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,60$ (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H),

6,88 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,40 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,25 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,32-3,20 (m, 2H), 3,02-2,85 (m, 2H), 2,14 (tt, $J=5,1, 8,5$ Гц, 1H), 1,91-1,72 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,32-1,24 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 2H), 0,84 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

[0217] **Соединение 32 (один из цис-изомеров):** для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{27}H_{26}Cl_2N_4O_4$), необходимые значения масса/заряд 541,1/543,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 541,1/543,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,57$ (br d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 6,83 (br d, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,39 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,24 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,42 (br s, 1H), 3,21 (br d, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,99-2,80 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,89-1,69 (m, 2H), 1,55 (br t, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,31-1,23 (m, 2H), 1,17-1,09 (m, 2H), 0,83 (br d, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 35

3-(5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиофен-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0218]

5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиофен-2-карбонитрил (35b). К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (**1b**) (483,07 мг, 1,20 ммоль) и 5-бромтиофен-2-карбонитрила (**35a**) (150 мг, 797,68 мкмоль) в толуоле (20 мл) добавляли CS_2CO_3 (1,56 г, 4,79 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (73,05 мг, 79,77 мкмоль), BINAP (596,03 мг, 957,22 мкмоль), TEA (161,43 мг, 1,60 ммоль, 222,05 мкл) при 25°C. Суспензию несколько раз дегазировали в вакууме и продували с помощью N_2 . Смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали дихлорметаном (50 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и проводили разделение. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный

эфир:этилацетат=от 1:0 до 0:1) с получением 35b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{23}H_{21}Cl_2N_3O_2S$), необходимые значения масса/заряд 474,1/476,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 474,0/476,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,41-7,36 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 2H), 5,90 (d, J=4,3 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,50 (tt, J=3,3, 6,6 Гц, 1H), 3,16 (ddd, J=3,9, 8,4, 12,2 Гц, 2H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,13 (tt, J=5,1, 8,5 Гц, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,64 (qd, J=6,7, 10,8 Гц, 2H), 1,29-1,26 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H).

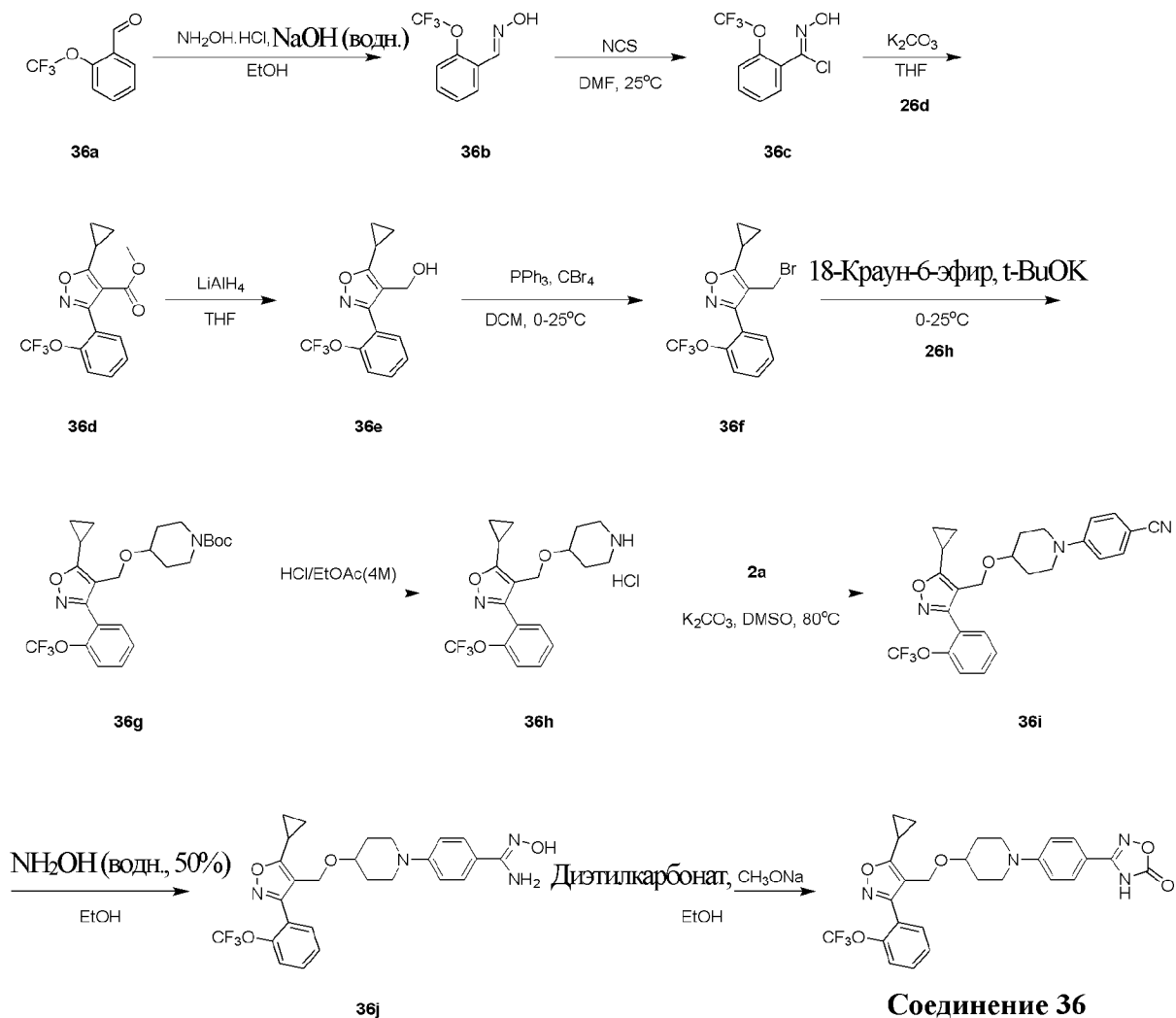
[0219] **(Z)-5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидрокситиофен-2-карбоксимидамид (35c).** К раствору 5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиофен-2-карбонитрила (35b) (110 мг, 231,87 мкмоль) в этаноле (6 мл) добавляли гидроксилламин (3 мл, 50% в воде) при 25°C. Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. К остатку добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , дихлорметан:метанол=10:1) с получением 35c. 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,44-7,37 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,94 (br d, J=4,1 Гц, 1H), 6,65 (br s, 1H), 5,91 (br d, J=4,1 Гц, 1H), 4,74 (br s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,26-3,09 (m, 2H), 3,04-2,86 (m, 2H), 2,23-2,07 (m, 1H), 1,92-1,73 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,38-1,24 (m, 2H), 1,22-1,09 (m, 2H).

[0220] **3-(5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиофен-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 35).** К смеси (Z)-5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидрокситиофен-2-карбоксимида (35c) (80 мг, 157,66 мкмоль) в этаноле (4 мл) добавляли диэтилкарбонат (1,95 г, 16,51 ммоль, 2 мл) и CH_3ONa (0,5 мл, 30% в MeOH) при 20°C в герметично закрытой пробирке. Смесь перемешивали при 100°C в течение 10 часов и концентрировали при пониженном давлении с удалением **растворителя**. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 20% - 50%, 10 мин.) с получением соединения 35. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{24}H_{22}Cl_2N_4O_4S$), необходимые значения масса/заряд 533,1/535,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 533,1/535,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,41-7,36 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,98 (d, J=4,2 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,50 (td, J=3,3,

6,6 Гц, 1H), 3,18 (ddd, J=3,7, 8,3, 12,2 Гц, 2H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,14 (tt, J=5,1, 8,5 Гц, 1H), 1,78 (dt, J=4,0, 8,6 Гц, 2H), 1,64 (qd, J=6,5, 10,9 Гц, 2H), 1,31-1,25 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H).

Пример 36

3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0221] **(Е)-2-(Трифторметокси)бензальдегидоксим (36b).** Раствор гидроксилamina гидрохлорида (402,06 мг, 5,79 ммоль) и NaOH (252,46 мг, 6,31 ммоль) в воде (5 мл) по каплям добавляли к раствору 2-(трифторметокси)бензальдегида (36a) (1 г, 5,26 ммоль) в этаноле (10 мл) при 20°C. Смесь перемешивали при 35°C в течение 6 часов и концентрировали с удалением большей части этанола. Добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл * 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 36b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₈H₆F₃NO₂), необходимое значение масса/заряд 206,0, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 206,0; ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ=8,43 (s, 1H), 7,90 (dd, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H).

[0222] **(Z)-N-Гидрокси-2-(трифторметокси)бензимидаилхлорид (36c).** К раствору (E)-2-(трифторметокси)бензальдегидоксима (36b) (800 мг, 3,90 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли NCS (572,84 мг, 4,29 ммоль) при 20°C и перемешивали в течение 12 часов. Растворенное в DMF соединение 36c в виде бесцветного раствора применяли непосредственно на следующей стадии. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_8H_5ClF_3NO_2$), необходимые значения масса/заряд 240,0/242,0, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 240,0/242,0.

[0223] **Метил-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-карбоксилат (36d).** К раствору метил-3-циклопропил-3-оксопропаноата (26d) (503,15 мг, 3,54 ммоль) и K_2CO_3 (489,19 мг, 3,54 ммоль) в THF (10 мл) по каплям добавляли (Z)-N-гидрокси-2-(трифторметокси)бензимидаилхлорид (36c) (800 мг, 3,34 ммоль) в DMF (8 мл) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов и концентрировали с удалением большей части растворителей. К остатку добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл * 3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 36d. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{15}H_{12}F_3NO_4$), необходимое значение масса/заряд 328,1, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 328,0; 1H ЯМР (МЕТАНОЛ- d_4 , 400 МГц): δ =7,58-7,65 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,82-2,93 (m, 1H), 1,23-1,33 (m, 4H).

[0224] **(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метанол (36e).** К раствору метил-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-карбоксилата (36d) (500 мг, 1,53 ммоль) в THF (20 мл) добавляли $LiAlH_4$ (173,97 мг, 4,58 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем нагревали до 15°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением по каплям избытка этилацетата (20 мл) при 18°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 36e. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{14}H_{12}F_3NO_3$), необходимое значение масса/заряд 300,1, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 300,0; 1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d , 400 МГц): δ =7,47-7,54 (m, 1H), 7,44 (dd, J =7,7, 2,0 Гц, 1H), 7,33 (t, J =7,1 Гц, 2H), 4,42 (s, 2H), 2,11 (tt, J =8,4, 5,1 Гц, 1H), 1,12-1,22 (m, 2H), 1,01-1,08 (m, 2H).

[0225] **4-(Бромметил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (36f).** К раствору (5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метанола (36e) (200 мг, 668,35 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) одной порцией добавляли PPh_3 (350,60 мг, 1,34 ммоль) с последующим добавлением порциями $CBBr_4$ (332,46 мг, 1,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 1 часа, выливали в воду (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл * 3). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC с получением 36f. Для массы согласно

MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{14}H_{11}BrF_3NO_2$), необходимые значения масса/заряд 362,0/364,0, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 361,9/363,9; 1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): $\delta=7,58-7,63$ (m, 1H), 7,55 (dd, $J=7,9$, 1,8 Гц, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 2,13 (tt, $J=8,4$, 5,1 Гц, 1H), 1,27-1,30 (m, 2H), 1,16-1,23 (m, 2H).

[0226] **трет-Бутил-4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-карбоксилат (36g).** К раствору 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (36f) (200 мг, 552,27 мкмоль) и трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (26h) (144,50 мг, 717,95 мкмоль) в THF (5 мл) по каплям добавляли 18-КРАУН-6 (218,96 мг, 828,41 мкмоль) и t-BuOK (1 М раствор в THF, 828,41 мкл) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной TLC с получением 36g. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{24}H_{29}F_3N_2O_5$), необходимое значение масса/заряд 483,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 483,2; 1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): $\delta=7,40-7,55$ (m, 2H), 7,31 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,46-3,58 (m, 2H), 3,31 (tt, $J=7,9$, 3,8 Гц, 1H), 2,86-2,99 (m, 2H), 2,05 (tt, $J=8,5$, 5,1 Гц, 1H), 1,58 (br d, $J=2,7$ Гц, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,25-1,34 (m, 2H), 1,13-1,18 (m, 2H), 0,98-1,06 (m, 2H).

[0227] **5-Циклопропил-4-((пиперидин-4-илокси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (36h).** К раствору трет-бутил-4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-карбоксилата (36g) (200 мг, 414,52 мкмоль) в этилацетате (2 мл) добавляли HCl/этилацетат (2 мл, 4 М) при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением 36h. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{19}H_{21}F_3N_2O_3$), необходимое значение масса/заряд 383,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 383,2.

[0228] **4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензонитрил (36i).** К раствору 5-циклопропил-4-((пиперидин-4-илокси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола гидрохлорида (36h) (100 мг, 238,76 мкмоль) и 4-фторбензонитрила (2a) (144,58 мг, 1,19 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли K_2CO_3 (98,99 мг, 716,27 мкмоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали соевым раствором (10 мл * 2, 5 мл * 2). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 36i. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{24}F_3N_3O_3$), необходимое значение масса/заряд 484,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 484,2; 1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): $\delta=7,43-7,53$ (m, 4H), 7,37 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 6,80 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,40(s, 2H), 3,40-3,54 (m, 3H), 2,99-3,09 (m, 2H), 2,09-2,18 (m, 1H), 1,73-1,85 (m, 2H), 1,53-1,61 (m, 2H), 1,20-1,28 (m, 2H), 1,06-1,13 (m, 2H).

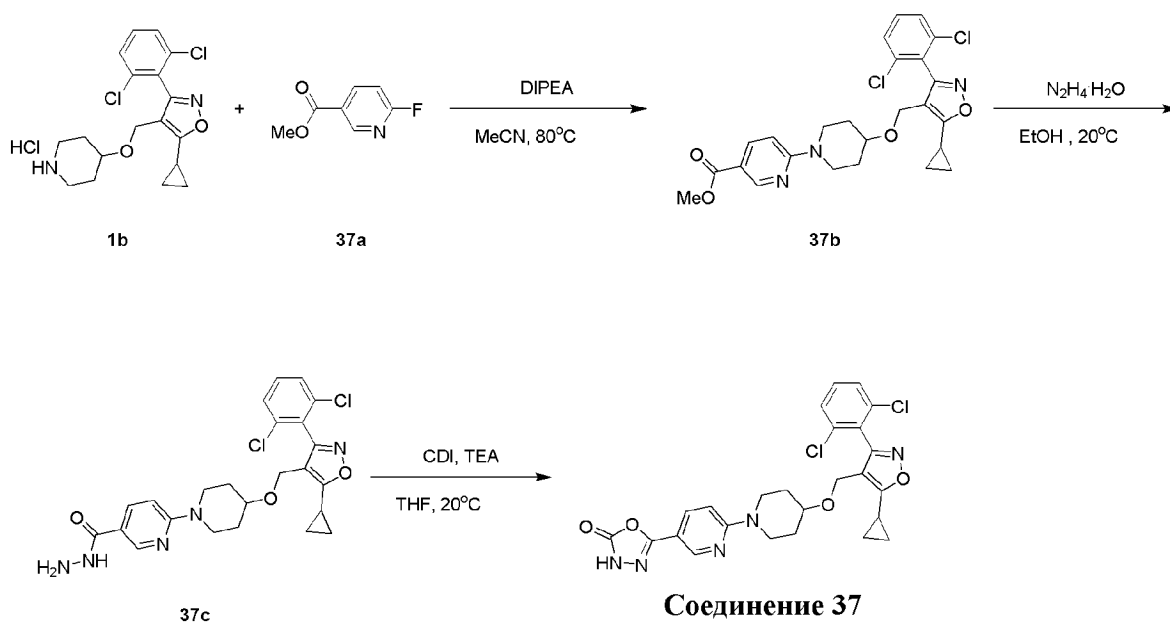
[0229] **(Z)-4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-**

ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамид (36j). К раствору 4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензонитрила (36i) (100 мг, 206,83 мкмоль) в этаноле (5 мл) добавляли гидроксилламин (0,5 мл, 50% в воде) при 18°C и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток затем разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали солевым раствором (5 мл * 2). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 36j. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₆H₂₇F₃N₄O₄), необходимое значение масса/заряд 517,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 517,2.

[0230] **3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 36).** К раствору (Z)-4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамида (36j) (50 мг, 96,80 мкмоль) и диэтилкарбоната (686,13 мг, 5,81 ммоль, 703,72 мкл) в этаноле (2 мл) добавляли CH₃ONa (139,45 мг, 774,43 мкмоль, 25,81 мкл, 30% в MeOH) при 18°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов и концентрировали с удалением растворителей. Остаток разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали солевым раствором (10 мл * 2), сушили над безводным Na₂SO₄. Фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной TLC с получением соединения 36. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₅F₃N₄O₅), необходимое значение масса/заряд 543,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 543,2; ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ=7,53 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,39-7,51 (m, 2H), 7,26-7,34 (m, 2H), 6,82 (d, J=8,9 Гц, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,33-3,46 (m, 3H), 2,92-3,04 (m, 2H), 2,01-2,14 (m, 1H), 1,68-1,82 (m, 2H), 1,50 (dtd, J=12,5, 8,3, 3,7 Гц, 2H), 1,12-1,22 (m, 2H), 0,95-1,08 (m, 2H).

Пример 37

5-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



[0231] **Метил-6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)никотинат (37b).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (200 мг, 495,38 мкмоль) и метил-6-фторникотината (37a) (153,69 мг, 990,76 мкмоль) в CH_3CN (10 мл) добавляли DIPEA (320,12 мг, 2,48 ммоль, 431,42 мкл) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли водой (5 мл) и этилацетатом (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=2:1) с получением 37b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 502,1/504,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 502,1/504,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,77 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 6,55 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,38-3,30 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 2H), 1,16-1,11 (m, 2H).

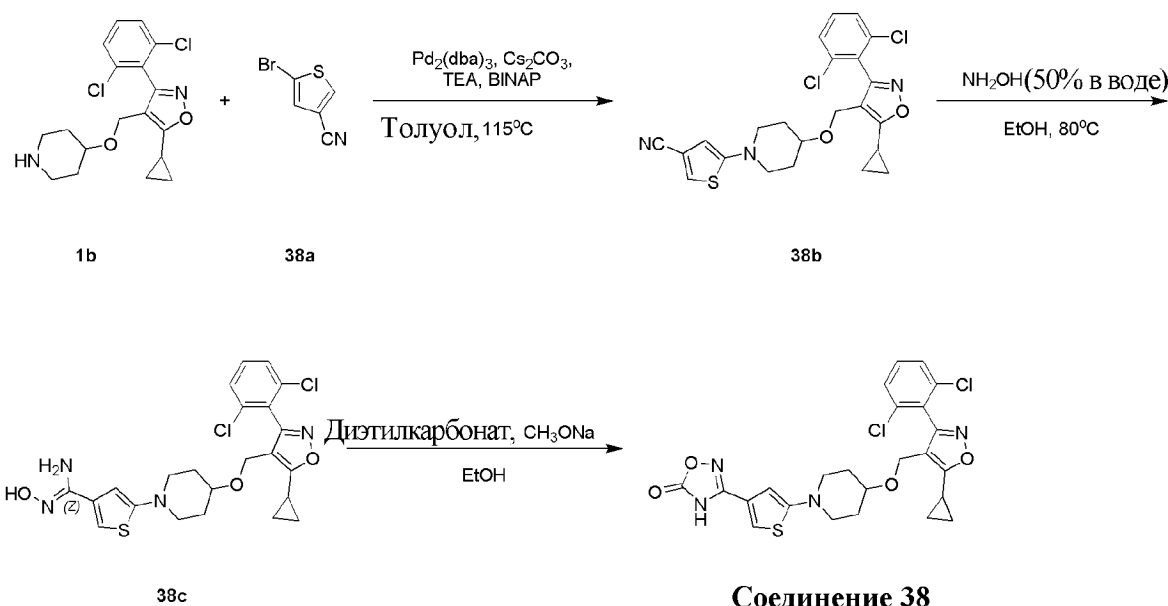
[0232] **6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)никотиногидразид (37c).** К раствору метил-6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)никотината (37b) (100 мг, 199,05 мкмоль) в этаноле (4 мл) добавляли гидразина гидрат (4,12 г, 82,30 ммоль, 4 мл) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 6 часов и смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя и с получением 37c. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$), необходимые значения масса/заряд 502,1/504,1, определенные с помощью LCMS значения

масса/заряд 502,1/504,2.

[0233] **5-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (соединение 37).** К смеси 6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)никотиногидразида (37с) (100 мг, 199,05 мкмоль) в THF (10 мл) добавляли CDI (64,55 мг, 398,10 мкмоль), TEA (60,42 мг, 597,14 мкмоль, 83,12 мкл) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли водой (5 мл) и этилацетатом (5 мл), а затем фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 30% - 60%, 10 мин.) с получением соединения 37. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₅H₂₃Cl₂N₅O₄), необходимые значения масса/заряд 528,1/530,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 528,1/530,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,69-8,55 (m, 2H), 7,81 (dd, J=2,4, 9,0 Гц, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 6,63 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,53 (tt, J=3,6, 7,3 Гц, 1H), 3,40-3,32 (m, 2H), 2,16 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,31-1,26 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H).

Пример 38

3-(5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиофен-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0234] **5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиофен-3-карбонитрил (38b).** К смеси 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (386,46

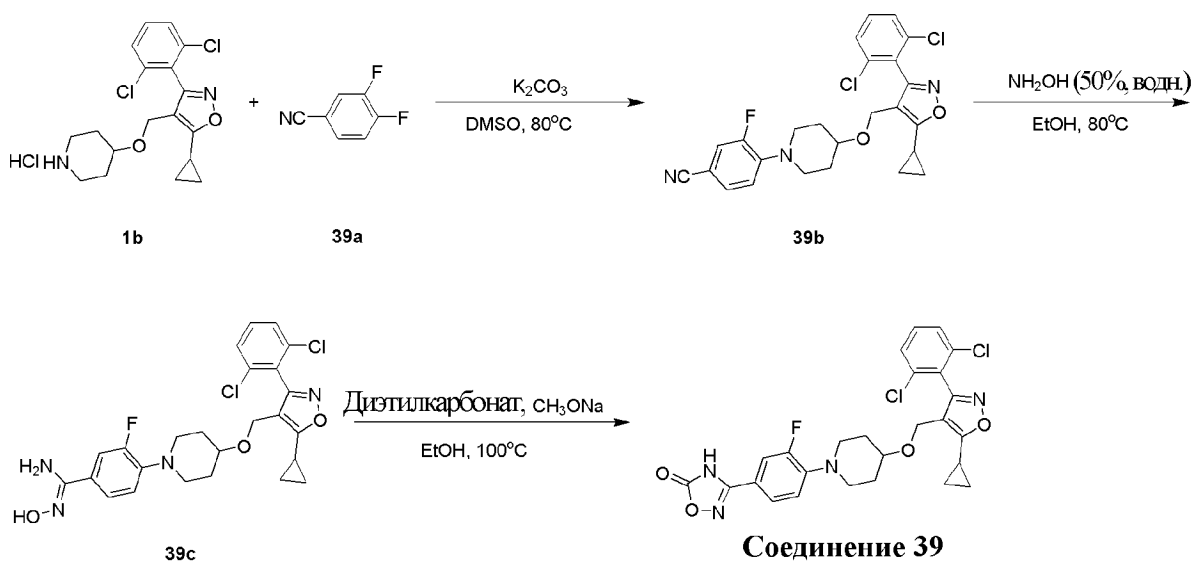
мг, 957,22 мкмоль, HCl) и 5-бромтиофен-3-карбонитрила (38a) (120 мг, 638,15 мкмоль) в толуоле (20 мл) добавляли TEA (129,15 мг, 1,28 ммоль, 177,64 мкл), Pd₂(dba)₃ (29,22 мг, 31,91 мкмоль), Cs₂CO₃ (1,25 г, 3,83 ммоль) и [1-(2-дифенилфосфанил-1-нафтил)-2-нафтил]-дифенилфосфан (476,83 мг, 765,77 мкмоль) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 115°C в течение 12 часов и выливали в воду (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 38b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₃H₂₁Cl₂N₃O₂S), необходимые значения масса/заряд 474,1/476,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 474,0/476,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,42-7,35 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,15 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,10 (d, J=1,5 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,45 (tt, J=3,3, 7,0 Гц, 1H), 3,10 (ddd, J=3,8, 7,9, 11,9 Гц, 2H), 2,91 (ddd, J=3,9, 7,6, 11,8 Гц, 2H), 2,14 (tt, J=5,1, 8,5 Гц, 1H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 2H), 1,16-1,09 (m, 2H).

[0235] (Z)-5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидрокситиофен-3-карбоксимид (38c). К смеси 5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиофен-3-карбонитрила (38b) (100 мг, 210,79 мкмоль) в этаноле (3 мл) одной порцией добавляли гидроксилламин (1 мл, 50% в воде) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 38c. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₃H₂₄Cl₂N₄O₃S), необходимые значения масса/заряд 507,1/509,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 507,2/509,2.

[0236] 3-(5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиофен-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 38). К смеси диэтилкарбоната (975,00 мг, 8,25 ммоль, 1 мл) и (Z)-5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидрокситиофен-3-карбоксимида (38c) (80,00 мг, 157,59 мкмоль) в этаноле (2 мл) одной порцией добавляли CH₃ONa (283,91 мг, 1,58 ммоль, 30% в MeOH) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов и выливали в воду (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия TFA) с получением соединения 38. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₄H₂₂Cl₂N₄O₄S), необходимые значения масса/заряд 533,1/535,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 533,1/535,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=11,01-10,48 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,14 (br s, 1H), 6,38 (br s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,49 (br s, 1H), 3,17 (br s, 2H), 2,98 (br s, 2H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,82 (br s, 2H), 1,68 (br s, 2H), 1,30 (br d, J=4,9 Гц, 2H), 1,16 (br d, J=7,5 Гц, 2H).

Пример 39

3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0237] **4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-3-фторбензонитрил (39b).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (100 мг, 247,69 мкмоль) в DMSO (3 мл) добавляли K_2CO_3 (171,16 мг, 1,24 ммоль) и 3,4-дифторбензонитрил (39a) (103,36 мг, 743,07 мкмоль) при 20°C. Смесь нагревали до 80°C в течение 16 часов и выливали в H_2O (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 39b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{25}H_{22}Cl_2FN_3O_2$), необходимые значения масса/заряд 486,1/488,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 486,1/488,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,45-7,38 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,85 (t, J=8,6 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,46 (td, J=3,8, 7,2 Гц, 1H), 3,26-3,16 (m, 2H), 2,92 (ddd, J=3,3, 8,2, 11,9 Гц, 2H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,32-1,24 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 2H).

[0238] **(Z)-4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-3-фтор-N'-гидроксибензимидамид (39c).** К раствору 4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-3-фторбензонитрила (39b) (110 мг, 226,17 мкмоль) в этаноле (5 мл) добавляли гидроксилламин (1 мл, 50% в воде) при 20°C и смесь нагревали до 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , дихлорметан:метанол=10:1) с получением 39c. Для массы согласно MS, рассчитанной для

$[M+H]^+$ ($C_{25}H_{25}Cl_2FN_4O_3$), необходимые значения масса/заряд 519,1/521,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 519,1/521,2; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,44-7,37$ (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,29 (br d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,87 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,80 (br s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,42 (tt, $J=3,7$, 7,6 Гц, 1H), 3,18-3,08 (m, 2H), 2,80 (ddd, $J=3,2$, 8,5, 11,7 Гц, 2H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 2H).

[0239] **3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 39).** К раствору (Z)-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-3-фтор-N'-гидроксибензимидамида (39c) (50 мг, 96,27 мкмоль) в этаноле (2,5 мл) добавляли диэтилкарбонат (487,50 мг, 4,13 ммоль, 0,5 мл) и CH_3ONa (138,68 мг, 770,13 мкмоль, 30% в MeOH) при 20°C. Смесь нагревали до 100°C в течение 1 часа и выливали в H_2O (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , дихлорметан:метанол=10:1) с получением соединения 39. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{23}Cl_2FN_4O_4$), необходимые значения масса/заряд 545,1/547,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 545,1/547,2; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,42-7,38$ (m, 2H), 7,32-7,32 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,85 (br s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,44 (br s, 1H), 3,16 (br s, 2H), 2,86 (br s, 2H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,80 (br s, 2H), 1,60 (br d, $J=8,2$ Гц, 2H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,17-1,09 (m, 2H).

Пример 40

5-(5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он
4uc

[0240] **Метил-5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиколинат (40b).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (250 мг, 619,23 мкмоль) и метил-5-фторпиколината (40a) (192,12 мг, 1,24 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли DIPEA (320,12 мг, 2,48 ммоль, 431,42 мкл) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. К остатку добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , этилацетат) с получением 40b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{25}H_{25}Cl_2N_3O_4$), необходимые значения масса/заряд 502,1/504,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 502,1/504,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,28$ (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=8,8$

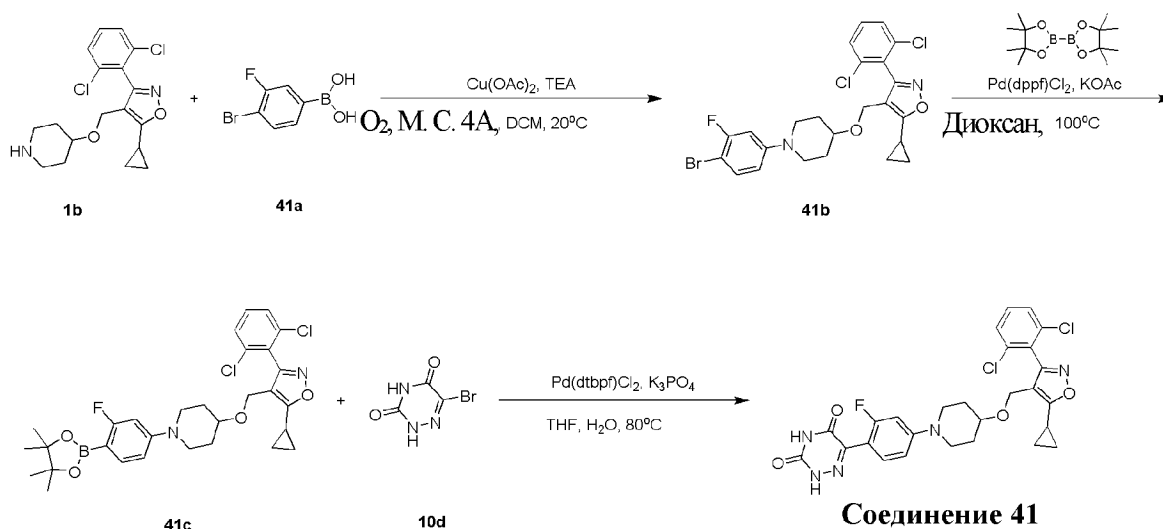
Гц, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,09 (dd, J=2,9, 8,8 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,52 (td, J=3,5, 7,0 Гц, 1H), 3,37-3,29 (m, 2H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,79 (dt, J=3,9, 8,6 Гц, 2H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,27 (t, J=3,0 Гц, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H).

[0241] **5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиколиногидразид (40с).** К раствору метил-5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиколината (40b) (100 мг, 199,05 мкмоль) в этаноле (6 мл) добавляли гидразина гидрат (3,09 г, 61,73 ммоль, 3 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя и с получением 40с. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{24}H_{25}Cl_2N_5O_3$), необходимые значения масса/заряд 502,1/504,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 502,1/504,1.

[0242] **5-(5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (соединение 40).** Смесь 5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиколиногидразида (40с) (100 мг, 199,05 мкмоль) в THF (2 мл) добавляли CDI (64,55 мг, 398,10 мкмоль) и TEA (60,42 мг, 597,14 мкмоль, 83,12 мкл) при 20°C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли водой (5 мл) и этилацетатом (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 25% - 55%, 10 мин.) с получением соединения 40. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{25}H_{23}Cl_2N_5O_4$), необходимые значения масса/заряд 528,1/530,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 528,1/530,2; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,35 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,30 (dd, J=7,1, 8,9 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=2,9, 8,9 Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,52 (td, J=3,5, 6,9 Гц, 1H), 3,34 (ddd, J=3,8, 8,2, 12,3 Гц, 2H), 3,16-3,09 (m, 2H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,79 (dt, J=4,0, 8,4 Гц, 2H), 1,63-1,59 (m, 2H), 1,31-1,26 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H).

Пример 41

6-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион



[0243] **4-(((1-(4-Бром-3-фторфенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (41b).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (120 мг, 326,74 мкмоль) и (4-бром-3-фторфенил)бороновой кислоты (41a) (121,54 мг, 555,45 мкмоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (71,22 мг, 392,08 мкмоль), TEA (66,12 мг, 653,47 мкмоль, 90,95 мкл) и молекулярное сито 4A (50 мг) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов в атмосфере O_2 . Реакционную смесь фильтровали и фильтрат промывали с помощью H_2O (10 мл), солевого раствора (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 41b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrCl}_2\text{FN}_2\text{O}_2$), необходимые значения масса/заряд 541,0/539,0, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 541,0/539,0; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,42-7,36 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 2H), 6,59 (dd, J=2,7, 12,1 Гц, 1H), 6,52 (dd, J=2,6, 8,9 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,43 (tt, J=3,7, 7,5 Гц, 1H), 3,26-3,16 (m, 2H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,17-1,09 (m, 2H).

[0244] **5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((1-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазол (41c).** К раствору 4-(((1-(4-бром-3-фторфенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (41b) (50 мг, 92,55 мкмоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (70,51 мг, 277,65 мкмоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (6,77 мг, 9,25 мкмоль) и KOAc (18,17 мг, 185,10 мкмоль) при 20°C. Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 часов, затем выливали в H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 ,

петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 41с. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{30}H_{34}BCl_2FN_2O_4$), необходимые значения масса/заряд 587,2/589,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 587,2, 589,2.

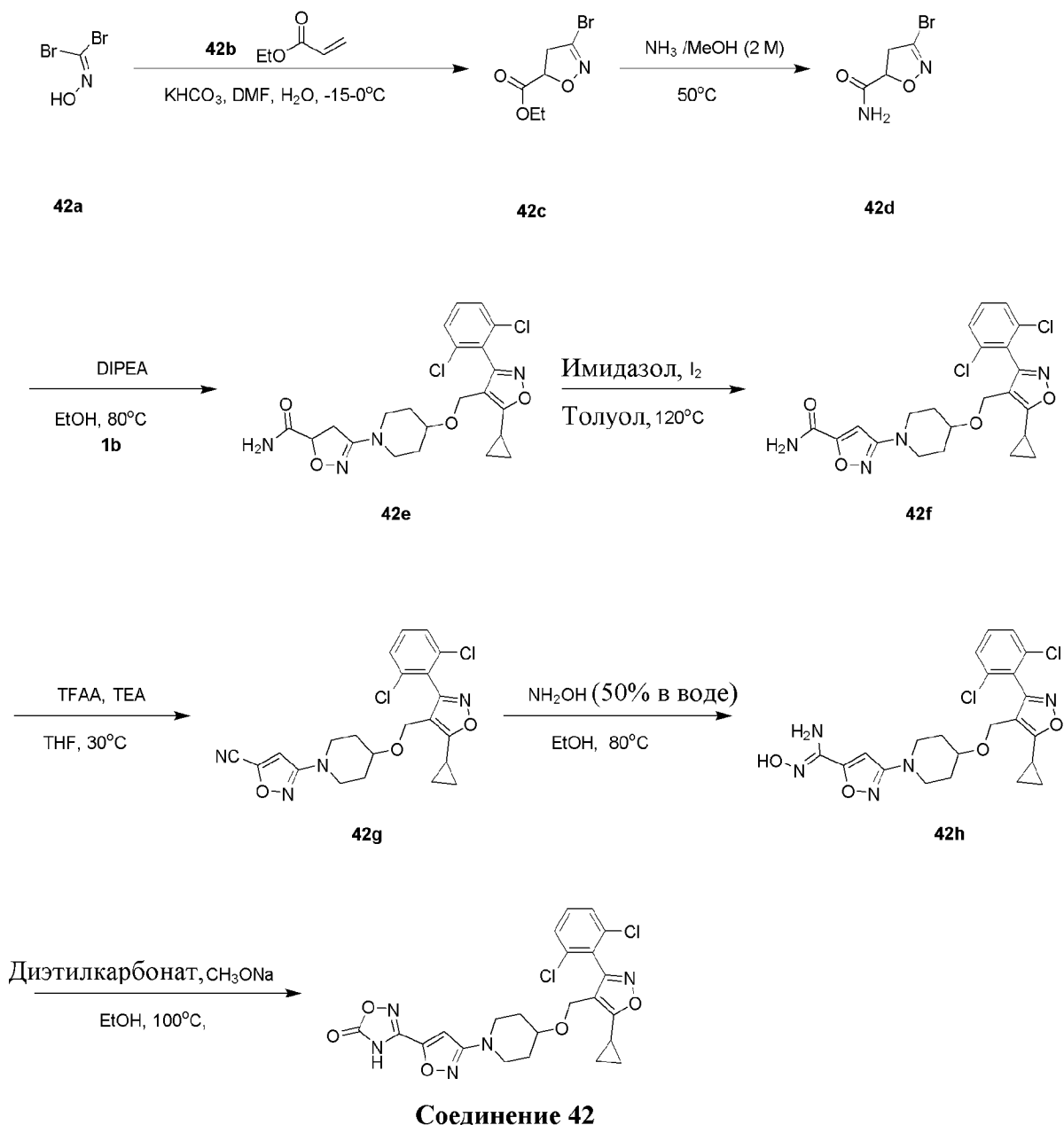
[0245]

6-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион

(соединение 41). К раствору 41с (30 мг, 51,08 мкмоль) и 6-бром-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона (10d) (29,42 мг, 153,24 мкмоль) в THF (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли K₃PO₄ (21,69 мг, 102,16 мкмоль) и дитретбутил(циклопентил)фосфан, дихлорпалладий, железо (3,33 мг, 5,11 мкмоль) при 20°C. Смесь нагревали до 80°C в течение 16 часов и выливали в H₂O (5 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=10:1) с получением соединения 41. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{27}H_{24}Cl_2FN_5O_4$), необходимые значения масса/заряд 572,1/574,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 572,2/574,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,38 (br s, 1H), 8,58 (br s, 1H), 7,44-7,36 (m, 3H), 7,32 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 6,65 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 6,56 (br d, J=13,9 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,47 (br s, 1H), 3,37-3,27 (m, 2H), 3,01 (br t, J=8,6 Гц, 2H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,77 (br d, J=9,1 Гц, 2H), 1,54 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 1,26 (br d, J=3,6 Гц, 2H), 1,18-1,09 (m, 2H).

Пример 42

3-(3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)изоксазол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0246] **Этил-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (42c).** К раствору гидроксикарбонимида дибромида (42a) (1 г, 4,93 ммоль) в DMF (3 мл) при -15°C добавляли этилакрилат (42b) (592,30 мг, 5,92 ммоль, 643,11 мкл) и KHCO_3 (987,17 мг, 9,86 ммоль) в H_2O (4 мл) в течение 15 минут (повышение внутренней температуры до 0°C). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и в реакционную смесь добавляли воду (5 мл) и МТВЕ (5 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью МТВЕ (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 42c. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_6\text{H}_8\text{BrNO}_3$), необходимые значения масса/заряд 222,0/224,0, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 221,9/223,9; ^1H ЯМР (400 МГц, ацетон) $\delta=5,20$ (br dd, $J=7,0, 11,5$ Гц, 1H), 4,22 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,77-3,63 (m, 1H), 3,61-3,48 (m, 1H), 1,27 (br

t, J=7,1 Гц, 3H).

[0247] **3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксамид (42d)**. Раствор этил-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилата (42c) (960 мг, 4,32 ммоль) в NH₃/метанол (15 мл, 2 М) перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя и с получением 42c. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон) δ=7,35-6,58 (m, 2H), 5,08 (dd, J=6,4, 11,7 Гц, 1H), 3,71-3,59 (m, 1H), 3,53-3,42 (m, 1H).

[0248] **3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксамид (42e)**. К смеси 3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксамид (42d) (540 мг, 2,80 ммоль) и 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b)(1,36 г, 3,36 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли DIPEA (1,27 г, 9,79 ммоль, 1,71 мл) при 20°C. Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂ и перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли водой (5 мл) и этилацетатом (5 мл), а затем фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, который очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, дихлорметан:метанол=10:1) с получением 42e. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₂H₂₄Cl₂N₄O₄), необходимые значения масса/заряд 479,1/481,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 479,1/481,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,44-7,40 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 6,87 (br s, 1H), 5,52 (br s, 1H), 4,89 (dd, J=5,8, 9,1 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,42 (tt, J=3,4, 7,2 Гц, 1H), 3,29-3,25 (m, 2H), 3,25-3,17 (m, 2H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 2H), 1,27 (dd, J=2,5, 5,0 Гц, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H).

[0249] **3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)изоксазол-5-карбоксамид (42f)**. К раствору 3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксамид (42e) (200 мг, 417,23 мкмоль) и имидазола (85,21 мг, 1,25 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли йод (158,84 мг, 625,84 мкмоль, 126,07 мкл) при 20°C. Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов в герметично закрытой пробирке. Раствор сульфита натрия (5 мл) и этилацетат (5 мл) добавляли в реакционную смесь и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, этилацетат) с получением 42f. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₂H₂₂Cl₂N₄O₄), необходимые значения масса/заряд 477,1/479,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 477,1/479,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,45-7,38 (m, 2H), 7,36-

7,29 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,39 (br s, 1H), 5,70 (br s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 2H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,15 (tt, J=5,0, 8,5 Гц, 1H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,16-1,09 (m, 2H).

[0250] **3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)изоксазол-5-карбонитрил (42g).** К раствору 3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)изоксазол-5-карбоксиамида (42f) (100 мг, 209,49 мкмоль) в THF (5 мл) добавляли TFAA (132,00 мг, 628,48 мкмоль, 87,42 мкл), TEA (84,79 мг, 837,98 мкмоль, 116,64 мкл) при 20°C и смесь перемешивали при 30°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. К остатку добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением 42g. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₂H₂₀Cl₂N₄O₃), необходимые значения масса/заряд 459,1/461,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 459,1/461,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,44-7,38 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,48 (tt, J=3,4, 7,1 Гц, 1H), 3,34-3,26 (m, 2H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 2H), 1,15-1,10 (m, 2H).

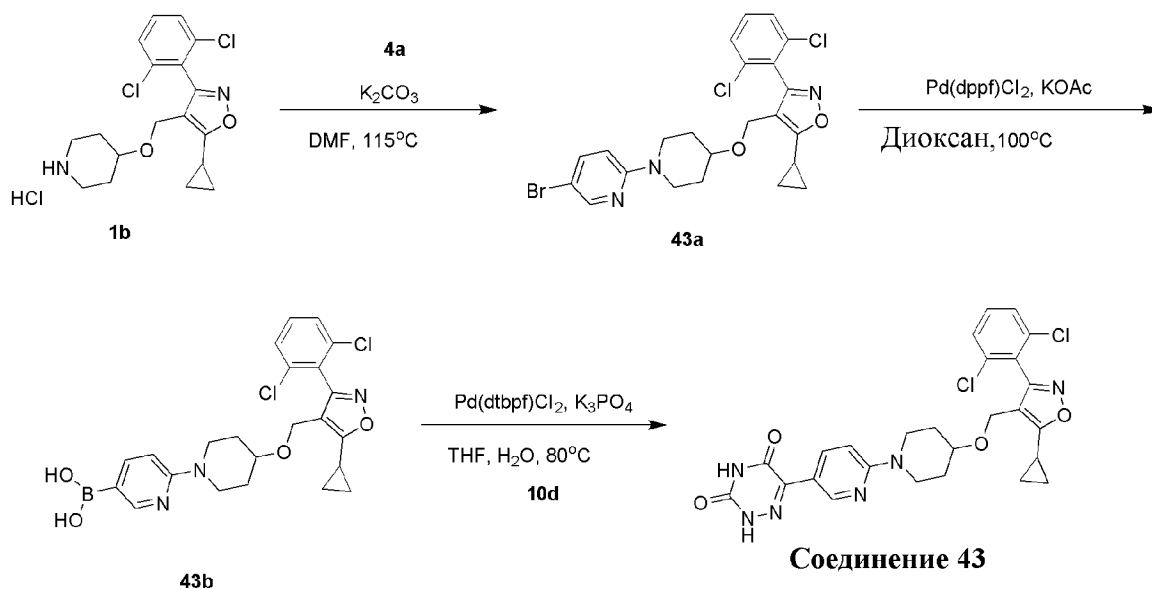
[0251] **(Z)-3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксиизоксазол-5-карбоксимид (42h).** К раствору 3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)изоксазол-5-карбонитрила (42g) (60 мг, 130,63 мкмоль) в этаноле (8 мл) добавляли гидроксилламин (3 мл, 50% в воде) при 20°C. Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂ и перемешивали при 80°C в течение 4 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. К остатку добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, этилацетат) с получением 42h. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,44-7,38 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 6,90 (br s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,01 (br s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,44 (td, J=3,9, 7,4 Гц, 1H), 3,36-3,28 (m, 1H), 3,36-3,28 (m, 1H), 2,99 (ddd, J=3,6, 8,4, 12,5 Гц, 2H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,52 (dtd, J=3,9, 8,2, 12,5 Гц, 2H), 1,30-1,26 (m, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H).

[0252] **3-(3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)изоксазол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 42).** К смеси (Z)-3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксиизоксазол-5-карбоксимид (42h) (55 мг,

111,71 мкмоль) в этаноле (4 мл) добавляли диэтилкарбонат (585,00 мг, 4,95 ммоль, 0,6 мл) и CH_3ONa (120,69 мг, 670,25 мкмоль, 1,5 мл, 30% в MeOH) при 20°C в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. К остатку добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние) с получением соединения 42. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$), необходимые значения масса/заряд 518,1/520,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 518,1/520,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,39\text{--}7,34$ (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,37 (br s, 1H), 3,21 (br s, 2H), 2,91 (br s, 2H), 2,17–2,08 (m, 1H), 1,66 (br s, 2H), 1,44 (br d, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,28–1,19 (m, 2H), 1,15–1,06 (m, 2H). Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$), необходимые значения масса/заряд 518,1/520,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 518,1/520,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,39\text{--}7,34$ (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,37 (br s, 1H), 3,21 (br s, 2H), 2,91 (br s, 2H), 2,17–2,08 (m, 1H), 1,66 (br s, 2H), 1,44 (br d, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,28–1,19 (m, 2H), 1,15–1,06 (m, 2H).

Пример 43

6-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион



[0253] **4-(((1-(5-Бромпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (43a).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (200 мг, 495,38 мкмоль) и 5-бром-2-фторпиридина (4a) (95,90 мг, 544,92 мкмоль, 56,08 мкл) в DMF

(4 мл) добавляли K_2CO_3 (205,39 мг, 1,49 ммоль). Смесь нагревали до 115°C и перемешивали в течение 18 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл * 3), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 5:1) с получением 43a. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{23}H_{22}BrCl_2N_3O_2$), необходимые значения масса/заряд 524,0/522,0, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 524,0/522,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,16 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=2,4, 9,3 Гц, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 6,51 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,72-3,58 (m, 2H), 3,46 (tt, J=3,5, 7,7 Гц, 1H), 3,14 (ddd, J=3,7, 8,8, 13,0 Гц, 2H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,47 (dtd, J=3,9, 8,4, 12,6 Гц, 2H), 1,32-1,22 (m, 2H), 1,20-1,05 (m, 2H).

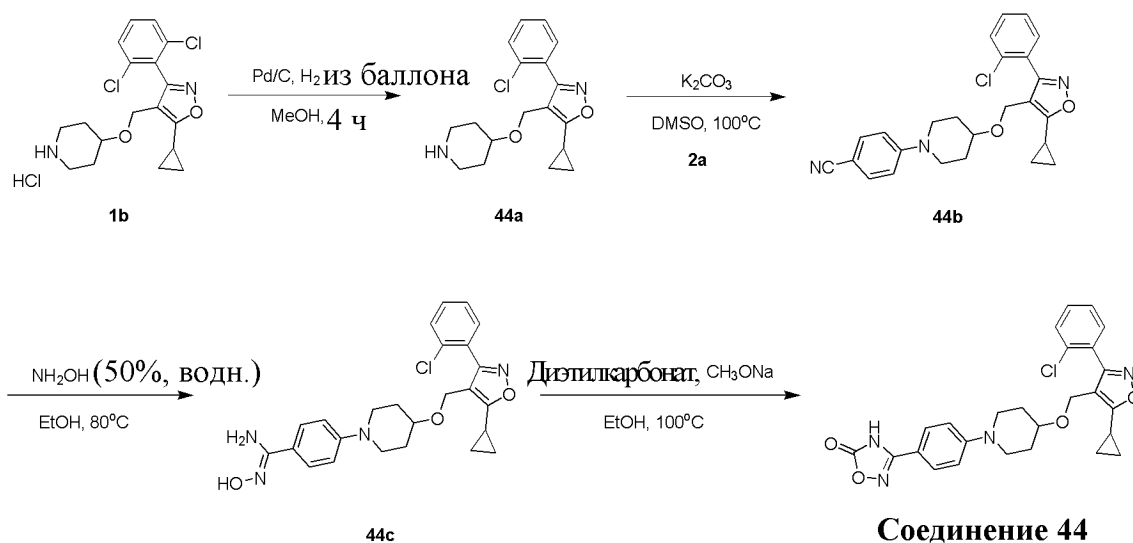
[0254] **6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновая кислота (43b).** К раствору 4-(((1-(5-бромпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (43a) (200 мг, 382,23 мкмоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (194,12 мг, 764,45 мкмоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (55,94 мг, 76,45 мкмоль) и $KOAc$ (75,02 мг, 764,45 мкмоль) в атмосфере N_2 . Полученную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 , нагревали до 100°C и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до 45°C и разбавляли этилацетатом (5 мл). К смеси добавляли силикагель, функционализированный 3-меркаптопропилом (100 мг). Смесь перемешивали в течение 1 часа и фильтровали через слой целита. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (10 мл * 2) и объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , дихлорметан:метанол=от 20:1 до 15:1) с получением 43b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{23}H_{24}BrCl_2N_3O_4$), необходимые значения масса/заряд 488,1/490,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 488,0/490,0; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,87 (br s, 1H), 8,07 (br s, 1H), 7,41 (br d, J=7,8 Гц, 3H), 6,64 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 4,36 (br d, J=8,3 Гц, 2H), 3,79 (br s, 3H), 3,52 (br s, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,16 (br s, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,56 (m, 3H), 1,27 (br s, 2H), 1,15 (br s, 2H).

[0255] **6-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион (соединение 43).** К раствору 6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (43b) (150 мг, 263,01 мкмоль) и 6-бром-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона (10d) (100,98 мг, 526,03 мкмоль) в THF (4 мл) и H_2O (1 мл) добавляли K_3PO_4 (111,66 мг, 526,03 мкмоль) и дитрет-бутил(циклопентил)фосфан; дихлорпалладий; железо (17,14 мг, 26,30 мкмоль). Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 и нагревали до 80°C и

перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл). Добавляли силикагель, функционализированный 3-меркаптопропилом (100 мг). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 45°C и фильтровали ее через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=10:1) и повторно очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние, колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 35% - 55%, 8 мин.) с получением соединения 43. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₆H₂₄Cl₂N₆O₄), необходимые значения масса/заряд 555,1/557,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 555,2/557,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,51 (br s, 1H), 8,88 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,08 (dd, J=2,1, 9,2 Гц, 1H), 7,45-7,28 (m, 3H), 6,62 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,84-3,70 (m, 2H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,37-3,24 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,74 (br d, J=3,5 Гц, 2H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,31-1,23 (m, 2H), 1,18-1,06 (m, 2H).

Пример 44

3-(4-(4-((3-(2-Хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0256]

3-(2-Хлорфенил)-5-циклопропил-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазол (44a). К раствору Pd/C (50 мг, чистота 10%) в метаноле (5 мл) добавляли 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорид (1b) (500 мг, 1,24 ммоль). Смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью H₂, затем перемешивали при 15°C в течение 4 часов в атмосфере H₂ из баллона. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали метанолом (10 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (в условиях HCl; колонка: Phenomenex luna C18 250 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 10% - 30%, 10 мин.) с получением 44a. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₁₈H₂₁ClN₂O₂), необходимые значения масса/заряд 333,1/335,1, определенные с

помощью LCMS значения масса/заряд 333,1/335,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =9,36 (br s, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,57 (br s, 1H), 3,08-2,96 (m, 2H), 2,89 (br s, 2H), 2,10-2,04 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,76 (br d, J =11,5 Гц, 2H), 1,31-1,22 (m, 2H), 1,15-1,06 (m, 2H).

[0257]

4-(4-((3-(2-Хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензонитрил (44b). К раствору 3-(2-хлорфенил)-5-циклопропил-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола (44a) (100 мг, 300,46 мкмоль) и 4-фторбензонитрила (2a) (145,56 мг, 1,20 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли K_2CO_3 (166,10 мг, 1,20 ммоль) в герметично закрытой пробирке. Смесь нагревали до 80°C, перемешивали в течение 24 часов, разбавляли с помощью H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл * 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением 44b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$), необходимые значения масса/заряд 434,2/436,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 434,0/436,0; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,54-7,29 (m, 6H), 6,80 (d, J =8,8 Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,55-3,33 (m, 3H), 3,05 (ddd, J =3,7, 8,6, 12,7 Гц, 2H), 2,14 (tt, J =5,3, 8,4 Гц, 1H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,64-1,47 (m, 2H), 1,32-1,21 (m, 2H), 1,16-1,04 (m, 2H).

[0258]

(Z)-4-(4-((3-(2-Хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамид (44c). К раствору 4-(4-((3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензонитрила (44b) (0,07 г, 161,32 мкмоль) в этаноле (1 мл) добавляли гидросиламин (0,5 мл, 50% в воде) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток растирали с петролейным эфиром (5 мл) при 15°C в течение 10 минут и фильтровали. Собранное твердое вещество сушили в вакууме с получением 44c. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3$), необходимые значения масса/заряд 467,2/469,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 467,1/469,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,53-7,30 (m, 6H), 6,86 (d, J =8,8 Гц, 2H), 4,81 (br s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,48-3,32 (m, 3H), 2,92 (ddd, J =3,1, 9,1, 12,5 Гц, 2H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,81 (br d, J =11,8 Гц, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,29-1,21 (m, 2H), 1,16-1,06 (m, 2H).

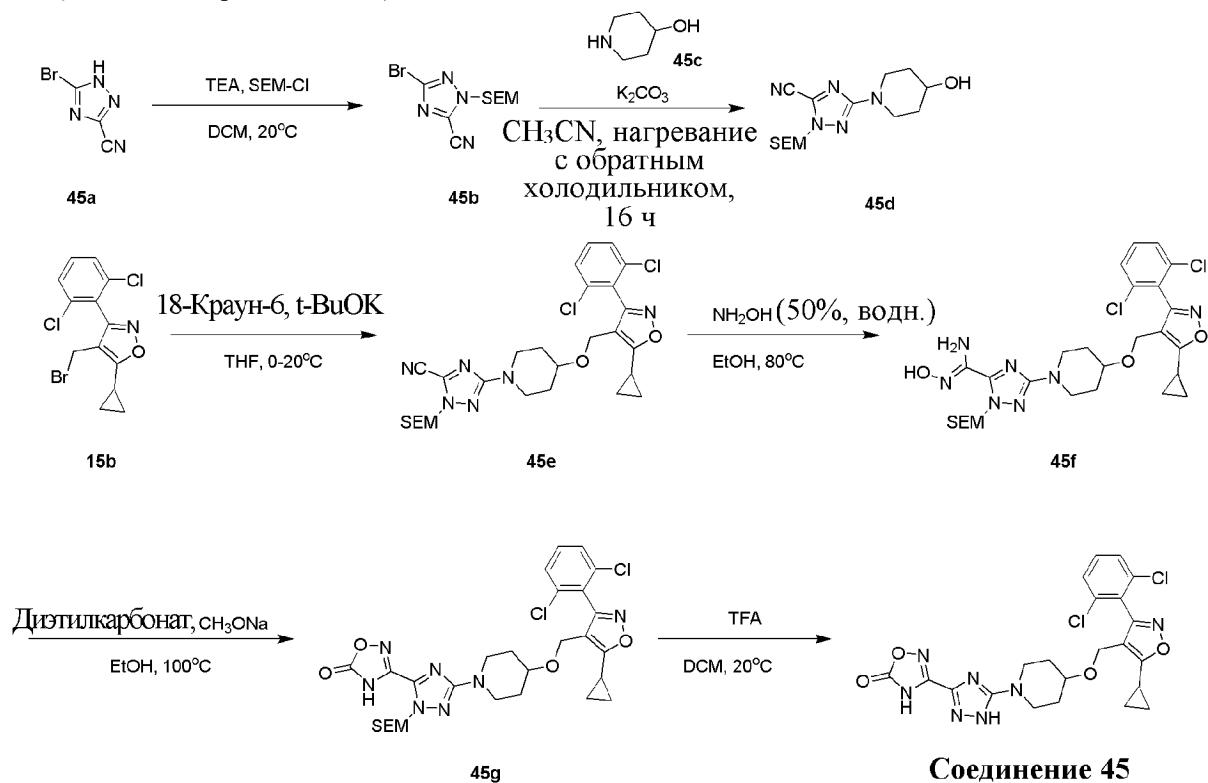
[0259]

3-(4-(4-((3-(2-Хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 44). К раствору (Z)-4-(4-((3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамида (44c) (0,06 г, 128,49 мкмоль) в этаноле (1 мл) добавляли диэтилкарбонат (910,72 мг, 7,71 ммоль, 934,07 мкл) и CH_3ONa (138,82 мг, 770,95 мкмоль, 30% в MeOH) в герметично закрытой пробирке. Смесь нагревали до 100°C и

перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние; колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 25% - 55%, 10 мин.) с получением соединения 44 (31,90 мг, 64,03 мкмоль, выход 49,83%, чистота 98,95%) в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 493,2/495,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 493,2/495,2; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,60$ (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,53-7,29 (m, 4H), 6,90 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,56-3,37 (m, 3H), 3,12-2,98 (m, 2H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,29-1,21 (m, 2H), 1,16-1,08 (m, 2H).

Пример 45

3-(5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0260] **3-Бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбонитрил (45b).** К раствору 5-бром-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила (45a) (2 г, 11,56 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляли TEA (1,76 г, 17,34 ммоль, 2,41 мл) и SEM-Cl (2,02 г, 12,14 ммоль, 2,15 мл) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь выливали в H_2O (15 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл * 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном

давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 20:1) с получением 45b. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =5,66-5,53 (m, 2H), 3,76-3,64 (m, 2H), 1,02-0,91 (m, 2H), 0,09-0,02 (m, 9H).

[0261] **3-(4-Гидроксипиперидин-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбонитрил (45d).** К раствору 3-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбонитрила (45b) (1,36 г, 4,49 ммоль) и пиперидин-4-ола (45c) (907,29 мг, 8,97 ммоль) в CH_3CN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1,86 г, 13,46 ммоль) при 20°C. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов и выливали в H_2O (15 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл * 3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 3:1) с получением 45d. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{Si}$), необходимое значение масса/заряд 324,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 324,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =5,33 (s, 2H), 3,94 (dt, J=4,0, 8,4 Гц, 1H), 3,80-3,71 (m, 4H), 3,22 (ddd, J=3,1, 9,5, 13,0 Гц, 2H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H), 0,98-0,90 (m, 2H), 0,05-0,00 (m, 9H).

[0262] **3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбонитрил (45e).** К раствору 3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбонитрила (45d) (350 мг, 1,08 ммоль) и 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (15b) (350 мг, 1,08 ммоль) в THF (20 мл) добавляли 18-КРАУН-6 (429,00 мг, 1,62 ммоль) и t-BuOK (1 М раствор в THF, 1,62 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 3:1) с получением 45e. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3\text{Si}$), необходимые значения масса/заряд 589,2/591,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 589,2/591,2.

[0263] **(Z)-3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидрокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксимидаид (45f).** К раствору 3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбонитрила (45e) (350 мг, 593,64 мкмоль) в этаноле (10 мл) добавляли гидроксилламин (0,7 мл, 50% в воде) при 20°C и смесь нагревали до 80°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат

выливали в H₂O (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=10:1) с получением 45f. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₃₇Cl₂N₇O₄Si), необходимые значения масса/заряд 622,2/624,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 622,3/624,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,46-7,39 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,44 (br s, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,80-3,71 (m, 2H), 3,56-3,47 (m, 2H), 3,40 (tt, J=3,8, 7,8 Гц, 1H), 3,08 (ddd, J=2,9, 9,2, 12,6 Гц, 2H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,79 (ddd, J=3,1, 6,3, 9,5 Гц, 2H), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 2H), 0,96-0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

[0264]

3-(3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (45g). К раствору (Z)-3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидрокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксимидамида (45f) (200 мг, 321,22 мкмоль) в этаноле (5 мл) добавляли диэтилкарбонат (1,95 г, 16,51 ммоль, 2,00 мл) и CH₃ONa (289,23 мг, 1,61 ммоль, 30% в MeOH) в герметично закрытой пробирке при 20°C. Смесь нагревали до 100°C в течение 1 часа и выливали в H₂O (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл * 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=10:1) с получением 45g. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₈H₃₅Cl₂N₇O₅Si), необходимые значения масса/заряд 648,2/650,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 648,2/650,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,87 (br s, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,75 (br t, J=8,0 Гц, 2H), 3,51 (br s, 2H), 3,45 (br s, 1H), 3,24-3,12 (m, 2H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,78 (br s, 2H), 1,56 (br d, J=8,6 Гц, 2H), 1,28 (br s, 2H), 1,21-1,10 (m, 2H), 0,93 (br t, J=8,2 Гц, 2H), 0,01 (s, 9H).

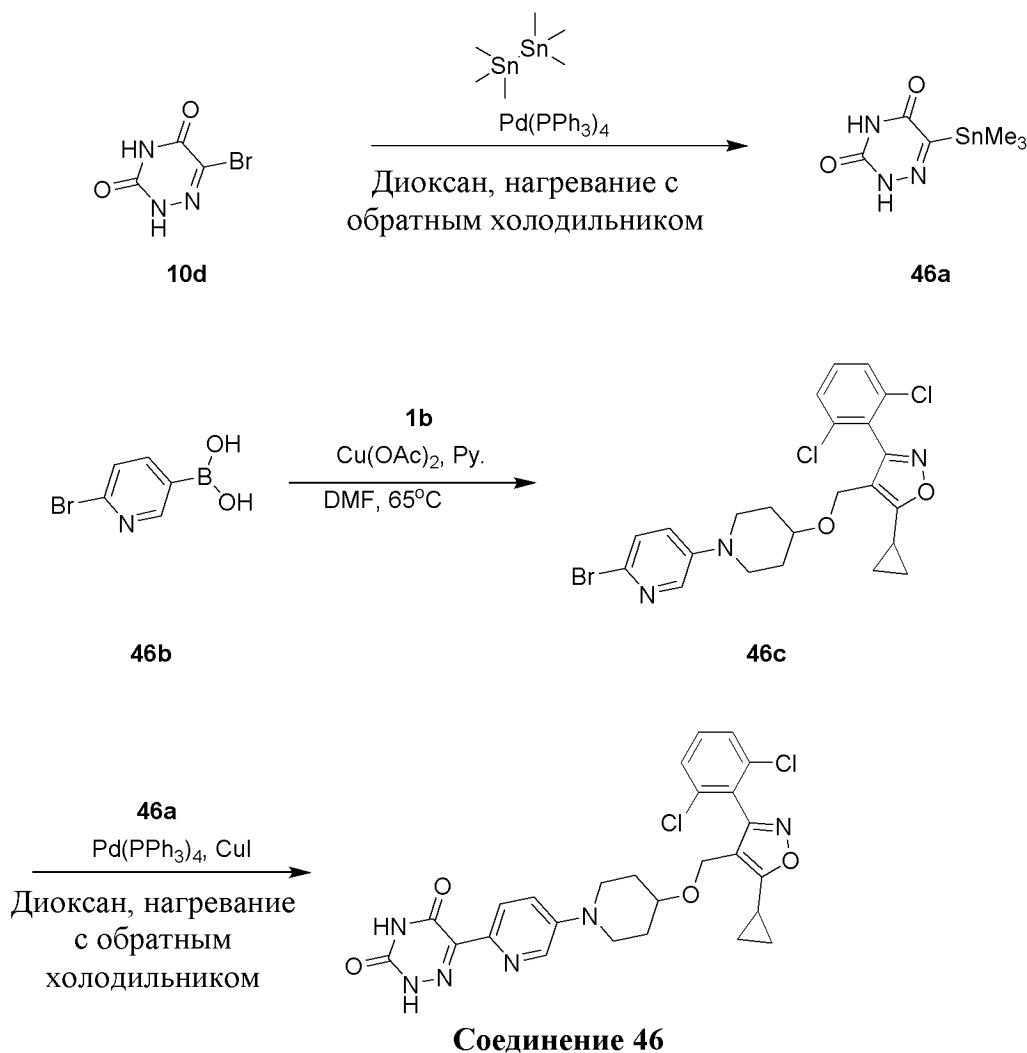
[0265]

3-(5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 45). К раствору 3-(3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (45g) (60 мг, 92,51 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли TFA (924,00 мг, 8,10 ммоль, 0,6 мл) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением дихлорметана. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=10:1) с получением соединения 45. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₂H₂₁Cl₂N₇O₄), необходимые значения масса/заряд 518,1/520,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 518,1/520,1; ¹H ЯМР (400 МГц,

ХЛОРОФОРМ-d) δ =12,59 (br s, 1H), 10,98 (br s, 1H), 7,41 (br s, 2H), 7,35 (br s, 1H), 4,35 (br s, 2H), 3,53 (br s, 1H), 3,46 (br s, 2H), 3,30 (br s, 2H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,73 (br s, 2H), 1,59 (br s, 2H), 1,26 (br s, 2H), 1,15 (br d, J =5,7 Гц, 2H); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ =13,21 (br s, 1H), 12,97 (br s, 1H), 7,60 (br d, J =7,2 Гц, 2H), 7,52 (br d, J =7,1 Гц, 1H), 4,30 (br s, 2H), 3,50-3,34 (m, 4H), 3,10 (br s, 1H), 2,33 (br s, 1H), 1,65 (br s, 2H), 1,30 (br s, 2H), 1,14 (br d, J =8,1 Гц, 2H), 1,09 (br s, 2H).

Пример 46

6-(5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион



[0266] **6-(Триметилстаннил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион (46a).** К смеси 6-бром-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона (**10d**) (1 г, 5,21 ммоль) и триметил(триметилстаннил)станнана (2,56 г, 7,81 ммоль, 1,62 мл) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (300,97 мг, 260,46 мкмоль) при 20°С в атмосфере N₂. Смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=от 20:1 до 10:1) с получением 46a. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₆H₁₁N₃O₂Sn), необходимые значения

масса/заряд 278,0/276,0, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 278,0/276,0; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =12,43 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 2,38-2,27 (m, 9H).

[0267]

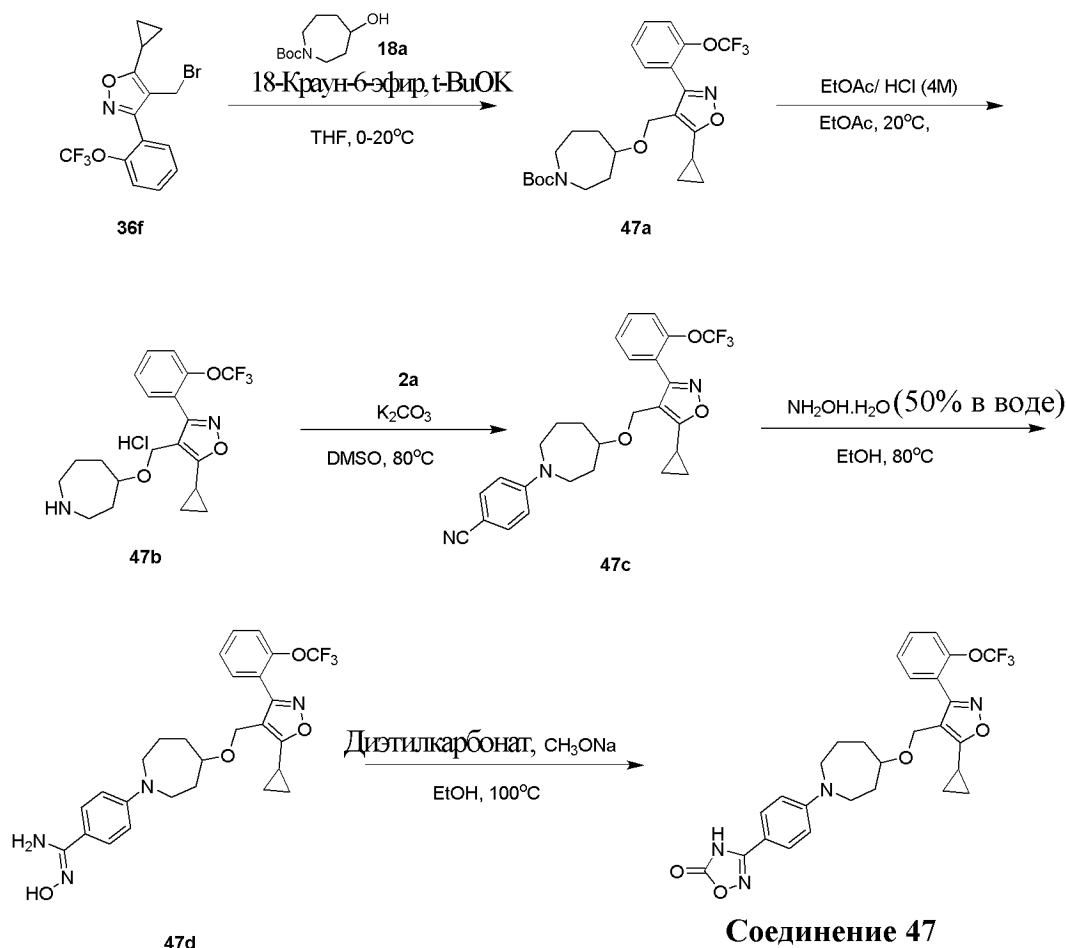
4-(((1-(6-Бромпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (46с). К смеси 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (500 мг, 1,36 ммоль) и (6-бромпиридин-3-ил)бороновой кислоты (46b) (274,75 мг, 1,36 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (296,73 мг, 1,63 ммоль) и пиридин (215,37 мг, 2,72 ммоль, 219,77 мкл) при 20°C. Смесь перемешивали при 65°C в течение 12 часов и выливали в этилацетат (20 мл) и воду (10 мл). Фазы разделяли и водную фазу промывали водой (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=от 20:1 до 5:1) с получением 46с. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ =7,95 (d, J =3,1 Гц, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,03 (dd, J =3,1, 8,7 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,51-3,39 (m, 1H), 3,17 (ddd, J =3,7, 7,8, 11,9 Гц, 2H), 2,91 (ddd, J =3,5, 8,2, 12,2 Гц, 2H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,29-1,26 (m, 2H), 1,16-1,09 (m, 2H).

[0268]

6-(5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион (соединение 46). К смеси 4-(((1-(6-бромпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (46с) (80 мг, 152,89 мкмоль) и 6-(триметилстаннил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона (46а) (84,36 мг, 305,78) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (17,67 мг, 15,29 мкмоль) и CuI (29,12 мг, 152,89 мкмоль) при 20°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия TFA), затем повторно очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние; колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 30% - 60%, 8 мин.) с получением соединения 46. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 555,1/557,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 555,2/557,2; для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}-\text{H}]^-$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 553,1/555,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 553,2/555,2; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =8,73 (br s, 2H), 8,28 (br s, 1H), 7,71 (br d, J =8,8 Гц, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,53-7,44 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,41 (br d, J =3,4 Гц, 1H), 3,31 (br s, 2H), 2,98 (br t, J =9,0 Гц, 2H), 2,41-2,28 (m, 1H), 1,70 (br s, 2H), 1,34 (br d, J =8,8 Гц, 2H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,12-1,02 (m, 2H).

Пример 47

3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0269] **трет-Бутил-4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-карбоксилат (47a).** К раствору 18-КРАУН-6 (164,22 мг, 621,30 мкмоль) и трет-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата (18a) (115,93 мг, 538,46 мкмоль) в THF (5 мл) по каплям добавляли t-BuOK (1 М раствор в THF, 621,30 мкл) при 0°C. После перемешивания при 20°C в течение 0,5 часа добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(трифторметокси)фенил)изоксазол (36f) (150 мг, 414,20 мкмоль), смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 1, 10 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 47a. ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ=7,59-7,48 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 4,38-4,26 (m, 2H), 3,53-3,30 (m, 3H), 3,26-3,11 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,61 (br d, J=2,9 Гц, 3H), 1,49 (br s, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,26-1,20 (m, 2H), 1,17-1,07 (m, 2H).

[0270] **4-((Азепан-4-илокси)метил)-5-циклопропил-3-(2-трифторметокси)фенил)изоксазол (47b).** К раствору трет-бутил-4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-карбоксилата (47a) (170 мг, 342,38 мкмоль) в этилацетате (2 мл) добавляли HCl/этилацетат (2 мл, 4 М) при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с

получением 47b.

[0271] **4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-ил)бензонитрил (47c).** К раствору 4-((азепан-4-илокси)метил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола гидрохлорида (47b) (140 мг, 323,43 мкмоль) и 4-фторбензонитрила (2a) (195,85 мг, 1,62 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли K_2CO_3 (178,80 мг, 1,29 ммоль) при 20°C и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали соевым раствором (10 мл * 2, 5 мл * 2). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=2:1) с получением 47c. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{27}H_{26}F_3N_3O_3$), необходимое значение масса/заряд 498,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 498,2; 1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ =7,57-7,49 (m, 2H), 7,44 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 6,60 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,39-4,29 (m, 2H), 3,52-3,39 (m, 3H), 3,36 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,32-3,24 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,77-1,63 (m, 3H), 1,24-1,20 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H).

[0272] **(Z)-4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-ил)-N'-гидроксибензимидамид (47d).** К раствору 4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-ил)-

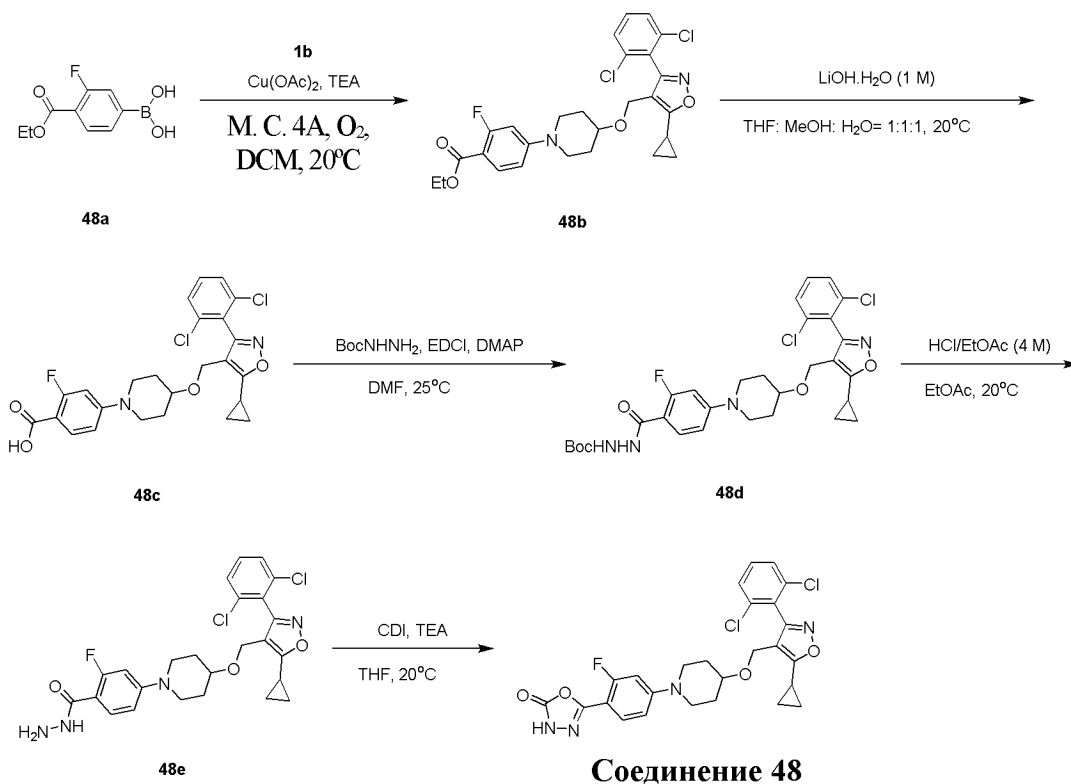
[0273] бензонитрила (47c) (50 мг, 100,50 мкмоль) в этаноле (6 мл) добавляли гидроксилламин (1 мл, 50% в воде) при 20°C и смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали соевым раствором (5 мл * 2). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (дихлорметан:метанол=10:1) с получением 47d. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{27}H_{29}F_3N_4O_4$), необходимое значение масса/заряд 531,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 531,2; 1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ =7,58-7,43 (m, 4H), 7,42-7,35 (m, 2H), 6,62 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 4,80 (br s, 2H), 4,39-4,28 (m, 2H), 3,49-3,40 (m, 2H), 3,35 (br t, J=5,4 Гц, 2H), 3,30-3,22 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,83 (br dd, J=6,4, 19,3 Гц, 2H), 1,77-1,63 (m, 4H), 1,25-1,19 (m, 2H), 1,12-1,06 (m, 2H).

[0274] **3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 47).** К раствору (Z)-4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-ил)-N'-гидроксибензимидамида (47d) (50 мг, 94,24 мкмоль) и диэтилкарбоната (975,00 мг, 8,25 ммоль, 1 мл) в этаноле (4 мл) добавляли CH_3ONa (169,70 мг, 942,44 мкмоль, 0,2 мл, 30% в MeOH) при 20°C в герметично закрытой пробирке и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. В реакционную смесь добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4).

Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 25% - 55%, 10 мин.) с получением соединения 47. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₈H₂₇F₃N₄O₅), необходимое значение масса/заряд 557,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 557,2; ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ=7,58 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 6,69 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,39-4,30 (m, 2H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,39 (br t, J=5,0 Гц, 2H), 3,35-3,27 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 3H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,25-1,20 (m, 2H), 1,13-1,07 (m, 2H).

Пример 48

5-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



[0275] **Этил-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-фторбензоат (48b).** К смеси 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (300 мг, 816,84 мкмоль) и (4-(этоксикарбонил)-3-фторфенил)бороновой кислоты (48a) (207,79 мг, 980,21 мкмоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли Cu(OAc)₂ (148,37 мг, 816,84 мкмоль) и ТЕА (247,97 мг, 2,45 ммоль, 341,08 мкл), молекулярное сито 4А (150 мг) при 15°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов в атмосфере O₂ из баллона и реакцию смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили с помощью

безводного Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=от 20:1 до 10:1) с получением 48b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 533,1/535,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 533,2/535,0.

[0276] **4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-фторбензойная кислота (48c).** К смеси этил-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-фторбензоата (48b) (190 мг, 356,19 мкмоль) в THF (1,5 мл), метаноле (1,5 мл) и H_2O (1,5 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1 М, 1,58 мл) при 20°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов и концентрировали в атмосфере N_2 с удалением большей части растворителей. HCl (1 н.) добавляли к смеси при 20°C для доведения до pH=4-5, при этом осаждалось белое твердое вещество. Смесь фильтровали и осадок на фильтре сушили в вакууме с получением 48c. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 505,1/507,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 505,2/507,0.

[0277] **трет-Бутил-2-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-фторбензоил)гидразинкарбоксилат (48d).** К раствору 4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-фторбензойной кислоты (48c) (120 мг, 237,45 мкмоль) и трет-бутил-N-аминокарбамата (62,76 мг, 474,90 мкмоль) в DMF (5 мл) добавляли EDCI (59,18 мг, 308,69 мкмоль) и DMAP (580,18 мкг, 4,75 мкмоль) при 20°C и смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в H_2O (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл * 3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , дихлорметан:метанол=10:1) с получением 48d. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_5$), необходимые значения масса/заряд 619,2/621,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 619,4/621,4.

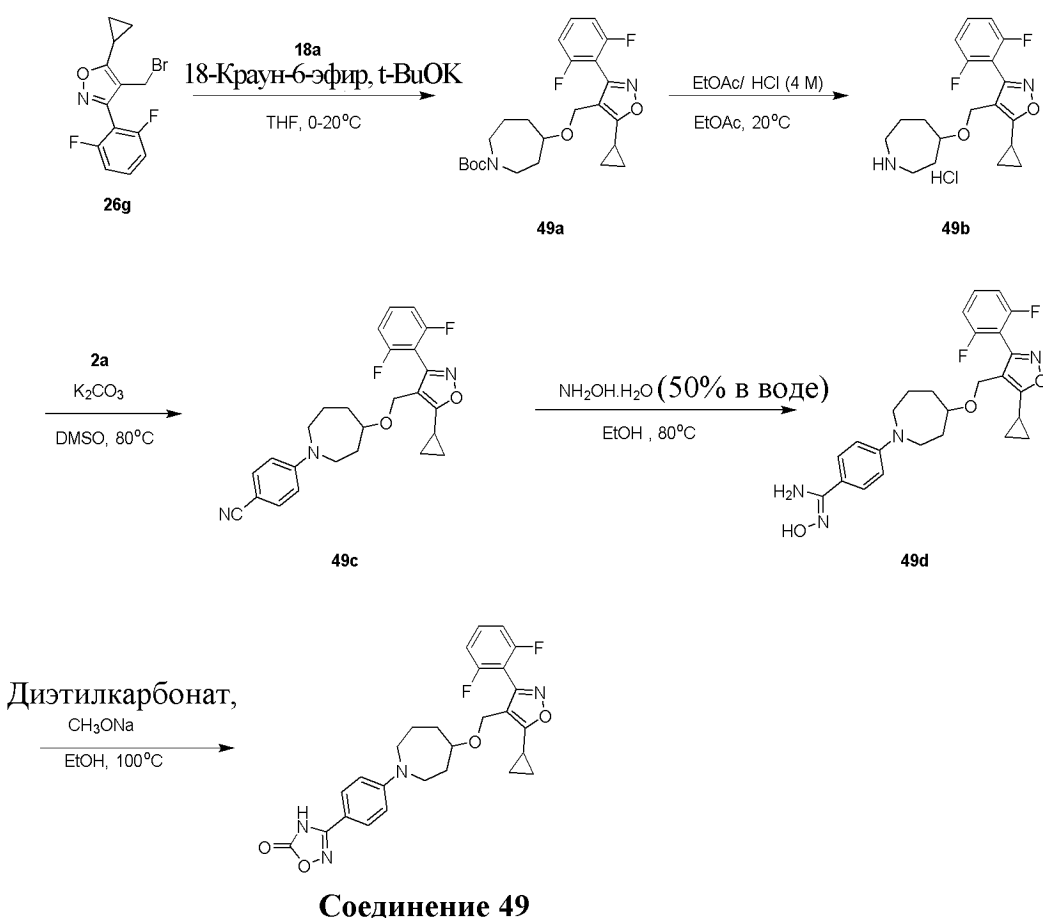
[0278] **4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-фторбензогидразид (48e).** К раствору трет-бутил-2-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-фторбензоил)гидразинкарбоксилата (48d) (50 мг, 80,71 мкмоль) в этилацетате (2,5 мл) добавляли HCl /этилацетат (2,5 мл, 4 М) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 48e. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_3$), необходимые значения масса/заряд 519,1/521,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 519,3/521,3.

[0279] **5-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-**

ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (соединение 48). К раствору 4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-2-фторбензогидразида гидрохлорида (48e) (45 мг, 80,96 мкмоль) в THF (5 мл) добавляли CDI (26,25 мг, 161,91 мкмоль) и TEA (24,58 мг, 242,87 мкмоль, 33,80 мкл) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 4 часов. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=10:1) с получением соединения 48. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₆H₂₃Cl₂FN₄O₄), необходимые значения масса/заряд 545,1/547,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 545,2/547,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,72 (br s, 1H), 7,58 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 6,64 (dd, J=2,4, 8,9 Гц, 1H), 6,56 (dd, J=2,3, 14,7 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,50 (tt, J=3,5, 7,1 Гц, 1H), 3,38-3,28 (m, 2H), 3,13-3,03 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,76 (dt, J=3,8, 8,5 Гц, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 2H), 1,18-1,10 (m, 2H).

Пример 49

3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0280] **трет-Бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-карбоксилат (49a).** К раствору трет-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата (18a) (150,78 мг, 700,36 мкмоль) в THF (5 мл) добавляли 18-КРАУН-6 (277,68 мг, 1,05 ммоль) и t-BuOK (1 М раствор в THF, 1,05 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут. К смеси по каплям добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол (26g) (220 мг, 700,36 мкмоль) в THF (5 мл) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 49a. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₄H₃₀F₂N₂O₄), необходимое значение масса/заряд 449,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 449,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,43 (quin, J=7,3 Гц, 1H), 7,02 (br t, J=7,6 Гц, 2H), 4,40-4,28 (m, 2H), 3,53-3,28 (m, 3H), 3,27-3,06 (m, 3H), 2,25-2,05 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,54 (br s, 1H), 1,49-1,45 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,28-1,20 (m, 2H), 1,12 (br d, J=7,9 Гц, 2H).

[0281] **4-((Азепан-4-илокси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол (49b).** К раствору трет-бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-карбоксилата (49a) (200 мг, 445,93 мкмоль) в этилацетате (2 мл) добавляли HCl/этилацетат (4 мл, 4 М) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 49b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₁₉H₂₂F₂N₂O₂), необходимое значение масса/заряд 349,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 349,1.

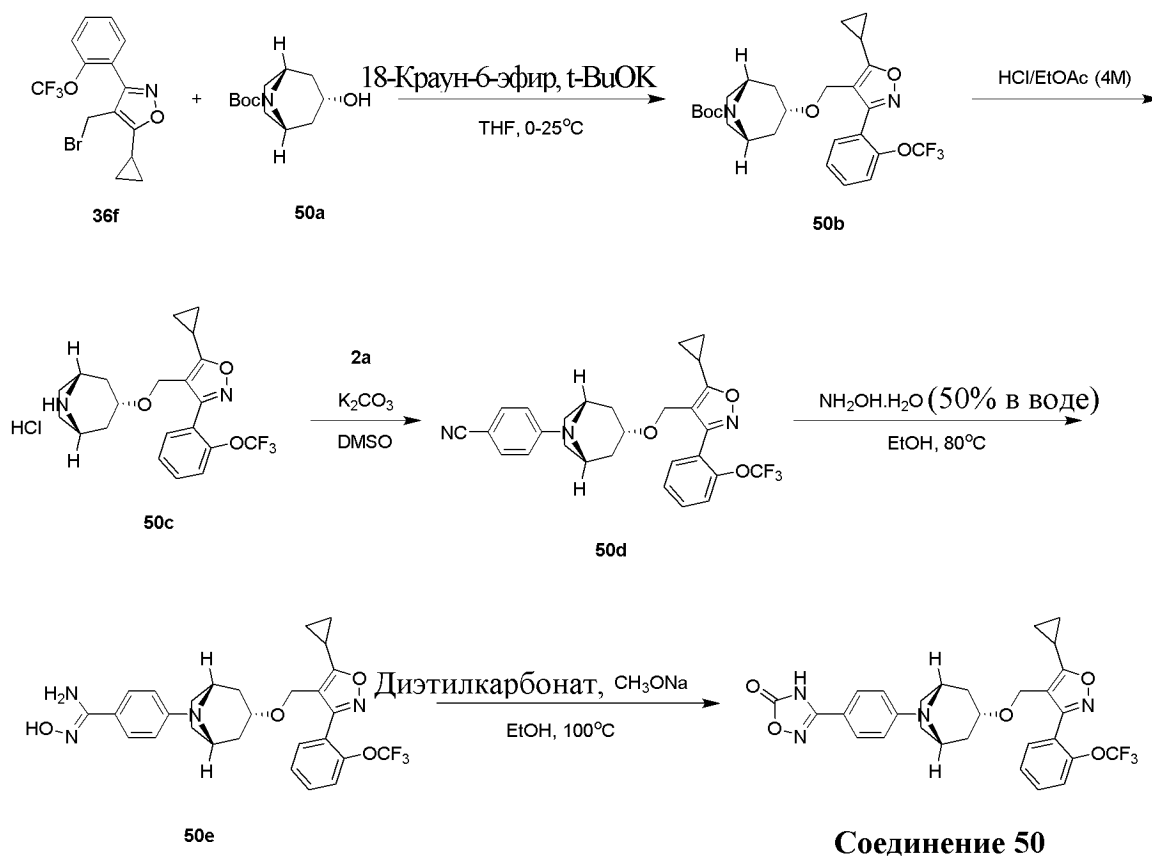
[0282] **4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-ил)бензонитрил (49c).** К раствору 4-((азепан-4-илокси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазола гидрохлорида (49b) (140 мг, 363,78 мкмоль) в DMSO (5 мл) добавляли K₂CO₃ (251,38 мг, 1,82 ммоль) и 4-фторбензонитрил (2a) (220,29 мг, 1,82 ммоль) при 20°C и смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=2:1) с получением 49c. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₆H₂₅F₂N₃O₂), необходимое значение масса/заряд 450,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 450,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,48-7,39 (m, 3H), 7,06-6,98 (m, 2H), 6,59 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,40-4,29 (m, 2H), 3,52-3,38 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 2H), 3,32-3,23 (m, 1H), 2,10 (tt, J=5,0, 8,4 Гц, 1H), 1,87-1,58 (m, 5H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 2H), 1,14-1,06 (m, 2H).

[0283] **(Z)-4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-ил)-N'-гидроксибензимидамид (49d).** К раствору 4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-ил)бензонитрила (49c) (100 мг, 222,47 мкмоль) в этаноле (5 мл) добавляли гидроксилламин (0,5 мл, 50% в воде) при 20°C и смесь нагревали до 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=10:1) с получением 49d. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₆H₂₈F₂N₄O₃), необходимое значение масса/заряд 483,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 483,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,49-7,38 (m, 3H), 7,06-6,98 (m, 2H), 6,61 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,78 (br s, 2H), 4,38-4,29 (m, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 3,34 (br t, J=4,1 Гц, 2H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 2H), 1,26-1,20 (m, 2H), 1,13-1,05 (m, 2H).

[0284] **3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 49).** К раствору (Z)-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)азепан-1-ил)-N'-гидроксибензимидамида (49d) (50 мг, 103,62 мкмоль) в этаноле (2,5 мл) добавляли диэтилкарбонат (487,50 мг, 4,13 ммоль, 0,5 мл) и CH₃ONa (93,30 мг, 518,11 мкмоль, 30% в MeOH) при 20°C и смесь нагревали 100°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=10:1) с получением соединения 49. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₆F₂N₄O₄), необходимое значение масса/заряд 509,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 509,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=11,07-10,88 (m, 1H), 7,58 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,03 (t, J=7,9 Гц, 2H), 6,68 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,40-4,29 (m, 2H), 3,46 (br d, J=6,0 Гц, 2H), 3,37 (br d, J=5,3 Гц, 2H), 3,34-3,26 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,81 (br d, J=4,9 Гц, 2H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,60 (br s, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,28-1,20 (m, 2H), 1,14-1,06 (m, 2H).

Пример 50

3-(4-((1R, F,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0285] **(1R,3R,5S)-трет-Бутил-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабисцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (50b).** К раствору (1R,3R,5S)-трет-бутил-3-гидрокси-8-азабисцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50a) (125,53 мг, 552,27 мкмоль) в THF (5 мл) добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (36f) (200 мг, 552,27 мкмоль) и 18-КРАУН-6 (218,96 мг, 828,41 мкмоль). Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли t-BuOK (1 М в THF, 828,41 мкл) при данной температуре. Полученную в результате смесь нагревали до 15°C и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 5:1) с получением 50b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₆H₃₁F₃N₂O₅), необходимое значение масса/заряд 509,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 509,4; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,62-7,47 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 2H), 4,29 (br d, J=4,9 Гц, 2H), 4,17-3,95 (m, 2H), 3,58-3,51 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 4H), 1,66 (br s, 1H), 1,62 (br s, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,27-1,18 (m, 2H), 1,15-1,07 (m, 2H).

[0286] **4-(((1R,3R,5S)-8-Азабисцикло[3.2.1]октан-3-илокси)метил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (50c).** Раствор (1R,3R,5S)-трет-бутил-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-

азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50b) (180 мг, 353,96 мкмоль) в смеси HCl/этилацетат (4 М, 6,00 мл) перемешивали при 15°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 50c. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{21}H_{23}F_3N_2O_3$), необходимое значение масса/заряд 409,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 409,1.

[0287]

4-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)бензонитрил (50d). К раствору 4-(((1R,3R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)метил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола гидрохлорида (50c) (150 мг, 337,17 мкмоль, HCl) в DMSO (3 мл) добавляли K_2CO_3 (279,60 мг, 2,02 ммоль) и 4-фторбензонитрил (2a) (204,18 мг, 1,69 ммоль) в герметично закрытой пробирке. Полученную в результате смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 26 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (8 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (5 мл * 3), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 5:1) с получением 50d. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{28}H_{26}F_3N_3O_3$), необходимое значение масса/заряд 510,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 510,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,60-7,48 (m, 2H), 7,44 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,39 (t, J=7,3 Гц, 2H), 6,64 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,13-4,07 (m, 2H), 3,44 (t, J=4,6 Гц, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 4H), 1,60 (br d, J=14,9 Гц, 2H), 1,26-1,20 (m, 2H), 1,16-1,06 (m, 2H).

[0288]

(Z)-4-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N'-гидроксибензимидамид (50e). К раствору 4-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)бензонитрила (50d) (110 мг, 215,89 мкмоль) в этаноле (1 мл) добавляли гидроксилламин (0,5 мл, 50% в воде) и смесь перемешивали в течение 4 часов при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 50e. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{28}H_{29}F_3N_4O_4$), необходимое значение масса/заряд 543,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 543,4; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,60-7,44 (m, 4H), 7,39 (br t, J=7,0 Гц, 2H), 6,69 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 4,78 (br s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,16-4,00 (m, 2H), 3,41 (br d, J=4,4 Гц, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 2,02-1,83 (m, 6H), 1,54 (br d, J=14,5 Гц, 2H), 1,26-1,17 (m, 2H), 1,16-1,07 (m, 2H).

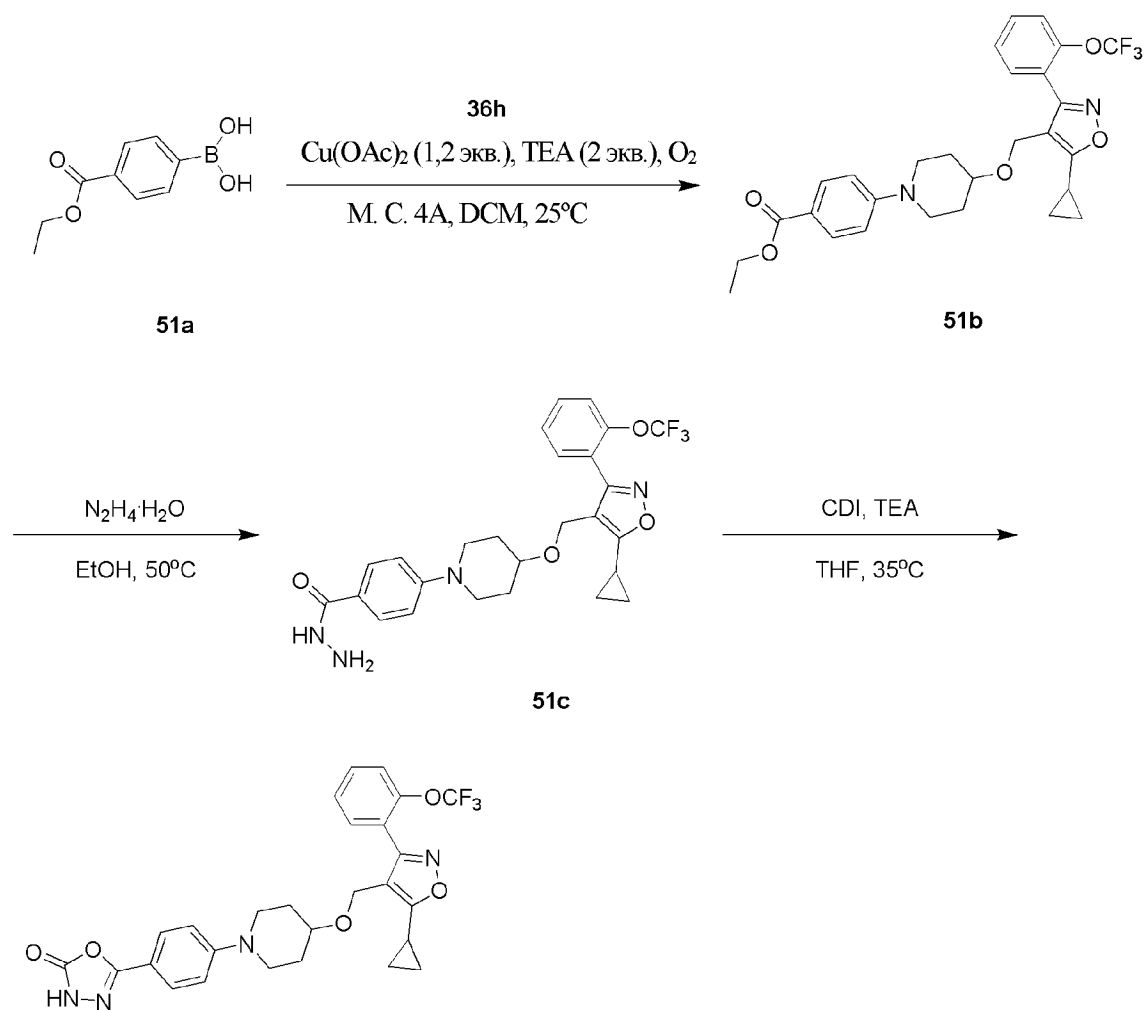
[0289]

3-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-

ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 50). К раствору (Z)-4-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N'-гидроксibenзимидамида (50e) (75 мг, 138,24 мкмоль) в этаноле (2 мл) добавляли диэтилкарбонат (979,80 мг, 8,29 ммоль, 1,00 мл) и CH_3ONa (56,44 мг, 829,42 мкмоль, 30%) в герметично закрытой пробирке. Полученную в результате смесь нагревали до 100°C, перемешивали в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние; колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 35% - 65%, 10 мин.) с получением соединения 50 (30 мг, 52,57 мкмоль, выход 38,03%, чистота 99,626%) в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$), необходимое значение масса/заряд 569,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 569,2; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,51-7,48 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,62-7,47 (m, 2H), 7,44-7,35 (m, 2H), 6,74 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,38-4,24 (m, 2H), 4,14 (br s, 2H), 3,48-3,41 (m, 1H), 2,12 (tt, J=5,1, 8,5 Гц, 1H), 2,03-1,78 (m, 6H), 1,61 (br d, J=14,6 Гц, 2H), 1,28-1,18 (m, 2H), 1,14-1,07 (m, 2H).

Пример 51

5-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



[0290] **Этил-4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензоат (51b).** К раствору 5-циклопропил-4-((пиперидин-4-илокси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (36h) (75 мг, 196,14 мкмоль) и 4-(этоксикарбонил)фенилбороновой кислоты (51a) (76,10 мг, 392,28 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (42,75 мг, 235,37 мкмоль), М. С. 4А (20 мг), ТЕА (39,70 мг, 392,28 мкмоль, 54,60 мкл) при 20°C. Суспензию несколько раз дегазировали под вакуумом и продували с помощью O_2 , затем перемешивали в атмосфере O_2 из баллона при 20°C в течение 16 часов. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали дихлорметаном (20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петroleйный эфир:этилацетат=3:1) с получением 51b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$), необходимое значение масса/заряд 531,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 531,2; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,90$

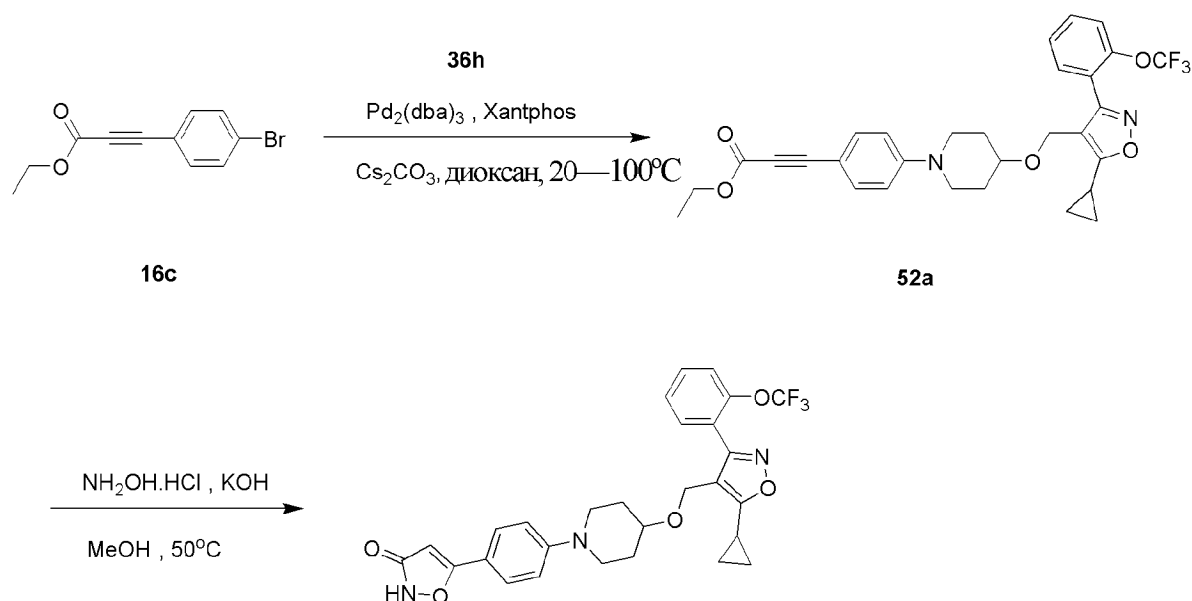
(d, J=8,9 Гц, 2H), 7,57 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 6,86-6,80 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,33 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,53-3,44 (m, 3H), 3,03 (ddd, J=3,3, 9,1, 12,7 Гц, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,62-1,57 (m, 1H), 1,53 (br d, J=3,9 Гц, 1H), 1,37 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,14-1,08 (m, 2H).

[0291] **4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензогидразид (51c).** К раствору этил-4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензоата (51b) (50 мг, 94,24 мкмоль) в этаноле (5 мл) добавляли гидразина гидрат (3,09 г, 61,73 ммоль, 3 мл) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов в пробирке и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя и с получением неочищенного 51c. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{27}F_3N_4O_4$), необходимое значение масса/заряд 517,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 517,2.

[0292] **5-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (соединение 51).** К смеси 4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)бензогидразида (51c) (50 мг, 96,80 мкмоль) в THF (10 мл) добавляли CDI (47,09 мг, 290,41 мкмоль), TEA (39,18 мг, 387,21 мкмоль, 53,90 мкл) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 8 часов и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. К остатку добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл * 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 40% - 70%, 10 мин.) с получением соединения 51. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{27}H_{25}F_3N_4O_5$), необходимое значение масса/заряд 543,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 543,2; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,49 (br s, 1H), 7,69 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,57 (dd, J=1,7, 7,8 Гц, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 6,88 (d, J=8,9 Гц, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,53-3,43 (m, 3H), 3,04 (ddd, J=3,4, 9,0, 12,7 Гц, 2H), 2,15 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,63-1,57 (m, 2H), 1,28-1,22 (m, 2H), 1,15-1,08 (m, 2H).

Пример 52

5-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)изоксазол-3(2H)-он



Соединение 52

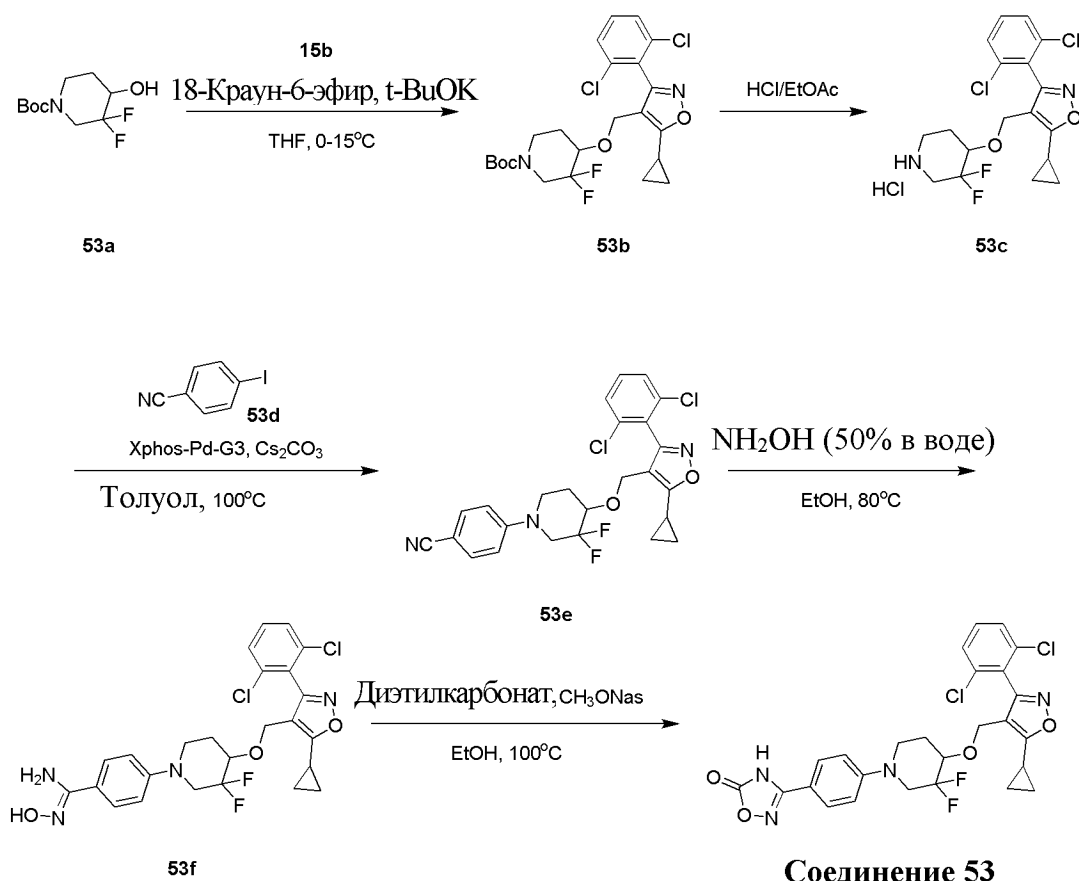
[0293] **Этил-3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)пропионат (52a).** К раствору 5-циклопропил-4-((пиперидин-4-илокси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола гидрохлорида (36h) (190 мг, 453,64 мкмоль) и этил-3-(4-бромфенил)пропиолата (16с) (229,62 мг, 907,27 мкмоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (591,22 мг, 1,81 ммоль), Xantphos (52,50 мг, 90,73 мкмоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (41,54 мг, 45,36 мкмоль) при 20°C. Смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 и перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали дихлорметаном (20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. К остатку добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 52a. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$), необходимое значение масса/заряд 555,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 555,2; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,59-7,55 (m, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,46 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 6,78 (d, J=8,9 Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,29 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,50-3,41 (m, 3H), 3,01 (ddd, J=3,4, 8,9, 12,7 Гц, 2H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,35 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,26-1,22 (m, 2H), 1,13-1,08 (m, 2H).

[0294] **5-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)изоксазол-3(2H)-он (соединение 52).** К смеси этил-3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)пропиолата (52a) (90 мг, 162,29 мкмоль) в метаноле (6 мл) добавляли гидроксилamina гидрохлорид (112,78 мг, 1,62 ммоль) и KOH (163,91 мг, 2,92 ммоль) при

20°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. К остатку добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 25% - 55%, 10 мин.) с получением соединения 52. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₈H₂₆F₃N₃O₅), необходимое значение масса/заряд 542,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 542,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,58 (br d, J=7,9 Гц, 3H), 7,51 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 6,88 (br d, J=8,6 Гц, 2H), 5,99 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,46 (br d, J=4,2 Гц, 3H), 2,99 (br t, J=9,3 Гц, 2H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,83 (br s, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,59 (br d, J=8,4 Гц, 2H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,14-1,08 (m, 2H).

Пример 53

3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0295] **трет-Бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат (53b).** К раствору 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (15b) (200 мг, 576,31 мкмоль) в THF (5 мл) добавляли трет-бутил-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (53a) (136,73 мг,

576,31 мкмоль) и 18-КРАУН-6 (228,49 мг, 864,47 мкмоль). Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли *t*-BuOK (1 М, 864,47 мкл). После добавления реакционную смесь нагревали до 15°C, перемешивали в течение 4 часов, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 5:1) с получением 53b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₃H₂₆Cl₂F₂N₂O₄), необходимые значения масса/заряд 503,1/505,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 503,1/505,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,47-7,40 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 4,58 (br d, J=10,8 Гц, 1H), 4,38 (d, J=12,2 Гц, 1H), 3,76 (br s, 1H), 3,63-3,46 (m, 2H), 3,32 (br s, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,19-2,08 (m, 1H), 1,68 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,49-1,39 (m, 9H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,19-1,11 (m, 2H).

[0296] **5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((3,3-дифторпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазола гидрохлорид (53c).** К раствору трет-бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (53b) (190 мг, 377,46 мкмоль) в смеси HCl/этилацетат (5 мл, 4 М) перемешивали в течение 2 часов при 15°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 53c. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₁₈H₁₈Cl₂F₂N₂O₂), необходимые значения масса/заряд 403,1/405,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 403,0/405,0.

[0297] **4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)бензонитрил (53e).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((3,3-дифторпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазола гидрохлорида (53c) (100 мг, 247,99 мкмоль) и 4-йодбензонитрила (53d) (85,19 мг, 371,98 мкмоль) в толуоле (2 мл) добавляли Xphos-Pd-G3 (20,99 мг, 24,80 мкмоль) и Cs₂CO₃ (161,60 мг, 495,97 мкмоль) в атмосфере N₂. Суспензию 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂, нагревали до 100°C и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до 45°C и разбавляли этилацетатом (10 мл), добавляли силикагель, функционализированный 3-меркаптопропилом (100 мг). Смесь перемешивали в течение 2 часов и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (10 мл) и объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 53e. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₅H₂₁Cl₂F₂N₃O₂), необходимые значения масса/заряд 504,1/506,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 504,3/506,3; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,53-7,46 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 1H), 6,82 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,63 (d, J=11,7 Гц, 1H), 4,42 (d, J=11,9 Гц, 1H), 3,68-3,51 (m, 2H), 3,34 (dq, J=2,8, 13,2 Гц, 2H), 3,21-3,04 (m, 1H), 2,14 (tt, J=5,0, 8,4 Гц, 1H), 1,92-1,79 (m, 1H), 1,76-1,63 (m, 1H), 1,34-1,22 (m, 2H), 1,21-1,08 (m, 2H).

[0298] **(Z)-4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-**

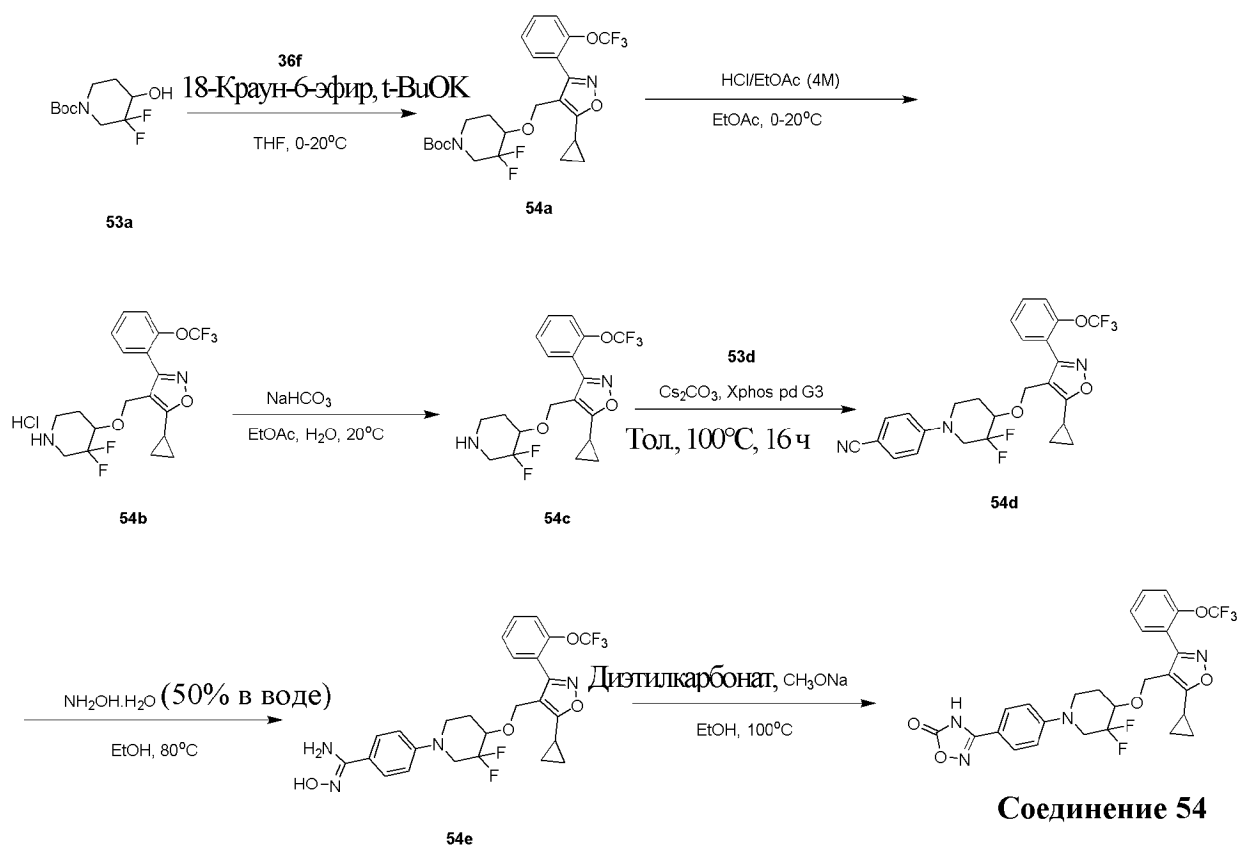
3,3-дифторпиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамид (53f). К раствору 4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)бензонитрила (53e) (40 мг, 79,31 мкмоль) в этаноле (1 мл) добавляли гидросиламин (0,5 мл, 50% раствор) в герметично закрытой пробирке при 15°. Смесь нагревали до 80°C, перемешивали в течение 4 часов, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 53e. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₅H₂₄Cl₂F₂N₄O₃), необходимые значения масса/заряд 537,1/539,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 537,0/538,9; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,51 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 6,85 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,79 (br s, 2H), 4,63 (d, J=11,9 Гц, 1H), 4,42 (d, J=11,9 Гц, 1H), 3,60 (br s, 1H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,30 (br d, J=13,0 Гц, 1H), 3,22 (br s, 1H), 3,06 (br t, J=10,3 Гц, 1H), 2,22-2,08 (m, 1H), 1,88 (br s, 1H), 1,74 (br s, 1H), 1,35-1,21 (m, 2H), 1,15 (br dd, J=2,6, 8,2 Гц, 2H).

[0299] **3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 53).**

[0300] К раствору (Z)-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамида (53f) (40 мг, 74,43 мкмоль) в этаноле (0,3 мл) добавляли диэтилкарбонат (527,58 мг, 4,47 ммоль, 541,11 мкл) и CH₃ONa (101,31 мг, 446,61 мкмоль, 30% раствор) в герметично закрытой пробирке. Смесь нагревали до 100°C, перемешивали в течение 2 часов и разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние; колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 30% - 60%, 10 мин.) с получением соединения 53. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₆H₂₂Cl₂F₂N₄O₄), необходимые значения масса/заряд 563,1/565,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 563,1/565,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,63 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 1H), 6,91 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 4,64 (d, J=11,7 Гц, 1H), 4,43 (d, J=12,2 Гц, 1H), 3,68-3,52 (m, 2H), 3,44-3,27 (m, 2H), 3,14 (br t, J=10,5 Гц, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,88 (br s, 1H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,37-1,22 (m, 2H), 1,22-1,08 (m, 2H).

Пример 54

3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0301] **трет-Бутил-4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат (54a).** К раствору трет-бутил-3,3-дифтор-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (53a) (255,49 мг, 1,08 ммоль) в THF (20 мл) добавляли 18-краун-6 (328,45 мг, 1,24 ммоль), t-BuOK (1 M, 1,24 мл) при 0°C. Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа, затем добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (36f) (300 мг, 828,41 мкмоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. В реакционную смесь добавляли воду (35 мл) и этилацетат (55 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (25 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (40 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 20 г Sepa Flash® Silica Flash Column, элюент: градиент 0~20% этилацетат/петролейный эфир при 150 мл/мин.) с получением 54a. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₄H₂₇F₅N₂O₅), необходимое значение масса/заряд 519,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 519,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,57-7,51 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,40 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4,63 (br d, J=11,2 Гц, 1H), 4,45 (d, J=11,8 Гц, 1H), 3,75 (br s, 1H), 3,59-3,52 (m, 2H), 3,50-3,30 (m, 2H), 3,05 (br s, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,71 (br s, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,26-1,22 (m, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H).

[0302] **5-Циклопропил-4-(((3,3-дифторпиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-**

(трифторметокси)фенил)изоксазол (54b). К раствору трет-бутил-4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (54a) (420 мг, 810,07 мкмоль) в этилацетате (2 мл) добавляли HCl/этилацетат (16 мл, 4 М) при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 54b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{19}H_{19}F_5N_2O_3$), необходимое значение масса/заряд 419,1, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 419,1.

[0303] **5-Циклопропил-4-(((3,3-дифторпиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (54c).** К раствору 5-циклопропил-4-(((3,3-дифторпиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола гидрохлорида (54b) (300 мг, 659,60 мкмоль) в этилацетате (12 мл) и H_2O (1,5 мл) добавляли $NaHCO_3$ (443,31 мг, 5,28 ммоль, 205,23 мкл) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разделяли и органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 54c. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{19}H_{19}F_5N_2O_3$), необходимое значение масса/заряд 419,1, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 419,1.

[0304] **4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)бензонитрил (54d).** К раствору 5-циклопропил-4-(((3,3-дифторпиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (54c) (100 мг, 239,03 мкмоль) и 4-йодбензонитрила (53d) (82,11 мг, 358,55 мкмоль) в толуоле (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (155,76 мг, 478,06 мкмоль) и Xphos-Pd-G3 (20,23 мг, 23,90 мкмоль) при 20°C. Суспензию несколько раз дегазировали под вакуумом и продували с помощью N_2 и перемешивали в атмосфере N_2 при 100°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. К остатку добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=от 1:0 до 0:1) с получением 54d. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{22}F_5N_3O$), необходимое значение масса/заряд 520,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 520,2; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,58-7,46 (m, 4H), 7,42-7,37 (m, 2H), 6,82 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,69 (d, J=11,7 Гц, 1H), 4,50 (d, J=11,7 Гц, 1H), 3,68-3,54 (m, 2H), 3,48-3,28 (m, 2H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,12 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,86 (ddd, J=3,8, 9,9, 13,7 Гц, 1H), 1,77-1,64 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 2H), 1,17-1,12 (m, 2H).

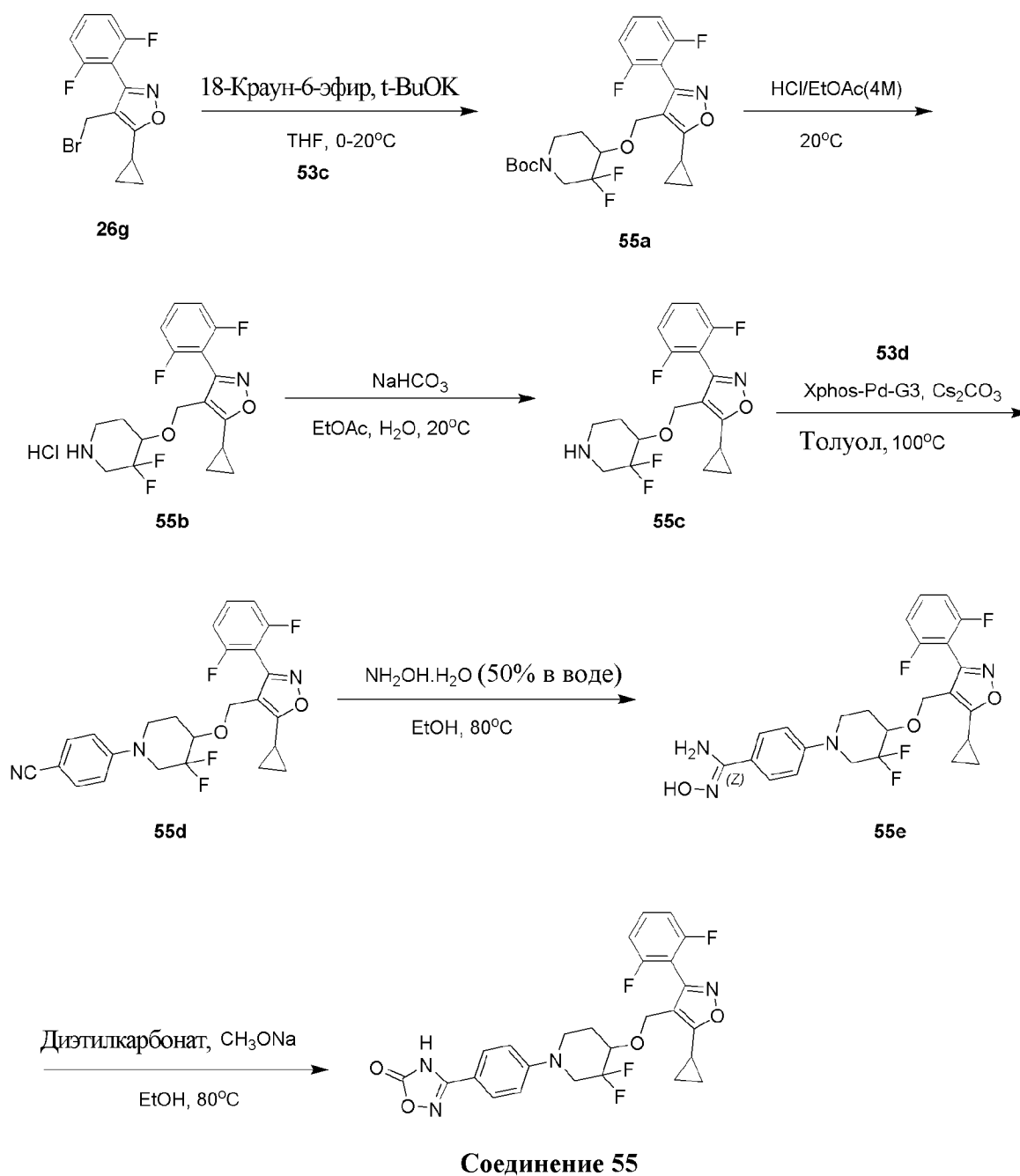
[0305] **(Z)-4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидаид (54e).** К раствору 4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)бензонитрила (54d) (60 мг, 115,50 мкмоль) в этаноле (6 мл)

добавляли гидроксилламин (22,89 мг, 346,51 мкмоль, 3 мл, 50% в воде) при 20°C. Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂ и перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли водой (5 мл) и этилацетатом (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=10:1) с получением 54e. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₆H₂₅F₅N₄O₄), необходимое значение масса/заряд 553,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 553,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,59-7,49 (m, 4H), 7,42-7,36 (m, 2H), 6,85 (d, J=8,9 Гц, 2H), 4,79 (br s, 2H), 4,69 (d, J=11,7 Гц, 1H), 4,49 (d, J=11,7 Гц, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,49-3,30 (m, 2H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,72 (br dd, J=3,9, 9,8 Гц, 1H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H)

[0306] **3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 54).** К смеси (Z)-4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-N'-гидроксibenзимидамида (54e) (60 мг, 108,60 мкмоль) в этаноле (6 мл) добавляли диэтилкарбонат (1,95 г, 16,51 ммоль, 2 мл) и CH₃ONa (195,55 мг, 1,09 ммоль, 0,6 мл, 30% в MeOH) при 20°C. Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂ и перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли водой (5 мл) и этилацетатом (5 мл), затем фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 25% - 60%, 10 мин.) с получением соединения 54. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₃F₅N₄O₅), необходимое значение масса/заряд 579,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 579,3; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,63 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 6,92 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,70 (d, J=11,7 Гц, 1H), 4,50 (d, J=11,7 Гц, 1H), 3,68-3,54 (m, 2H), 3,50-3,38 (m, 1H), 3,33 (br d, J=13,3 Гц, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,13 (tt, J=5,0, 8,4 Гц, 1H), 1,89 (ddd, J=3,7, 9,7, 13,5 Гц, 1H), 1,72 (br dd, J=4,3, 9,6 Гц, 1H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H).

Пример 55

3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0307] **трет-Бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат (55a).** К раствору 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазола (26g) (219,02 мг, 923,20 мкмоль) и трет-бутил-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (53с) (290 мг, 923,20 мкмоль) в THF (10 мл) по каплям добавляли 18-КРАУН-6 (366,03 мг, 1,38 ммоль) и К-БуОК (1 М в THF, 1,38 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением 55a. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₃H₂₆F₄N₂O₄), необходимое значение масса/заряд 471,2,

определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 415,3; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ =7,44 (tt, J =6,4, 8,5 Гц, 1H), 7,07-6,98 (m, 2H), 4,63 (br d, J =12,0 Гц, 1H), 4,45 (d, J =12,0 Гц, 1H), 3,79 (br d, J =14,2 Гц, 1H), 3,64-3,45 (m, 2H), 3,44-3,24 (m, 1H), 3,05 (br s, 1H), 2,12 (tt, J =5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,77-1,64 (m, 1H), 1,56-1,49 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,28-1,22 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 2H).

[0308] **5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)-4-(((3,3-дифторпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазол (55b)**. К раствору трет-бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (55a) (230 мг, 488,89 мкмоль) в этилацетате (5 мл) добавляли HCl/этилацетат (5,00 мл, 4 М) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 55b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$), необходимое значение масса/заряд 371,1, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 371,1.

[0309] **5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)-4-(((3,3-дифторпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазол (55c)**. К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)-4-(((3,3-дифторпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазола гидрохлорида (55b) (240 мг, 589,97 мкмоль) в этилацетате (5 мл) и H_2O (1 мл) добавляли NaHCO_3 (247,82 мг, 2,95 ммоль, 114,73 мкл) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 55c.

[0310] **4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)бензонитрил (55d)**. К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)-4-(((3,3-дифторпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазола (55c) (80 мг, 216,02 мкмоль) и 4-йодбензонитрила (53d) (74,21 мг, 324,03 мкмоль) в толуоле (4 мл) добавляли [2-(2-аминофенил)фенил]палладий(1+); дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан; метансульфонат (18,28 мг, 21,60 мкмоль) и Cs_2CO_3 (140,77 мг, 432,03 мкмоль) при 20°C. Смесь нагревали при 100°C в течение 16 часов, выливали в H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл * 3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 55d. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$), необходимое значение масса/заряд 472,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 472,2.

[0311] **(Z)-4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамид (55e)**. К раствору 4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-

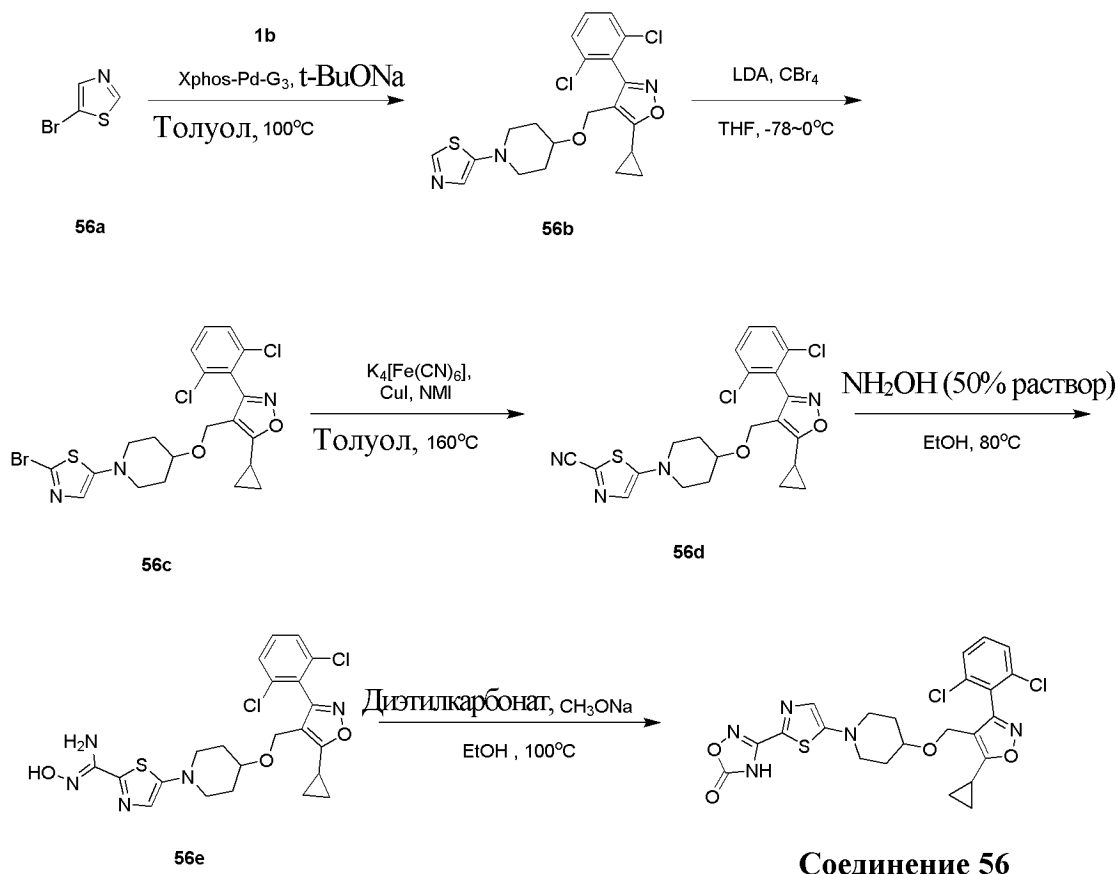
[0312] 1-ил)бензонитрила (55d) (50 мг, 106,06 мкмоль) в этаноле (5 мл) добавляли гидроксилламин (7,01 мг, 106,06 мкмоль, 0,5 мл, 50% в воде) при 20°C и смесь нагревали до 80°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали

солевым раствором (20 мл) и сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 55e. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3$), необходимое значение масса/заряд 505,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 505,2.

[0313] **3-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 55).** К раствору (Z)-4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-N'-гидроксibenзимидамида (55e) (40 мг, 79,29 мкмоль) в этаноле (4 мл) добавляли диэтилкарбонат (468,33 мг, 3,96 ммоль, 480,34 мкл) и CH_3ONa (71,39 мг, 396,45 мкмоль, 30% в MeOH) при 20°C в герметично закрытой пробирке. Смесь нагревали до 100°C в течение 0,5 часа и к смеси добавляли воду (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2) и объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением соединения 55. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4$), необходимое значение масса/заряд 531,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 531,3; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,62$ (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,03 (t, J=7,8 Гц, 2H), 6,92 (br d, J=8,9 Гц, 2H), 4,69 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,50 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,68-3,53 (m, 2H), 3,48-3,30 (m, 2H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,87 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 1,71 (br dd, J=4,8, 9,9 Гц, 1H), 1,29-1,26 (m, 2H), 1,18-1,12 (m, 2H).

Пример 56

3-(5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0314] **5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((1-(тиазол-5-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазол (56b)**. К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (1 г, 2,48 ммоль) и 5-бромтиазола (56a) (487,52 мг, 2,97 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли Xphos-Pd-G3 (419,31 мг, 495,38 мкмоль) и t-BuONa (714,12 мг, 7,43 ммоль). Смесь три раза дегазировали и продували с помощью N₂ и полученную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 18 часов. Смесь охлаждали до 45°C и разбавляли этилацетатом (10 мл). Добавляли силикагель, функционализированный 3-меркаптопропилем (200 мг), и смесь перемешивали в течение 2 часов при 45°C. Смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 1:1) с получением 56b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₁H₂₁Cl₂N₃O₂S), необходимые значения масса/заряд 450,1/452,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 450,0/452,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,18 (s, 1H), 7,41-7,27 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,44 (td, J=3,7, 7,3 Гц, 1H), 3,08 (ddd, J=3,7, 7,6, 11,7 Гц, 2H), 2,88 (ddd, J=3,7, 7,9, 11,9 Гц, 2H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 2H), 1,32-1,23 (m, 2H), 1,19-1,08 (m, 2H).

[0315] **4-(((1-(2-Бромтиазол-5-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-5-циклопропил-**

3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (56c). К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((1-(тиазол-5-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазола (56b) (300 мг, 666,10 мкмоль) в THF (2 мл) добавляли LDA (2 М, 499,58 мкл) при -78°C и перемешивали в течение 10 минут, затем по каплям добавляли CBr₄ (242,99 мг, 732,71 мкмоль), растворенный в THF (2 мл), при данной температуре и смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов при 0°C. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 5:1) с получением 56c. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₁H₂₀BrCl₂N₃O₂S), необходимые значения масса/заряд 530,0/528,0, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 530,0/528,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,43-7,35 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,44 (td, J=3,4, 6,8 Гц, 1H), 3,00 (tdd, J=3,9, 7,8, 11,7 Гц, 2H), 2,82 (ddd, J=3,9, 7,6, 12,0 Гц, 2H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,77 (tdd, J=3,7, 8,3, 12,7 Гц, 2H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,32-1,23 (m, 2H), 1,19-1,07 (m, 2H).

[0316]

5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиазол-2-карбонитрил (56d). К раствору 4-(((1-(2-бромтиазол-5-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (56c) (200 мг, 377,87 мкмоль) в толуоле (3 мл) добавляли K₄[Fe(CN)₆] (55,67 мг, 151,15 мкмоль), CuI (21,59 мг, 113,36 мкмоль) и 1-метилимидазол (62,05 мг, 755,75 мкмоль, 60,24 мкл) в герметично закрытой пробирке, затем барботировали с помощью N₂ в течение 1 минуты. Полученную смесь нагревали до 160°C и перемешивали в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=1:2) с получением 56d. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₂H₂₀Cl₂N₄O₂S), необходимые значения масса/заряд 475,1/477,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 475,0/477,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,45-7,35 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,24-3,11 (m, 2H), 3,09-3,00 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,19-1,09 (m, 2H).

[0317]

(Z)-5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидрокситиазол-2-карбоксимид (56e). К раствору 5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиазол-2-карбонитрила (56d) (40 мг, 84,14 мкмоль) в этаноле (0,5 мл) добавляли гидроксилламин (0,2 мл, 50% в воде) и смесь перемешивали в течение 4 часов при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=10:1) с

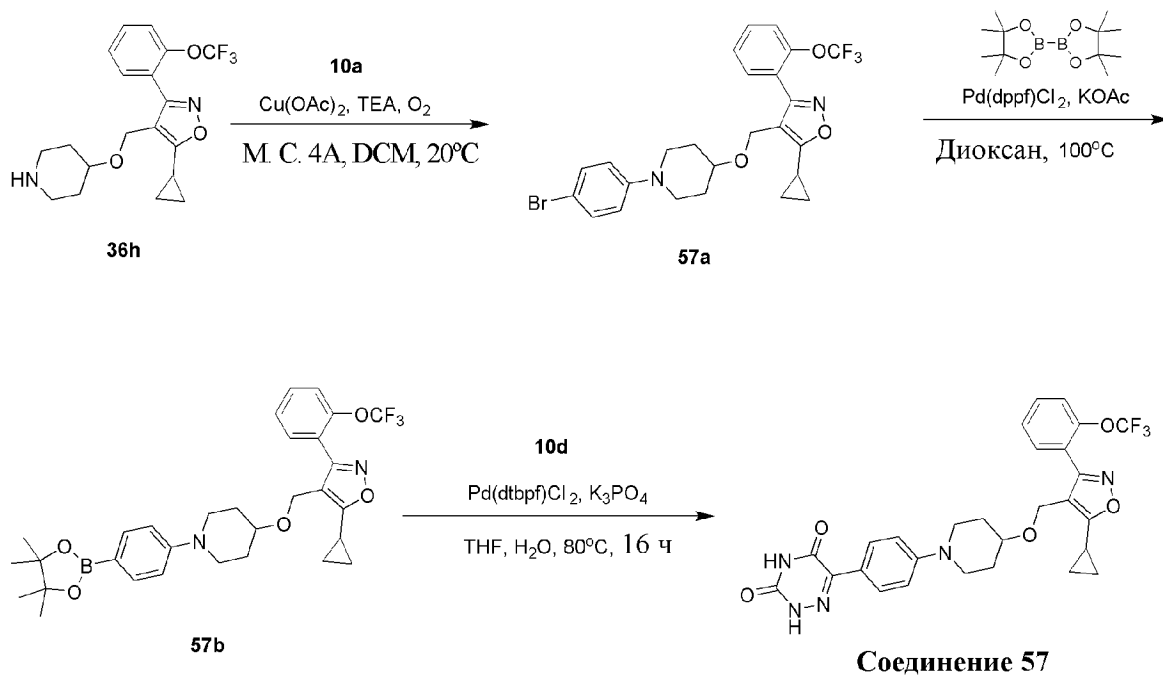
получением 56е. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{22}H_{23}Cl_2N_5O_3S$), необходимые значения масса/заряд 508,1/510,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 508,0/510,0.

[0318] **3-(5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 56).**

[0319] К раствору (Z)-5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидрокситиазол-2-карбоксимидамида (56е) (25 мг, 49,17 мкмоль) в этаноле (1 мл) добавляли диэтилкарбонат (348,52 мг, 2,95 ммоль, 357,46 мкл) и CH_3ONa (15,94 мг, 295,03 мкмоль) в герметично закрытой пробирке. Смесь нагревали до $100^\circ C$ и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (5 мл * 4), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия TFA; колонка: Nano-micro Kromasil C18 100 * 40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: 25% - 57%, 8 мин.) и повторно очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , дихлорметан:метанол=10:1) с получением соединения 56. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{23}H_{21}Cl_2N_5O_4S$), необходимые значения масса/заряд 534,1/536,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 534,2/536,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,51-7,32 (m, 3H), 7,09 (br s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,63 (br s, 1H), 3,37-3,24 (m, 2H), 3,15 (br d, J=5,3 Гц, 2H), 2,17 (br s, 1H), 1,85 (br s, 2H), 1,74 (br s, 2H), 1,33 (br s, 2H), 1,23 (br s, 2H).

Пример 57

6-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион



[0320] **4-(((1-(4-Бромфенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (57a).** К раствору 5-циклопропил-4-(((пиперидин-4-илокси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (36h) (80 мг, 209,22 мкмоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли (4-бромфенил)бороновую кислоту (10a) (63,02 мг, 313,83 мкмоль), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (45,60 мг, 251,06 мкмоль), TEA (42,34 мг, 418,44 мкмоль, 58,24 мкл) и молекулярное сито 4A (20 мг) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов в атмосфере O_2 из баллона, разбавляли этилацетатом (30 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали с помощью H_2O (10 мл), солевого раствора (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 57a. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_3$), необходимое значение масса/заряд 537,0, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 537,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,58$ (dd, $J=1,4, 7,9$ Гц, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,31 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 6,75 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,42 (tt, $J=3,9, 8,1$ Гц, 1H), 3,36-3,27 (m, 2H), 2,84 (ddd, $J=3,2, 9,2, 12,3$ Гц, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,84 (br dd, $J=3,0, 15,4$ Гц, 2H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 2H), 1,15-1,08 (m, 2H).

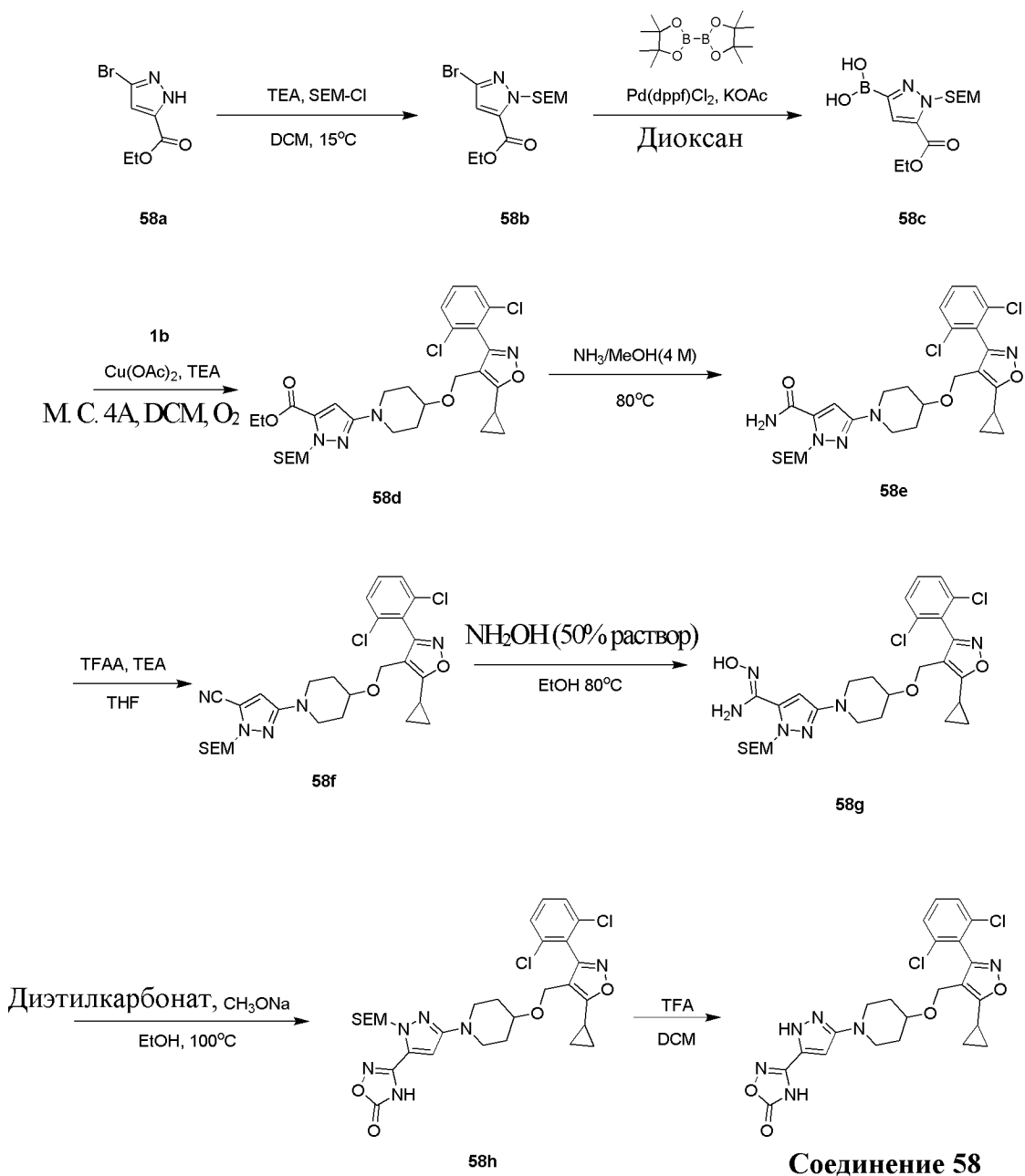
[0321] **5-Циклопропил-4-(((1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (57b).** К раствору 4-(((1-(4-бромфенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (57a) (90 мг, 167,48 мкмоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (127,59 мг, 502,45 мкмоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (12,25 мг, 16,75 мкмоль) и KOAc (32,87 мг, 334,97 мкмоль) при 20°C. Полученную смесь три раза дегазировали и продували с помощью N_2 и нагревали до 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и фильтровали, а фильтрат промывали с помощью H_2O (10 мл), солевого раствора (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 57b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_5$), необходимые значения масса/заряд 585,3/586,3, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 585,0/586,1.

[0322] **6-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион (соединение 57).** К раствору 5-циклопропил-4-(((1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (57b) (45 мг, 77,00 мкмоль) и 6-бром-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона (10d) (44,34 мг, 230,99 мкмоль) в THF (3,2 мл) и H_2O (0,8 мл) добавляли дитрет-бутил-(циклопентил)фосфан; дихлорпалладий; железо (5,02 мг, 7,70 мкмоль) и K_3PO_4 (32,69 мг, 154,00 мкмоль, 2 экв.) при 20°C. Полученную смесь три раза дегазировали и продували с помощью N_2 , нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 часов в атмосфере N_2 . К смеси добавляли воду (10 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную

органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Nano-micro Kromasil C18 100 * 40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: 25% - 55%, 8 мин.) и лиофилизировали с получением соединения 57. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$), необходимое значение масса/заряд 570,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 570,2; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=10,08$ (br s, 1H), 9,25 (br s, 1H), 8,05 (br d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,58 (br d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,35-3,80 (m, 1H), 3,63 (br s, 1H), 3,44-3,31 (m, 2H), 3,26 (br s, 2H), 2,12 (br t, $J=8,3$ Гц, 3H), 1,79 (br d, $J=11,4$ Гц, 2H), 1,30-1,21 (m, 2H), 1,18-1,09 (m, 2H).

Пример 58

3-(3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0323] **Этил-3-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (58b).** К раствору этил-3-бром-1H-пиразол-5-карбоксилата (58a) (0,88 г, 4,02 ммоль) в дихлорметане (20 мл) по каплям добавляли TEA (609,81 мг, 6,03 ммоль, 838,80 мкл) и SEM-Cl (703,31 мг, 4,22 ммоль, 746,61 мкл) при 15°C и смесь перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 10:1) с получением 58b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₁₂H₂₁BrN₂O₃Si), необходимые значения масса/заряд 351,1/349,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 291,2/293,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,64 (s, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,74 (q, J=7,1

Гц, 2H), 3,99 (t, 2H), 1,75 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,31-1,23 (m, 2H), 0,35 (s, 9H).

[0324] **(5-(Этоксикарбонил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)бороновая кислота (58c).** К раствору этил-3-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (58b) (900 мг, 2,58 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (3,27 г, 12,88 ммоль) в 1,4-ДИОКСАНЕ (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (377,07 мг, 515,32 мкмоль) и KOAc (505,74 мг, 5,15 ммоль). Реакционную смесь три раза дегазировали и продували с помощью N₂, нагревали до 100°C и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл), добавляли силикагель, функционализированный 3-меркаптопропилом (500 мг) и смесь перемешивали при 45°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали этилацетатом (5 мл * 3). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия TFA; колонка: Phenomenex luna c18 250 мм * 100 мм * 15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: 35% - 65%, 20 мин.) и лиофилизировали с получением 58c. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₁₂H₂₃BN₂O₅Si), необходимые значения масса/заряд 315,2/314,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 315,3/314,3; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,30 (s, 1H), 6,01-5,83 (m, 2H), 4,44-4,31 (m, 2H), 3,69-3,52 (m, 2H), 1,45-1,34 (m, 3H), 0,97-0,84 (m, 2H), 0,10-0,19 (m, 9H).

[0325] **Этил-3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (58d).** К смеси (5-(этоксикарбонил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)бороновой кислоты (58c) (200 мг, 636,50 мкмоль) и 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (268,83 мг, 731,98 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли Cu(OAc)₂ (115,61 мг, 636,50 мкмоль), TEA (128,81 мг, 1,27 ммоль, 177,19 мкл) и молекулярное сито 4A (30 мг) при 15°C. Полученную суспензию 3 раза дегазировали и продували с помощью O₂, нагревали до 25°C и перемешивали в течение 20 часов в атмосфере O₂ из баллона. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали дихлорметаном (10 мл * 2). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=10:1) с получением 58d. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₃₀H₄₀Cl₂N₄O₅Si), необходимые значения масса/заряд 635,2/637,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 635,2/637,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,44-7,37 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,40-4,23 (m, 4H), 3,68-3,51 (m, 2H), 3,45-3,30 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 1H), 2,84 (br t, J=9,3 Гц, 2H), 2,23-2,11 (m, 1H), 1,75 (br s, 1H), 1,83-1,69 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,37 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,32-1,23 (m, 3H), 1,13 (br dd, J=2,7, 8,3 Гц, 1H), 1,18-1,07 (m, 1H), 0,94-0,86 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

[0326] **3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-**

ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (58e). Раствор этил-3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (58d) (100 мг, 157,32 мкмоль) в смеси NH_3 /метанол (8 мл, 4 М) перемешивали при 80°C в течение 18 часов в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , дихлорметан:метанол=10:1) с получением 58e. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{Si}$), необходимые значения масса/заряд 606,2/608,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 606,2/608,2; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,44-7,37 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,01 (br s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,74-3,59 (m, 2H), 3,47-3,29 (m, 3H), 2,93-2,74 (m, 2H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,51 (br dd, J=4,2, 8,7 Гц, 2H), 1,31-1,24 (m, 3H), 1,17-1,08 (m, 2H), 0,99-0,86 (m, 2H), 0,06-0,07 (m, 9H).

[0327]

3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбонитрил (58f). К раствору 3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (58e) (40 мг, 65,94 мкмоль) в THF (1 мл) добавляли TEA (40,03 мг, 395,64 мкмоль, 55,07 мкл) при 0°C, затем добавляли TFAA (41,55 мг, 197,82 мкмоль, 27,52 мкл) и смесь перемешивали в течение 10 минут при 15°C. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=2:1) с получением 58f. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{Si}$), необходимые значения масса/заряд 588,2/590,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 588,1, 590,2; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,45-7,36 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,68-3,54 (m, 2H), 3,44-3,26 (m, 3H), 2,88 (ddd, J=3,4, 9,0, 12,5 Гц, 2H), 2,22-2,09 (m, 1H), 1,74 (br s, 2H), 1,62-1,42 (m, 3H), 1,32-1,19 (m, 3H), 1,17-1,06 (m, 2H), 1,00-0,85 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

[0328]

(Z)-3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидрокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбоксимида (58g). К раствору 3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбонитрила (58f) (50 мг, 84,95 мкмоль) в этаноле (1 мл) одной порцией добавляли гидроксиламин (0,5 мл, 50% в воде). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством

препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=10:1) с получением 58g. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₈H₃₈Cl₂N₆O₄Si), необходимые значения масса/заряд 621,2/623,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 621,2/623,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,44-7,36 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 6,80 (br s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,71-3,61 (m, 2H), 3,43-3,30 (m, 3H), 2,87-2,74 (m, 2H), 2,24-2,09 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,18-1,07 (m, 2H), 0,97-0,85 (m, 2H), -0,01 (s, 9H).

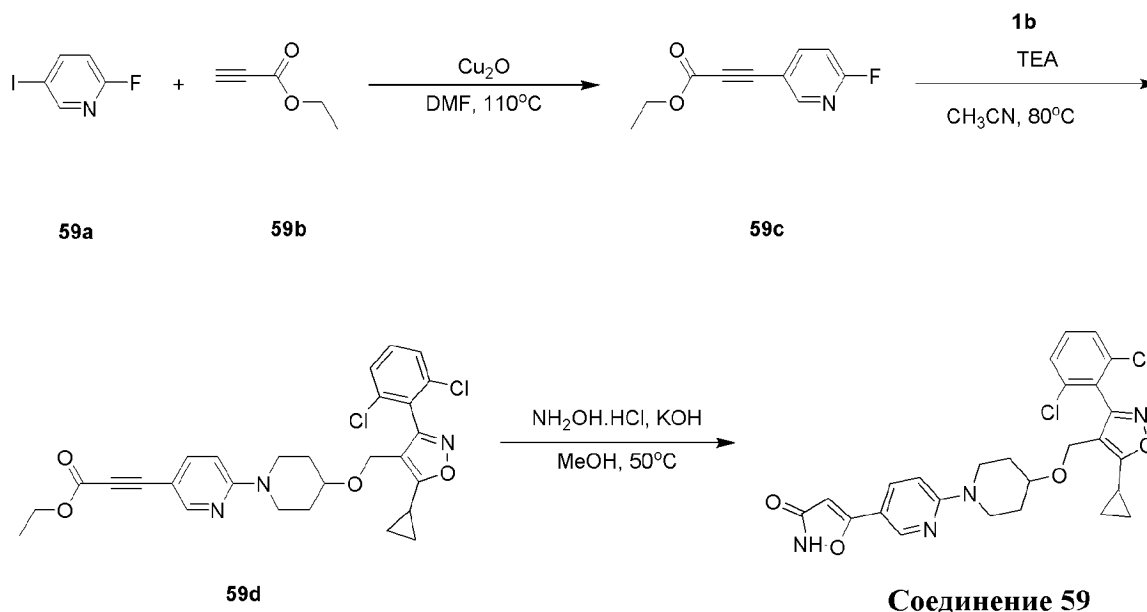
[0329] **3-(3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (58h).** К раствору (Z)-3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидрокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбоксимидамида (58g) (45 мг, 72,39 мкмоль) в этаноле (1 мл) добавляли CH₃ONa (78,21 мг, 434,34 мкмоль, 30% в MeOH) и диэтилкарбонат (513,09 мг, 4,34 ммоль, 526,25 мкл) в герметично закрытой пробирке. Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом 30 мл (10 мл * 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=10:1) с получением 58h. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₉H₃₆Cl₂N₆O₅Si), необходимые значения масса/заряд 647,2/649,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 647,2/649,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,44-7,37 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 1H), 6,31 (br s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,46-3,29 (m, 3H), 2,87 (br t, J=9,0 Гц, 2H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,75 (br s, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 2H), 1,17-1,06 (m, 2H), 1,03-0,90 (m, 2H), 0,10-0,04 (m, 9H).

[0330] **3-(3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 58).** К раствору 3-(3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (58h) (8 мг, 12,35 мкмоль) в дихлорметане (0,2 мл) добавляли TFA (0,1 мл) и перемешивали в течение 2 часов при 15°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия TFA; колонка: Phenomenex luna C18 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: 40% - 60%, 12 мин.) и лиофилизировали с получением соединения 58. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₃H₂₂Cl₂N₆O₄), необходимые значения масса/заряд 517,1/519,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 517,1/519,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=13,40 (br s, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,49 (td, J=3,4, 6,5 Гц, 1H), 3,21-3,08 (m, 2H), 2,97 (ddd, J=3,9, 7,1, 11,5 Гц, 2H), 2,14 (tt, J=5,0, 8,5

Гц, 1H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,65 (br dd, J=6,8, 10,8 Гц, 2H), 1,34-1,24 (m, 2H), 1,19-1,09 (m, 2H).

Пример 59

5-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-3(2H)-он



[0331] **Этил-3-(6-фторпиридин-3-ил)пропионат (59с).** К раствору 2-фтор-5-йодпиридина (59a) (0,3 г, 1,35 ммоль) и этилпропиолата (59b) (395,94 мг, 4,04 ммоль, 395,94 мкл) в DMF (3 мл) добавляли Cu_2O (19,25 мг, 134,54 мкмоль, 13,75 мкл) в атмосфере N_2 . Полученную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 , нагревали до 110°C и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=от 100:1 до 50:1) с получением 59с. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,47$ (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,98 (ddd, J=2,4, 7,3, 8,3 Гц, 1H), 6,99 (dd, J=2,9, 8,3 Гц, 1H), 4,32 (q, J=7,3 Гц, 2H), 1,37 (t, J=7,3 Гц, 3H).

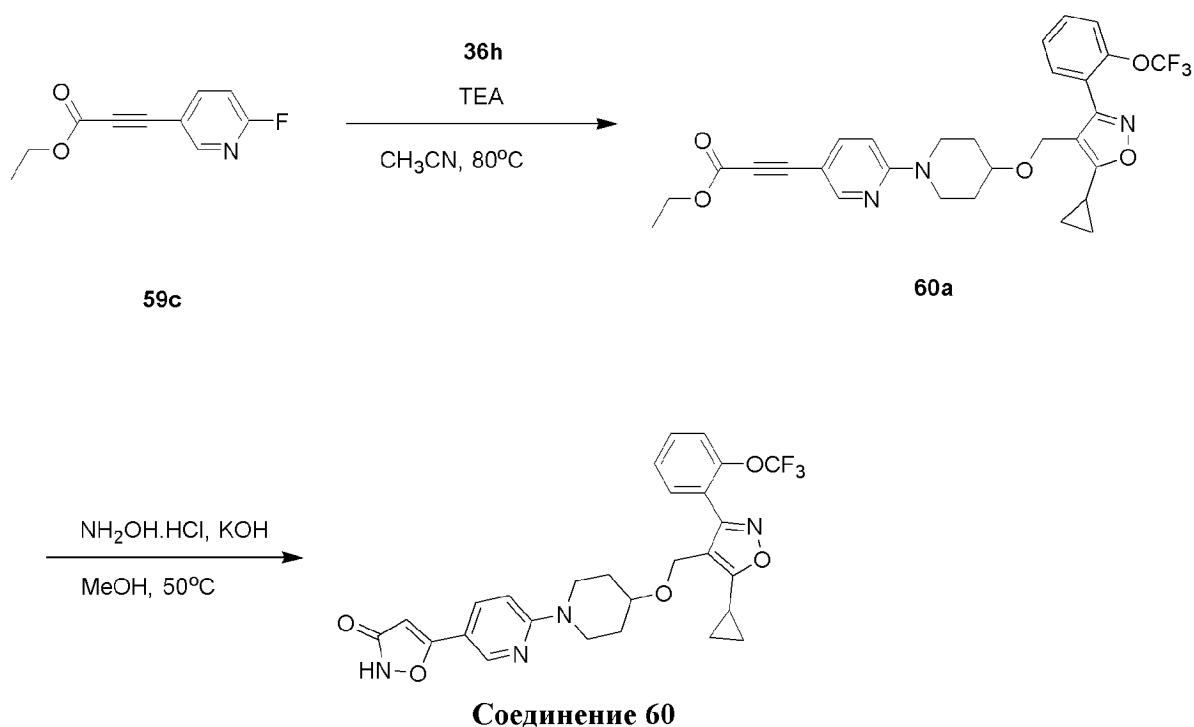
[0332] **Этил-3-(6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пропионат (59d).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (209,00 мг, 517,67 мкмоль) в CH_3CN (1 мл) добавляли TEA (104,77 мг, 1,04 ммоль, 144,11 мкл) и этил-3-(6-фторпиридин-3-ил)пропионат (59с) (100 мг, 517,67 мкмоль) и смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 23 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток

очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением **59d**. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 540,1/542,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 540,2/542,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,37 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,41 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,54 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,29 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,78-3,65 (m, 2H), 3,51 (tt, J=3,7, 7,3 Гц, 1H), 3,38-3,26 (m, 2H), 2,15 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 3H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,18-1,09 (m, 2H).

[0333] **5-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-3(2H)-он (соединение 59).** К раствору этил-3-(6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пропиолата (59d) (130 мг, 240,55 мкмоль) в метаноле (2 мл) добавляли гидроксиламина гидрохлорид (167,16 мг, 2,41 ммоль) и КОН (242,93 мг, 4,33 ммоль) при 15°C. Смесь нагревали до 50°C, перемешивали в течение 18 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , дихлорметан:метанол=10:1) с получением соединения 59. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 527,1/529,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 527,2/529,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 1H), 6,63 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,03 (br s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,82-3,67 (m, 2H), 3,51 (td, J=3,9, 7,5 Гц, 1H), 3,40-3,24 (m, 2H), 2,16 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,83-1,66 (m, 2H), 1,50 (dtd, J=3,9, 8,2, 12,5 Гц, 2H), 1,32-1,24 (m, 2H), 1,19-1,08 (m, 2H).

Пример 60

5-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-3(2H)-он



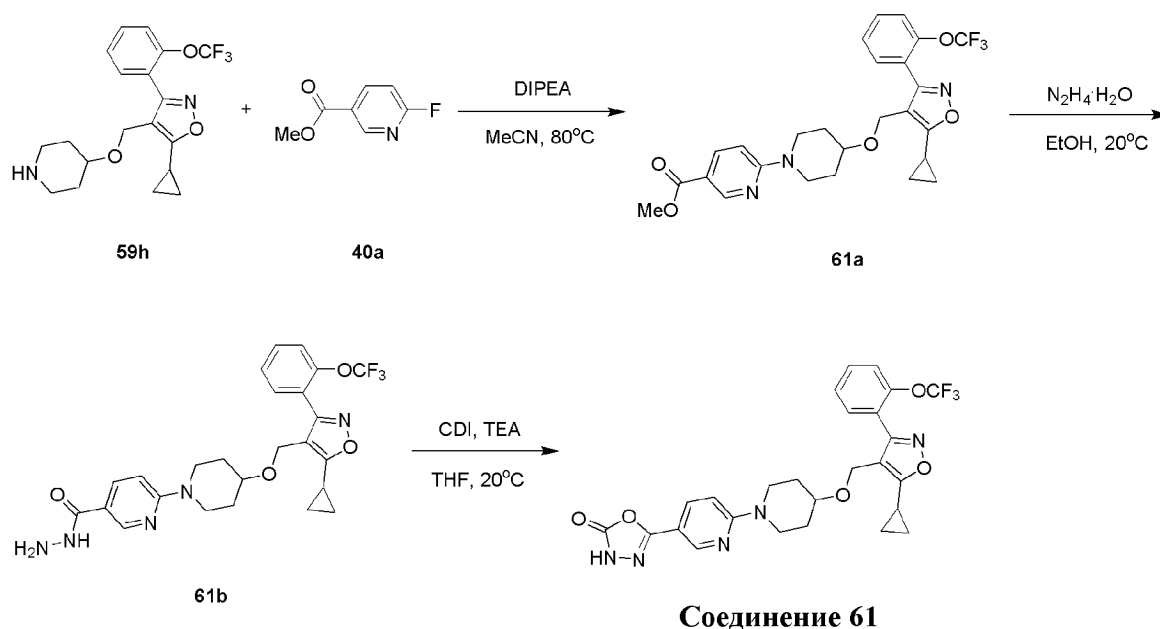
[0334] **Этил-3-(6-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пропиолат (60a).** К раствору этил-3-(6-фторпиридин-3-ил)пропиолата (59с) (50 мг, 258,83 мкмоль) и 5-циклопропил-4-((пиперидин-4-илокси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (36h) (98,97 мг, 258,83 мкмоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли TEA (52,38 мг, 517,67 мкмоль, 72,05 мкл). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 60a. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₉H₂₈F₃N₃O₅), необходимые значения масса/заряд 556,2/557,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 556,1, 557,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,37 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 6,55 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,29 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,87-3,76 (m, 2H), 3,53 (tt, J=3,7, 7,6 Гц, 1H), 3,36-3,26 (m, 2H), 2,14 (tt, J=5,3, 8,4 Гц, 1H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,36 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,27-1,21 (m, 2H), 1,16-1,07 (m, 2H).

[0335] **5-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-3(2H)-он (соединение 60).** К раствору этил-3-(6-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пропиолата (60a) (80 мг, 144,00 мкмоль) в метаноле (2 мл) добавляли гидроксилamina гидрохлорид (100,07 мг, 1,44 ммоль) и KOH (145,43 мг, 2,59 ммоль) при 15°C. Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток

разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , дихлорметан:метанол=10:1) с получением соединения 60. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$), необходимые значения масса/заряд 543,2/544,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 543,2/544,2; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,51$ (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J=2,0$, 8,8 Гц, 1H), 7,58 (dd, $J=1,7$, 8,1 Гц, 1H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,45-7,32 (m, 2H), 6,65 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,03 (br s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,93-3,77 (m, 2H), 3,60-3,47 (m, 1H), 3,39-3,22 (m, 2H), 2,15 (tt, $J=5,3$, 8,4 Гц, 1H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,53 (dtd, $J=3,7$, 8,5, 12,7 Гц, 2H), 1,29-1,20 (m, 2H), 1,15-1,04 (m, 2H).

Пример 61

5-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



[0336] **Метил-6-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)никотинат (61a).** К раствору 5-циклопропил-4-((пиперидин-4-илокси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (59h) (100 мг, 261,52 мкмоль) и метил-6-фторникотината (40a) (81,14 мг, 523,05 мкмоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (169,00 мг, 1,31 ммоль, 227,76 мкл) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов в герметично закрытой пробирке, выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (PE:EA=2:1, $R_f=0,4$) с получением 61a. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$), необходимое значение

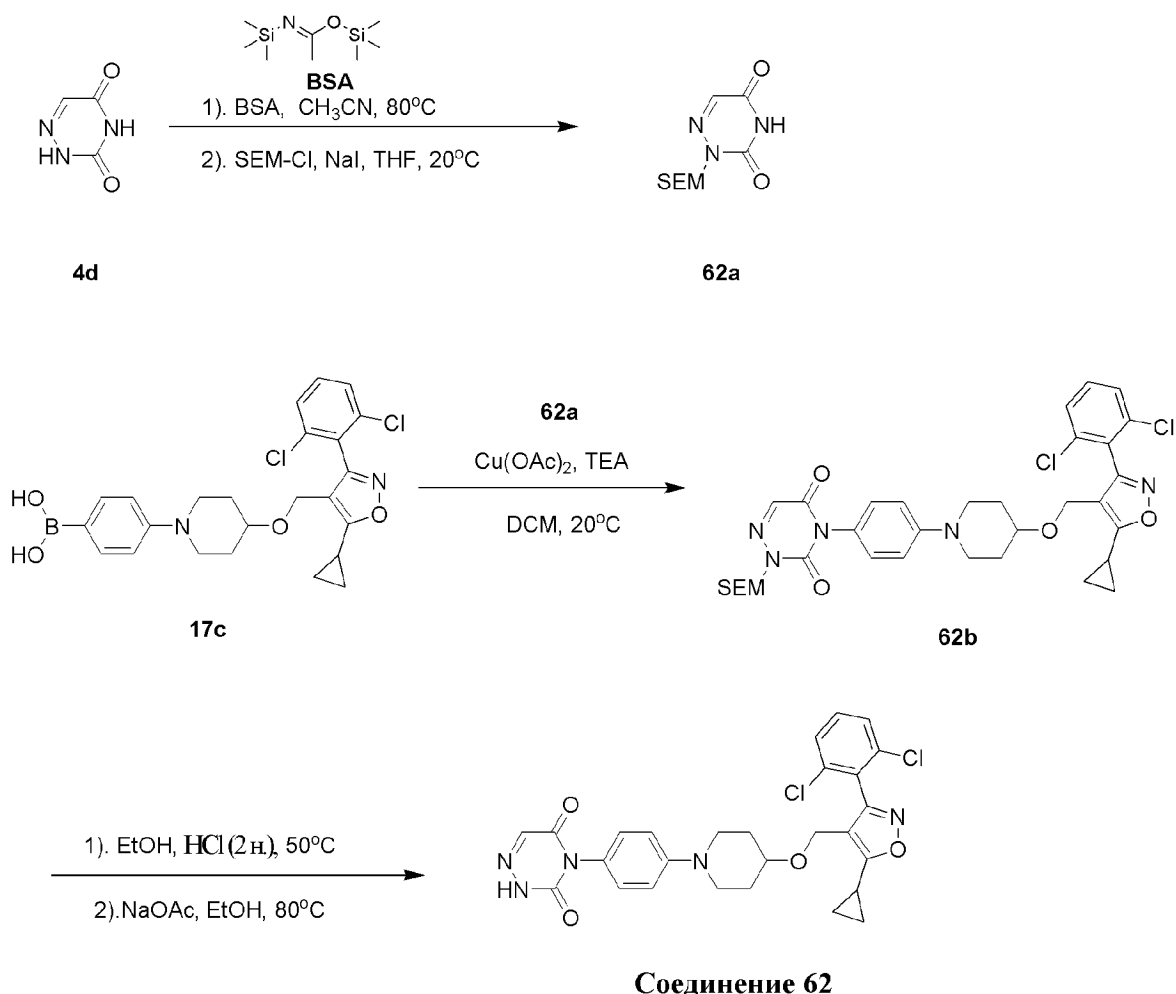
масса/заряд 518,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 518,0.

[0337] **6-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)никотиногидразид (61b).** К раствору метил-6-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)никотината (61a) (100 мг, 193,24 мкмоль) в этаноле (4 мл) добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (4,12 г, 80,65 ммоль, 4,00 мл, чистота 98%) при 20°C в герметично закрытой пробирке, затем реакцию смесь перемешивали при 20°C в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя с получением неочищенного 61b.

[0338] **5-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (соединение 61).** К раствору 6-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)никотиногидразида (61b) (50 мг, 96,62 мкмоль) в THF (10 мл) добавляли CDI (31,33 мг, 193,24 мкмоль) и TEA (29,33 мг, 289,86 мкмоль, 40,34 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 20°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 35% - 65%, 10 мин.) с получением соединения 61. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{24}F_3N_5O_5$), необходимое значение масса/заряд 544,5, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 544,2; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,80 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,81-7,80 (d, J=8, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 2H), 7,65-7,63 (d, J=8 Гц, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,54 (tt, J=3,7, 7,6 Гц, 1H), 3,36-3,2 (m, 2H), 2,14 (tt, J=5,3, 8,4 Гц, 1H), 1,84-1,78 (m, 2H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,25-1,23 (m, 2H), 1,13-1,10 (m, 2H).

Пример 62

4-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион



[0339] **2-((2-(Триметилсилил)этокс)метил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион (62a).** К раствору 1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона (4d) (100 мг, 884,37 мкмоль, 1 экв.) в ацетонитриле (2 мл) добавляли (Е)-триметилсилил N-(триметилсилил)ацетимидат (359,82 мг, 1,77 ммоль, 437,20 мкл) при 20°C. Реакционную смесь три раза дегазировали и продували с помощью N₂, затем нагревали до 80°C и перемешивали в атмосфере N₂. Через 3 часа реакционную смесь охлаждали до 20°C, добавляли SEM-Cl (176,93 мг, 1,06 ммоль, 187,83 мкл) и NaI (26,51 мг, 176,87 мкмоль). Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂ и перемешивали в течение дополнительных 13 часов при данной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. К остатку добавляли воду (25 мл) и этилацетат (25 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (15 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=10:1) с получением 62a. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,67 (br s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,74-3,68 (m, 2H), 1,01-0,95 (m, 2H), 0,04-0,01 (m, 9H).

[0340] **4-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-2-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1,2,4-**

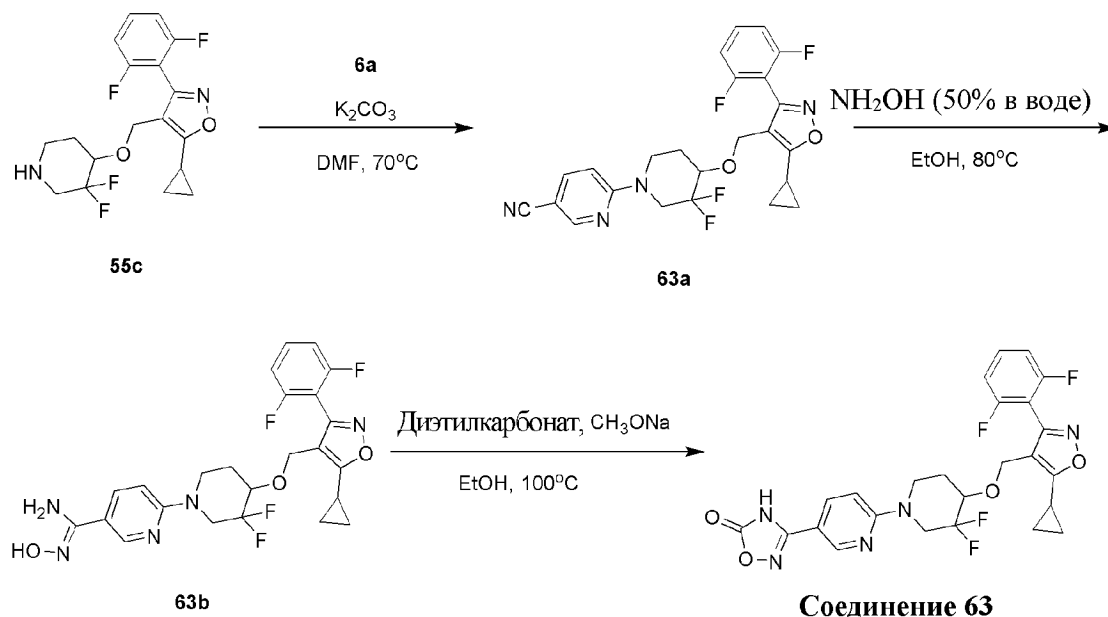
триазин-3,5(2Н,4Н)-дион (62b). К раствору (4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)бороновой кислоты (17с) (40 мг, 82,10 мкмоль) и 2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона (62а) (29,97 мг, 123,16 мкмоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (17,90 мг, 98,53 мкмоль), TEA (16,62 мг, 164,21 мкмоль, 22,86 мкл) и молекулярное сито 4А (40 мг) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов в атмосфере O_2 из баллона и выливали в H_2O (10 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (15 мл * 3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , дихлорметан:метанол=20:1) с получением 62b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}$), необходимые значения масса/заряд 684,2/686,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 684,3/686,2; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,56 (s, 1H), 7,40 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,07 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,97-6,90 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,42 (qd, J=3,9, 7,7 Гц, 1H), 3,34-3,26 (m, 2H), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,59 (br d, J=3,3 Гц, 1H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,03-0,96 (m, 2H), 0,06-0,01 (m, 9H).

[0341] **4-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион (соединение 62).** К раствору 4-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона (62b) (10 мг, 14,61 мкмоль) в этаноле (0,2 мл) добавляли водный раствор HCl (2 М, 0,4 мл) при 20°C и смесь нагревали до 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К смеси добавляли этанол (0,5 мл) и NaOAc (9,59 мг, 116,84 мкмоль) и смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в H_2O (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 40% - 70%, 8 мин.) с получением соединения 62. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 554,1/556,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 554,2/556,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =9,31 (br s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,09 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,94 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,43 (td, J=3,9, 7,7 Гц, 1H), 3,37-3,28 (m, 2H), 2,93 (ddd, J=3,1, 8,8, 12,3 Гц, 2H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 2H), 1,18-1,10 (m, 2H).

Пример 63

3-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-

дифторпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0342] **6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)никотинитрил (63a).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)-4-(((3,3-дифторпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазола (55с) (100 мг, 270,02 мкмоль) в DMF (5 мл) добавляли K_2CO_3 (149,27 мг, 1,08 ммоль) и 6-фторникотинитрил (6a) (98,91 мг, 810,07 мкмоль) при 20°C и смесь нагревали до 70°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в H_2O (15 мл) и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл * 3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением 63a. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$), необходимое значение масса/заряд 473,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 473,1.

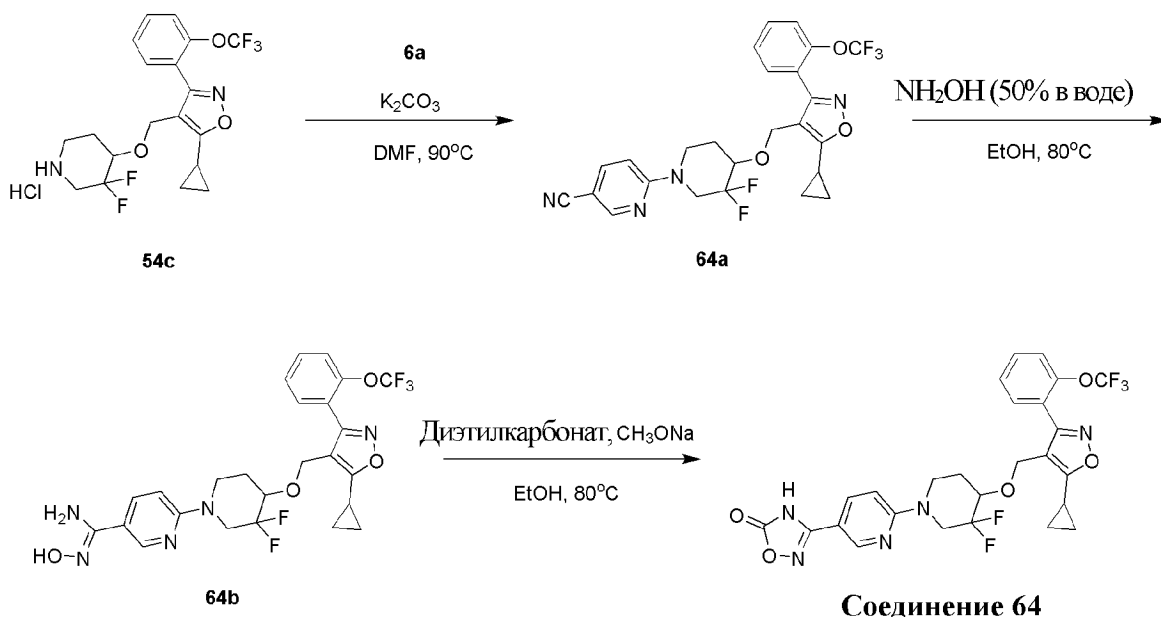
[0343] **(Z)-6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-N'-гидроксиникотинимид (63b).** К раствору 6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)никотинитрила (63a) (80 мг, 169,34 мкмоль) в этаноле (4 мл) добавляли гидроксилламин (0,8 мл, 50% в воде) при 20°C и смесь нагревали до 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , дихлорметан:метанол=10:1) с получением 63b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{24}H_{23}F_4N_5O_3$), необходимое значение масса/заряд 506,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 506,2; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,39$

(d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=2,4$, 8,9 Гц, 1H), 7,51-7,38 (m, 1H), 7,10-6,97 (m, 2H), 6,62 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,80 (br s, 2H), 4,69 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,49 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 4,16-4,02 (m, 1H), 3,74-3,53 (m, 3H), 3,34-3,24 (m, 1H), 2,15 (tt, $J=5,1$, 8,4 Гц, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,66 (br dd, $J=4,3$, 9,5 Гц, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,18-1,10 (m, 2H).

[0344] **3-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 63).**
 К раствору (Z)-6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-N'-гидроксиникотинимидамида (63b) (60 мг, 118,70 мкмоль) в этаноле (3 мл) добавляли диэтилкарбонат (585,00 мг, 4,95 ммоль, 0,6 мл) и CH_3ONa (106,87 мг, 593,91 мкмоль, 30% в MeOH) при 20°C. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 0,5 часа и выливали в H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 15% - 45%, 8 мин.) с получением соединения 63. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_4$), необходимое значение масса/заряд 532,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 532,2; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,50$ (s, 1H), 7,82 (br d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,50-7,41 (m, 1H), 7,04 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 6,71 (br d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,70 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,50 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,29-4,18 (m, 1H), 3,84 (br d, $J=14,1$ Гц, 1H), 3,65 (br s, 1H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,31 (br t, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,82 (br s, 1H), 1,67 (br d, $J=14,5$ Гц, 1H), 1,26 (br s, 2H), 1,15 (br dd, $J=2,8$, 8,1 Гц, 2H).

Пример 64

3-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0345] **6-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)никотинонитрил (64a).** К смеси 5-циклопропил-4-(((3,3-дифторпиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола гидрохлорида (54с) (40 мг, 87,95 мкмоль) и 6-фторникотинонитрила (6a) (21,48 мг, 175,89 мкмоль) в DMF (1 мл) добавляли K_2CO_3 (36,46 мг, 263,84 мкмоль) при 15°C и смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 часов. К смеси добавляли воду (10 мл) и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 64a. 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,40 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 6,66-6,58 (m, 1H), 4,70 (d, J=11,7 Гц, 1H), 4,50 (d, J=11,7 Гц, 1H), 4,22 (td, J=8,8, 14,3 Гц, 1H), 3,82 (br d, J=14,1 Гц, 1H), 3,69-3,53 (m, 2H), 3,33-3,22 (m, 1H), 2,13 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,86-1,74 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,28-1,26 (m, 1H), 1,26 (br s, 1H), 1,25-1,22 (m, 1H), 1,18-1,11 (m, 2H).

[0346] **(Z)-6-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-N'-гидроксиникотинимидамид (64b).** К раствору 6-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)никотинонитрила (64a) (37 мг, 71,09 мкмоль) в этаноле (2 мл) добавляли гидроксилламин (0,4 мл, 50% в воде) при 15°C, смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 0,5 часа. К смеси добавляли воду (10 мл) и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 64b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{25}H_{24}F_5N_5O_4$), необходимое значение масса/заряд 554,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 554,1.

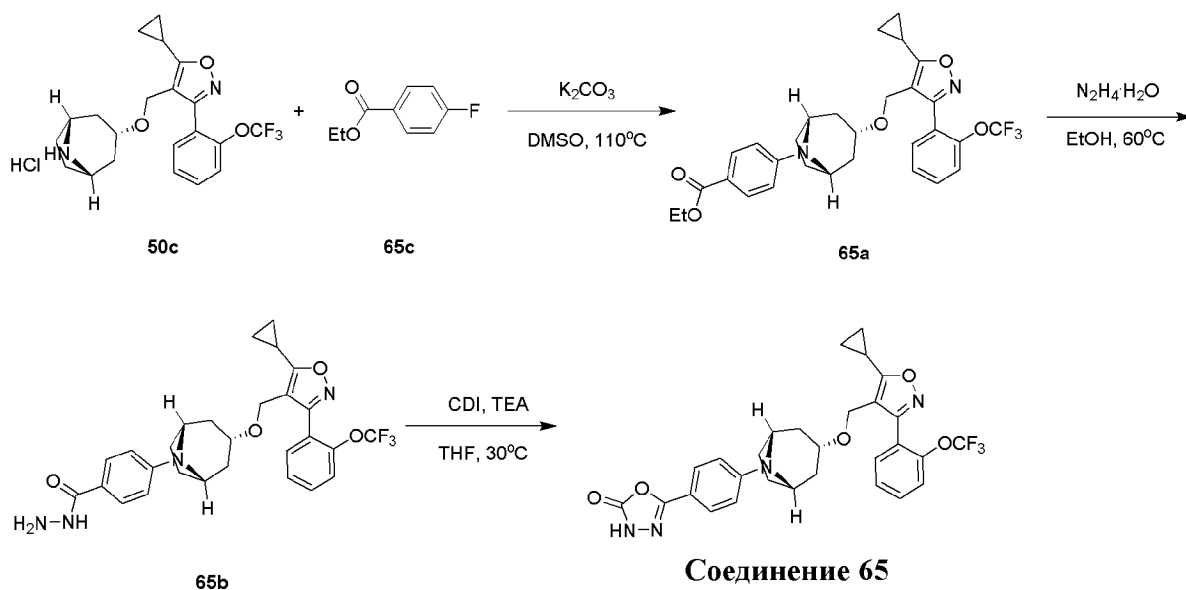
[0347] **3-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 64).**

[0348] К раствору (Z)-6-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-N'-гидроксиникотинимида (64b) (20 мг, 36,13 мкмоль) в этаноле (3 мл) добавляли диэтилкарбонат (195,00 мг, 1,65 ммоль, 0,2 мл) и CH_3ONa (32,54 мг, 180,67 мкмоль, 30% в MeOH) при 15°C и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 0,5 часа. К смеси добавляли воду (10 мл) и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением соединения 64. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{22}F_5N_5O_5$), необходимое значение масса/заряд 580,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 580,2;

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,51 (d, J =2,2 Гц, 1H), 7,82 (dd, J =2,4, 9,1 Гц, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 2H), 6,77-6,64 (m, 1H), 4,70 (d, J =11,7 Гц, 1H), 4,51 (d, J =11,9 Гц, 1H), 4,29-4,14 (m, 1H), 3,82 (br d, J =13,8 Гц, 1H), 3,72-3,53 (m, 2H), 3,31 (br t, J =10,5 Гц, 1H), 2,14 (tt, J =5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,89-1,75 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,29-1,22 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 2H).

Пример 65

5-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



[0349]

Этил-4-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)бензоат (65a). К раствору 4-(((1R,3R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)метил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола гидрохлорида (50с) (100 мг, 224,78 мкмоль) в DMSO (5 мл) добавляли K_2CO_3 (186,40 мг, 1,35 ммоль) и этил-4-фторбензоат (65с) (189,00 мг, 1,12 ммоль, 165,79 мкл) в герметично закрытой пробирке. Полученную в результате смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 96 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл * 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 65a. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$), необходимые значения масса/заряд 557,2/558,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 557,3/558,3; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,89 (d, J =8,7 Гц, 2H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,39 (t, J =7,3 Гц, 2H), 6,65 (d, J =8,8 Гц, 2H), 4,35-4,28 (m, 4H), 4,14 (br s, 2H), 3,42 (t, J =4,7 Гц, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 6H), 1,60 (s, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,36 (t, J =7,2 Гц, 3H), 1,25-1,20 (m, 2H), 1,14-1,09 (m, 2H).

[0350]

4-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-

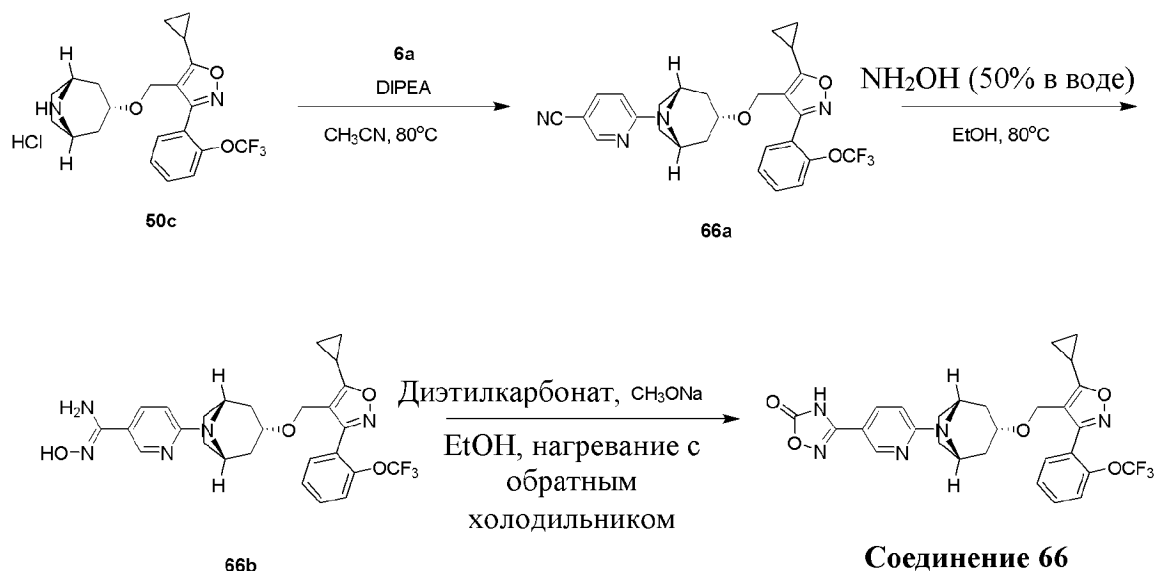
ил)бензогидразид (65b). К раствору этил-4-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил) метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)бензоата (65a) (40 мг, 71,87 мкмоль) в этаноле (1,5 мл) добавляли гидразина гидрат (2,06 г, 41,15 ммоль, 2 мл) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 36 часов и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 65b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{28}H_{29}F_3N_4O_4$), необходимые значения масса/заряд 543,2/544,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 543,3/544,2.

[0351]

5-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (соединение 65). К смеси 4-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)бензогидразида (65b) (40 мг, 73,73 мкмоль) в THF (2 мл) добавляли CDI (35,86 мг, 221,18 мкмоль) и TEA (29,84 мг, 294,90 мкмоль, 41,05 мкл) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. К остатку добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 50% - 80%, 10 мин.) и лиофилизировали с получением соединения 65. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{29}H_{27}F_3N_4O_5$), необходимые значения масса/заряд 569,2/570,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 569,2/570,2; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,37 (s, 1H), 7,67 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,39 (t, J=7,1 Гц, 2H), 6,71 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,13 (br s, 2H), 3,44 (t, J=4,6 Гц, 1H), 2,12 (tt, J=5,1, 8,5 Гц, 1H), 2,01-1,85 (m, 6H), 1,61 (s, 2H), 1,27-1,21 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 2H).

Пример 66

3-(6-((1R,3r,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0352] **6-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил (66a).** К раствору 4-(((1R,3R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)метил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола гидрохлорида (50с) (100 мг, 224,78 мкмоль) в CH₃CN (1 мл) добавляли 6-фторникотинонитрил (6а) (30,19 мг, 247,26 мкмоль) и DIPEA (87,15 мг, 674,35 мкмоль, 117,46 мкл). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 18 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 66а. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₅F₃N₄O₃), необходимое значение масса/заряд 511,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 511,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,38 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,59-7,49 (m, 3H), 7,44-7,34 (m, 2H), 6,42 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,62-4,35 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,49 (t, J=4,6 Гц, 1H), 2,12 (tt, J=5,3, 8,4 Гц, 1H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 4H), 1,69 (m, 2H), 1,27-1,20 (m, 2H), 1,16-1,06 (m, 2H).

[0353] **(Z)-6-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N'-гидроксиникотинимидамид (66b).** К раствору 6-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрила (66а) (70 мг, 137,12 мкмоль) в этаноле (3 мл) добавляли гидроксилламин (1,5 мл, 50% в воде). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 66b. Для массы согласно

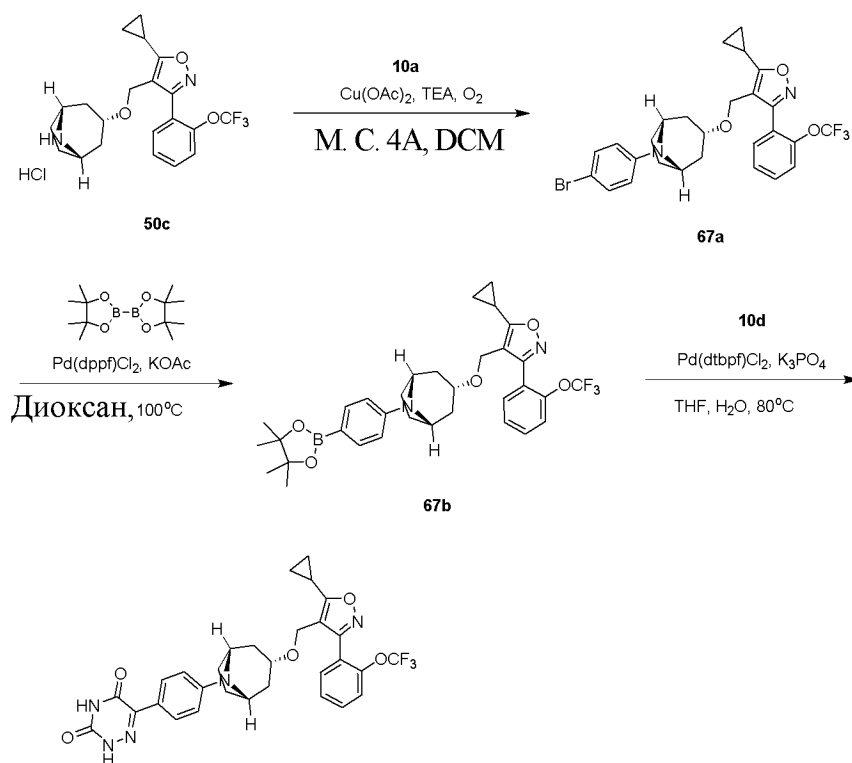
MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{27}H_{28}F_3N_5O_4$), необходимое значение масса/заряд 544,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 544,2; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,38$ (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,68 (dd, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 2H), 6,47 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,76 (br s, 2H), 4,44-4,34 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,46 (br t, $J=4,6$ Гц, 1H), 2,13 (tt, $J=5,1, 8,4$ Гц, 1H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 4H), 1,65 (br d, $J=14,2$ Гц, 2H), 1,28-1,19 (m, 2H), 1,16-1,04 (m, 2H).

[0354]

3-(6-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 66). К раствору (Z)-6-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N'-гидроксиникотинимида (66b) (60 мг, 110,39 мкмоль) в этаноле (1 мл) добавляли диэтилкарбонат (782,41 мг, 6,62 ммоль, 802,47 мкл) и CH_3ONa (119,26 мг, 662,33 мкмоль, 30% в MeOH). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 1 часа, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл * 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 15% - 45%, 8 мин.) с получением соединения 66. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{28}H_{26}F_3N_5O_5$), необходимое значение масса/заряд 570,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 570,2; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,45$ (br s, 1H), 7,76 (dd, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,60-7,47 (m, 2H), 7,45-7,33 (m, 2H), 6,53 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,41 (br s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,49 (br s, 1H), 2,17-2,05 (m, 1H), 2,04-1,81 (m, 6H), 1,70 (br d, $J=14,2$ Гц, 2H), 1,27-1,18 (m, 2H), 1,16-1,07 (m, 2H).

Пример 67

6-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион



Соединение 67

[0355] **4-(((1R,3R,5S)-8-(4-Бромфенил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (67a).** К смеси 4-(((1R,3R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)метил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола гидрохлорида (50с) (80 мг, 195,88 мкмоль) и (4-бромфенил)бороновой кислоты (10a) (59,01 мг, 293,82 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (42,69 мг, 235,06 мкмоль), TEA (39,64 мг, 391,76 мкмоль, 54,53 мкл) и молекулярное сито 4A (10 мг) при 20°C в атмосфере N_2 . Суспензию несколько раз дегазировали и продували с помощью O_2 . Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением **67a**. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_3$), необходимые значения масса/заряд 563,1/565,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 563,2/565,1.

[0356] **5-Циклопропил-4-(((1R,3R,5S)-8-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (67b).** К смеси 4-(((1R,3R,5S)-8-(4-бромфенил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (67a) (50 мг, 88,75 мкмоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (67,61 мг, 266,24 мкмоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (6,49 мг, 8,87 мкмоль) и KOAc (17,42 мг, 177,49 мкмоль) при 20°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и выливали в ледяную воду (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл * 2), сушили с помощью

безводного Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением **67b**. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_5$), необходимые значения масса/заряд 611,3/612,3, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 611,3/612,3; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,68$ (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 6,69 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,13 (br s, 2H), 3,39 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,03-1,85 (m, 6H), 1,34 (s, 12H), 1,25-1,21 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 2H).

[0357]

6-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-

(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-

ил)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион (соединение 67). К смеси 5-циклопропил-4-

(((1R,3R,5S)-8-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-8-

азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)оксиметил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (67b)

(30 мг, 49,14 мкмоль) и 6-бром-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона (10d) (28,30 мг, 147,43

мкмоль) в THF (2 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли K_3PO_4 (20,86 мг, 98,28 мкмоль) и

дитретбутил(циклопентил)фосфан; дихлорпалладий:железо (3,20 мг, 4,91 мкмоль) при

20°C в атмосфере N_2 . Суспензию три раза дегазировали и продували с помощью N_2 , затем

нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в

воду (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную

органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили с помощью

безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток

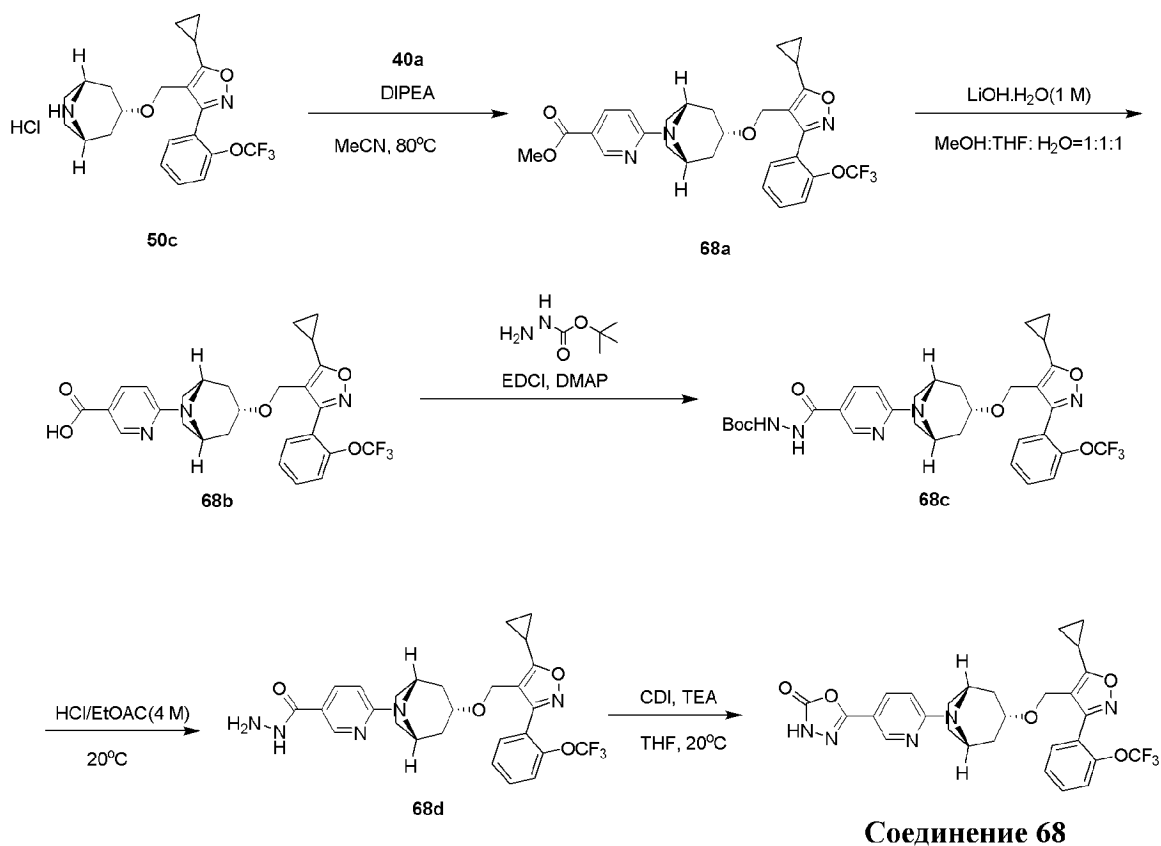
очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние) и лиофилизировали

с получением соединения 67. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ (массысогласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$), необходимое значениемасса/заряд 596,20, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 596,2; ^1H ЯМР(400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 9,21 (s, 1H), 8,47 (br s, 1H), 7,94 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,63-7,49(m, 2H), 7,41 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 6,73 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,14 (br s, 2H), 3,43 (br s,

1H), 2,21-2,09 (m, 1H), 2,03-1,84 (m, 6H), 1,61 (br s, 2H), 1,29-1,21 (m, 2H), 1,17-1,06 (m, 2H).

Пример 68

5-(6-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



[0358] **Метил-6-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинат (68a).** К смеси 4-((((1R,3R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола гидрохлорида (**50c**) (100 мг, 245,44 мкмоль) и метил-6-фторникотината (**40a**) (45,69 мг, 294,53 мкмоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли DIPEA (158,61 мг, 1,23 ммоль, 213,75 мкл) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением **68a**. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₈H₂₈F₃N₃O₅), необходимые значения масса/заряд 544,2/545,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 544,2/545,2.

[0359] **6-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотиновая кислота (68b).** К смеси метил-6-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотината (**68a**) (60 мг, 110,39 мкмоль) в H₂O (1 мл), THF (1 мл) и метаноле (1 мл) добавляли LiOH·H₂O (27,79 мг, 662,33 мкмоль) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 35°C в течение 16 часов и подкисляли 1 н. HCl до pH=5. Остаток концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного **68b**. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₆F₃N₃O₅), необходимое значение масса/заряд 530,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 530,2.

[0360] **трет-Бутил-2-(6-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-**

(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотиноил)гидразинкарбоксилат (68c). К смеси 6-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотиновой кислоты (68b) (58 мг, 109,54 мкмоль) и трет-бутилгидразинкарбоксилата (28,95 мг, 219,07 мкмоль) в DMF (2 мл) добавляли EDCI (27,30 мг, 142,40 мкмоль) и DMAP (267,64 мкг, 2,19 мкмоль) при 20 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 часов и выливали в ледяную воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением 68c. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₃₂H₃₆F₃N₅O₆), необходимые значения масса/заряд 644,2/645,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 644,2/645,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,50 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=2,4, 8,9 Гц, 1H), 7,58-7,40 (m, 3H), 7,34 -7,28 (m, 2H), 6,36 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,43-4,28 (m, 2H), 4,27-4,19 (m, 2H), 3,44-3,32 (m, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,04 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,92-1,72 (m, 6H), 1,60 (br d, J=14,9 Гц, 2H), 1,45-1,40 (m, 9H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,07-0,98 (m, 2H).

[0361]

6-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-

(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотиногидразид (68d). К смеси трет-бутил-2-(6-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотиноил)гидразинкарбоксилата (68c) (40 мг, 62,15 мкмоль) в этилацетате (0,5 мл) добавляли HCl/этилацетат (4 мл, 4 М) при 20 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа и концентрировали при пониженном давлении с получением 68d. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₈F₃N₅O₄), необходимое значение масса/заряд 544,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 544,2.

[0362]

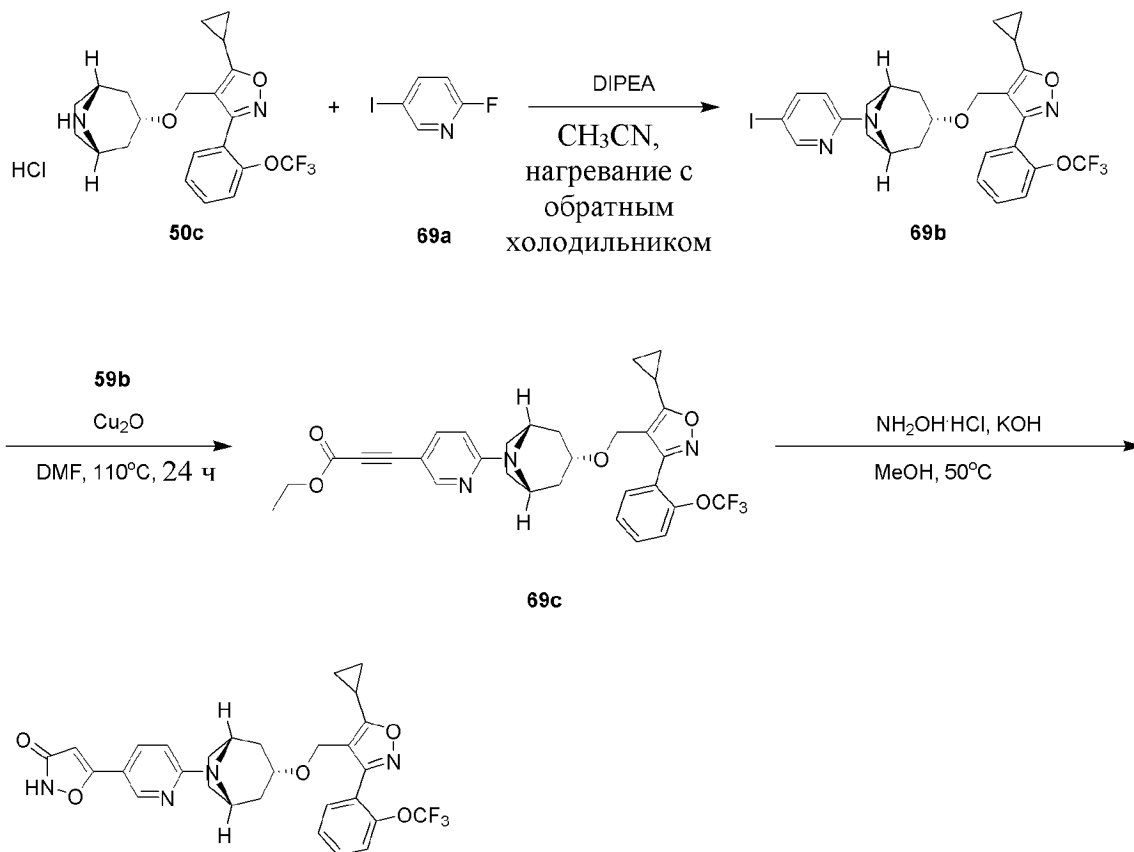
5-(6-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-

(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (соединение 68). К смеси 6-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотиногидразида (68d) (33 мг, 60,71 мкмоль) в THF (3 мл) добавляли CDI (19,69 мг, 121,43 мкмоль) и TEA (18,43 мг, 182,14 мкмоль, 25,35 мкл) при 20 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 6 часов и выливали в воду (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние) и лиофилизировали с получением соединения 68. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₈H₂₆F₃N₅O₅), необходимое значение масса/заряд 570,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 570,2; ¹H ЯМР

(400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =9,95 (br s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,08-7,93 (m, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,40 (t, J=7,2 Гц, 2H), 6,81 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,57 (br s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,57 (br s, 1H), 2,11-1,90 (m, 7H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,27 -1,20 (m, 2H), 1,17-1,09 (m, 2H).

Пример 69

5-(6-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-3(2H)-он



Соединение 69

[0363] **5-Циклопропил-4-(((1R,3R,5S)-8-(5-йодпиридин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (69b).** К раствору 4-(((1R,3R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)метил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола гидрохлорида (50с) (200 мг, 449,57 мкмоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (290,51 мг, 2,25 ммоль, 391,53 мкл) и 2-фтор-5-йодпиридин (69а) (300,74 мг, 1,35 ммоль) в герметично закрытой пробирке. Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 48 часов, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 69b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₆H₂₅F₃IN₃O₃), необходимые значения масса/заряд 612,1/613,1, определенные с помощью LCMS значения

масса/заряд 612,0/613,0. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ =8,27 (d, J =2,5 Гц, 1H), 7,64-7,46 (m, 3H), 7,39 (br t, J =7,3 Гц, 2H), 6,34 (d, J =8,5 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,27 (br s, 2H), 3,51-3,38 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H), 2,00-1,74 (m, 6H), 1,61 (br d, J =14,6 Гц, 2H), 1,28-1,19 (m, 2H), 1,16-1,06 (m, 2H).

[0364]

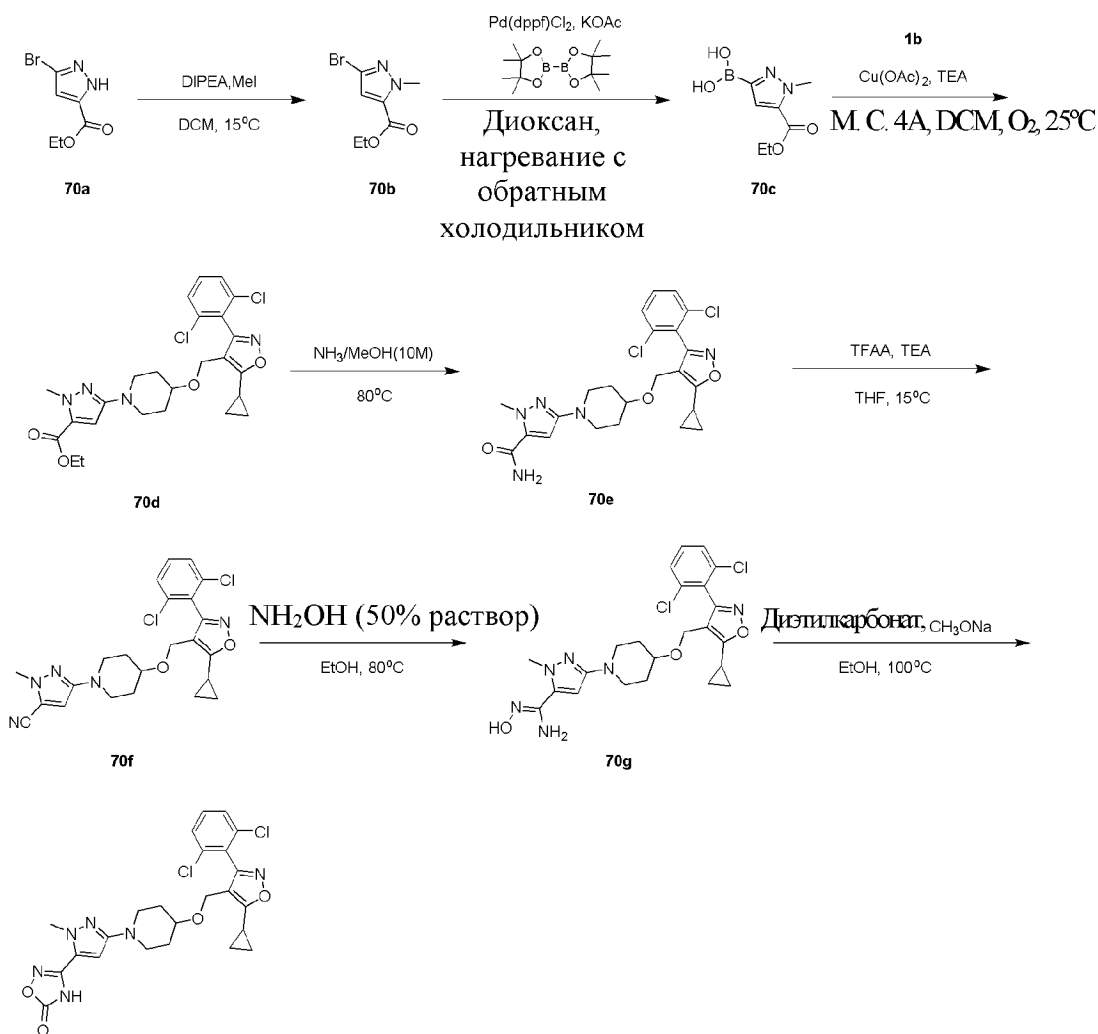
Этил-3-(6-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)пропионат (69с). К раствору 5-циклопропил-4-(((1R,3R,5S)-8-(5-йодпиридин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (69b) (80 мг, 130,85 мкмоль) и этилпроп-2-иноата (128,36 мг, 1,31 ммоль, 128,36 мкл) в DMF (2 мл) добавляли Cu_2O (3,74 мг, 26,17 мкмоль, 2,67 мкл) в герметично закрытой пробирке. Смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (30 мл). Объединенный фильтрат промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл * 2) и сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=3:1) и препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением 69с. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$), необходимые значения масса/заряд 582,2/583,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 582,2/583,2.

[0365]

5-(6-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-3(2H)-он (соединение 69). К раствору этил-3-(6-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)пропиолата (69с) (20 мг, 34,39 мкмоль) в метаноле (2 мл) добавляли гидроксилamina гидрохлорид (23,90 мг, 343,89 мкмоль) и KOH (34,73 мг, 619,00 мкмоль). Полученную в результате смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 18 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , дихлорметан:метанол=10:1), затем повторно очищали посредством препаративной HPLC (TFA, колонка: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: 35% - 65%, 8 мин.) с получением соединения 69. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$), необходимые значения масса/заряд 569,2/570,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 569,2/570,2; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ =8,30 (br s, 1H), 7,83 (br d, J =9,3 Гц, 1H), 7,60-7,48 (m, 2H), 7,40 (br t, J =7,2 Гц, 2H), 6,77 (br d, J =9,5 Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,53 (br s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,57 (br s, 1H), 2,18-1,88 (m, 7H), 1,83 (br d, J =14,8 Гц, 2H), 1,29-1,19 (m, 2H), 1,18-1,05 (m, 2H).

Пример 70

3-(3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



Соединение 70

[0366] **Этил-3-бром-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат (70b).** К раствору этил-3-бром-1H-пиразол-5-карбоксилата (70a) (1 г, 4,57 ммоль) в дихлорметане (10 мл) по каплям добавляли DIPEA (1,18 г, 9,13 ммоль, 1,59 мл) и MeI (1,30 г, 9,13 ммоль, 568,43 мкл) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл * 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 70b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₇H₉BrN₂O₂), необходимые значения масса/заряд 233,0/235,0, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 232,9/234,9; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=6,83 (s, 1H), 4,36 (q, J=6,8 Гц, 2H), 4,16 (s, 3H), 1,38 (t, J=7,1 Гц, 3H).

[0367] **(5-(Этоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бороновая кислота (70c).** К раствору этил-3-бром-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (70b) (200 мг, 858,14 мкмоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,09 г, 4,29 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (125,58 мг, 171,63 мкмоль) и KOAc (168,44 мг, 1,72 ммоль). Полученную в результате смесь три

раза дегазировали и продували с помощью N_2 и нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до $45^\circ C$ и разбавляли этилацетатом (10 мл). Добавляли силикагель, функционализированный 3-меркаптопропилом (2 г), и смесь перемешивали в течение 2 часов при $45^\circ C$. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условия TFA; колонка: Phenomenex luna C18 250 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; B%: 1% - 40%, 10 мин.) с получением 70с. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_7H_{11}BN_2O_4$), необходимые значения масса/заряд 199,1/198,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 199,1/198,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,50$ (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,42-4,34 (m, 2H), 4,29 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 1,46-1,36 (m, 3H).

[0368]

Этил-3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат (70d). К раствору (5-этоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бороновой кислоты (70с) (140 мг, 707,13 мкмоль) и 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола гидрохлорида (1b) (259,71 мг, 707,13 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли $Cu(OAc)_2$ (128,44 мг, 707,13 мкмоль), TEA (214,66 мг, 2,12 ммоль, 295,27 мкл) и молекулярные сита 4A (50 мг). Полученную смесь три раза дегазировали и продували с помощью O_2 и перемешивали в течение 18 часов при $25^\circ C$. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали дихлорметаном (10 мл * 2). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением соединения 70d. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{25}H_{28}Cl_2N_4O_4$), необходимые значения масса/заряд 519,2/521,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 519,1/521,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,45$ -7,37 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,38-4,27 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 3,42-3,30 (m, 3H), 2,79 (ddd, J=3,4, 9,5, 12,5 Гц, 2H), 2,17 (ddd, J=3,4, 5,1, 8,6 Гц, 1H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,55-1,46 (m, 2H), 1,37 (t, J=7,3 Гц, 3H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,17-1,08 (m, 2H).

[0369]

3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид (70e). К раствору этил-3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (70d) (110 мг, 211,78 мкмоль) в $NH_3/MeOH$ (15 мл, 10 M) перемешивали при $80^\circ C$ в течение 18 часов в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток объединяли с другой порцией и очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , дихлорметан:MeOH=10:1) с получением 70e. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{23}H_{25}Cl_2N_5O_3$), необходимые значения масса/заряд 490,1/492,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 490,1/492,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,45$ -7,36 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,43-3,29 (m, 3H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,76 (br s, 2H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,31-1,24 (m,

2H), 1,18-1,07 (m, 2H).

[0370] **3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбонитрил (70f).** К раствору 3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида (70e) (80 мг, 163,14 мкмоль) в THF (5 мл) по каплям добавляли TEA (99,05 мг, 978,83 мкмоль, 136,24 мкл) и TFAA (102,79 мг, 489,42 мкмоль, 68,07 мкл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 10 мин. при 15°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали раствором бикарбоната натрия (10 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 70f. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{23}H_{23}Cl_2N_5O_2$), необходимые значения масса/заряд 472,1/474,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 472,1/474,1.

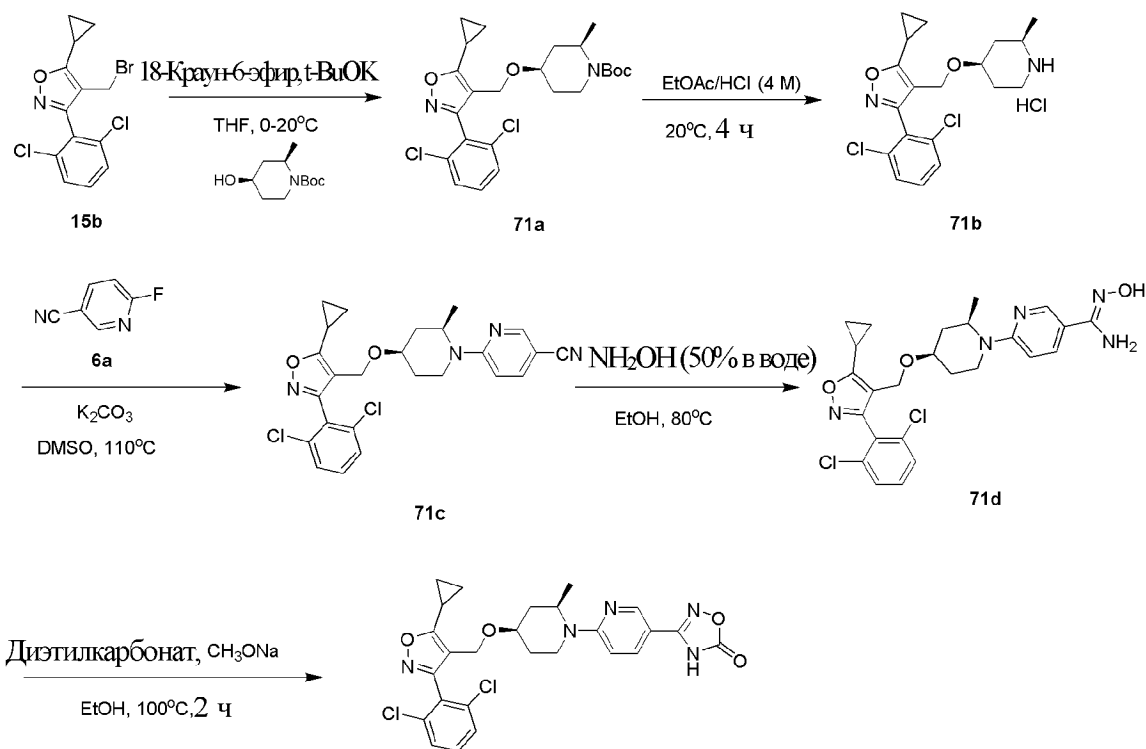
[0371] **(Z)-3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидрокси-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксимид (70g).** К раствору 3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбонитрила (70f) (80 мг, 169,36 мкмоль) в EtOH (2 мл) добавляли гидроксиламин (1 мл, чистота 50%). Смесь нагревали до 80°C, перемешивали в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (дихлорметан:метанол=10:1) с получением 70g. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{23}H_{26}Cl_2N_6O_3$), необходимые значения масса/заряд 505,1/507,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 505,1/507,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,46-7,37 (m, 2H), 7,34 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 6,00 (br s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,99 (br s, 3H), 3,35 (m, 3H), 2,83 (br s, 2H), 2,16 (br s, 1H), 1,76 (br s, 2H), 1,52 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 1,31-1,20 (m, 2H), 1,18-1,08 (m, 2H).

[0372] **3-(3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 70).** К раствору (Z)-3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидрокси-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксимид (70g) (70 мг, 138,51 мкмоль) в EtOH (2 мл) добавляли CH_3ONa (149,65 мг, 831,03 мкмоль, 30% в MeOH) и диэтилкарбонат (981,71 мг, 8,31 ммоль, 1,01 мл) в герметично закрытой пробирке. Смесь нагревали до 100°C, перемешивали в течение 1 часа и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл * 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20% - 50%, 8 мин.) с получением соединения 70. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{24}H_{24}Cl_2N_6O_4$), необходимые значения масса/заряд 531,1/533,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд

517,1/519,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ =7,46-7,37 (m, 2H), 7,34 (br d, J =7,1 Гц, 1H), 6,00 (br s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,99 (br s, 3H), 3,35 (br s, 3H), 2,83 (br s, 2H), 2,16 (br s, 1H), 1,76 (br s, 2H), 1,52 (br d, J =8,8 Гц, 2H), 1,31-1,20 (m, 2H), 1,18-1,08 (m, 2H).

Пример 71

3-(6-((2R,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



Соединение 71

[0373] **(2R,4R)-трет-Бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (71a)**. К раствору (2R,4R)-трет-бутил-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (62 мг, 287,99 мкмоль) в THF (8 мл) добавляли 18-КРАУН-6 (114,18 мг, 431,98 мкмоль), $t\text{-BuOK}$ (1 М в THF, 431,98 мкл) при 0°C. Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 и перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа в атмосфере N_2 . Затем добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (15b) (99,94 мг, 287,99 мкмоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 3,5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл). Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=3:1, R_f =0,31) с получением **71a**. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ =7,43-7,37 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,69 (br d, J =16,2 Гц, 1H), 3,57 (t, J =3,3 Гц, 1H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,63-1,57 (m, 3H), 1,53-1,47 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,29-1,24 (m,

3H), 1,15-1,10 (m, 2H), 1,08 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

[0374] **5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((2R,4R)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазол (71b).** К раствору (2R,4R)-трет-бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (71a) (120 мг, 249,27 мкмоль) в этилацетате (2 мл) добавляли этилацетат/HCl (5 мл) при 20°C и смесь перемешивали в течение 4 часов. Белое твердое вещество выпадало в осадок, и реакционную смесь концентрировали с получением 71b.

[0375] **6-((2R,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)никотинитрил (71c).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((2R,4R)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазола гидрохлорида (71b) (45 мг, 107,72 мкмоль) и 6-фторникотинитрила (6a) (65,76 мг, 538,60 мкмоль) в DMSO (3 мл) добавляли K_2CO_3 (89,32 мг, 646,32 мкмоль) при 20°C. Суспензию несколько раз дегазировали под вакуумом и продували с помощью N_2 . Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=2:1, $R_f=0,50$) с получением 71c. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{25}H_{24}Cl_2N_4O_2$), необходимые значения масса/заряд 483,1/485,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 483,2/485,2; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,37$ (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,55 (dd, $J=2,3$, 9,1 Гц, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 6,49 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 4,38-4,28 (m, 2H), 4,08 (br d, $J=12,7$ Гц, 1H), 3,65 (t, $J=3,4$ Гц, 1H), 3,14 (dt, $J=2,8$, 13,1 Гц, 1H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 5H).

[0376] **(Z)-6-((2R,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)-N'-гидроксиникотинимидамид (71d).** К раствору 6-((2R,4R)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)никотинитрила (71c) (40 мг, 82,75 мкмоль) в этаноле (2 мл) добавляли гидроксилламин (16,40 мг, 248,25 мкмоль, 2 мл, 50% в H_2O) при 20°C. Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 и перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. К остатку добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=0:1, $R_f=0,13$) с получением 71d. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{25}H_{27}Cl_2N_5O_3$), необходимые значения масса/заряд 516,2/518,2,

определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 516,2/518,2; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,37 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=2,5, 9,0 Гц, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 1H), 6,53 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,75 (br s, 2H), 4,45 (br s, 1H), 4,38-4,28 (m, 2H), 3,99 (br d, J=12,0 Гц, 1H), 3,64 (t, J=3,3 Гц, 1H), 3,11 (br t, J=12,9 Гц, 1H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,75 (br d, J=3,7 Гц, 2H), 1,72 (br s, 1H), 1,65 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 1,29-1,26 (m, 2H), 1,16-1,11 (m, 5H).

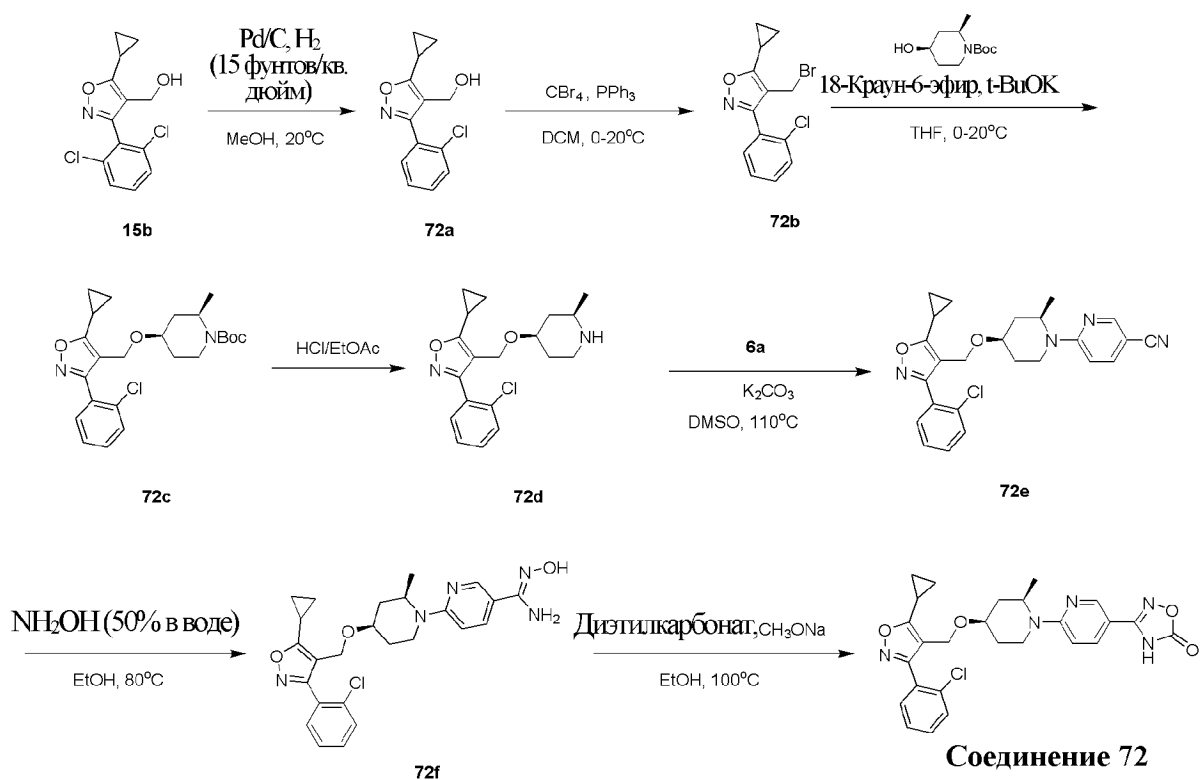
[0377] **3-(6-((2R,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он**

(соединение 71). К смеси (Z)-6-((2R,4R)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)-N'-

гидроксиникотинимида (71d) (35 мг, 67,77 мкмоль) в этаноле (2 мл) добавляли диэтилкарбонат (975,00 мг, 8,25 ммоль, 1 мл) и CH_3ONa (73,22 мг, 406,65 мкмоль, 0,2 мл, 30% в MeOH) при 20°C. Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N_2 и перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл). Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 20% - 55%, 10 мин.) с получением соединения 71. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 542,1/544,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 542,1/544,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,48 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=2,5, 9,2 Гц, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 6,59 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 2H), 4,11 (br d, J=11,9 Гц, 1H), 3,66 (t, J=3,3 Гц, 1H), 3,15 (dt, J=2,8, 13,1 Гц, 1H), 2,16 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,82-1,70 (m, 3H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,31-1,25 (m, 2H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,16-1,11 (m, 2H).

Пример 72

3-(6-((2R,4R)-4-((3-(2-Хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0378] **(3-(2-Хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метанол (72a).** К смеси Pd/C (5 мг, 1,56 ммоль, чистота 10%) в MeOH (5 мл) добавляли (5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метанол (**15b**) (500 мг, 1,56 ммоль). Смесь 3 раза дегазировали и продували H₂ и перемешивали при 20°C в течение 1,5 часа в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм). Через 1,5 часа реакционную смесь фильтровали через слой целита. Осадок на фильтре промывали MeOH (10 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (в условиях HCl: колонка: Phenomenex luna C18 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-ACN]; B%: 27% - 47%, 7 мин.) с получением **72a**. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₁₃H₁₂ClNO₂), необходимые значения масса/заряд 250,1/252,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 250,0/252,0.

[0379] **4-(Бромметил)-3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол (72b).** К раствору (3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метанола (**72a**) (60 мг, 240,30 мкмоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли PPh₃ (126,05 мг, 480,59 мкмоль) с последующим порционным добавлением CBr₄ (119,53 мг, 360,44 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 6 часов, выливали в воду (15 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл * 3). Объединенные органические слои концентрировали для получения остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением **72b**. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₁₃H₁₁BrClNO), необходимые значения масса/заряд 312,0/314,0, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 311,9/313,9; ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ=7,54-7,37 (m, 4H), 4,33 (s, 2H), 2,13 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,32-1,26 (m, 2H), 1,25-1,17 (m, 2H).

[0380] **(2R,4R)-трет-Бутил-4-((3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-**

ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (72c). К раствору 18-КРАУН-6 (88,79 мг, 335,90 мкмоль) и трет-бутил-(2R,4R)-4-гидрокси-2-метил-пиперидин-1-карбоксилата (53,03 мг, 246,33 мкмоль) в THF (8 мл) добавляли t-BuOK (1 М в THF, 335,90 мкл) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа и добавляли 4-(бромметил)-3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол (72b) (70 мг, 223,94 мкмоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 3,5 часов, выливали в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 72c. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{24}H_{31}ClN_2O_4$), необходимые значения масса/заряд 447,2/449,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 447,3/449,2; 1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ =7,51-7,46 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,17 (br s, 1H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,58 (t, J=3,2 Гц, 1H), 2,95 (dt, J=2,9, 13,2 Гц, 1H), 2,13 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,61 (br dd, J=3,2, 5,4 Гц, 2H), 1,47 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,27-1,24 (m, 2H), 1,13-1,08 (m, 2H), 1,07 (d, J=7,0 Гц, 3H).

[0381] **3-(2-Хлорфенил)-5-циклопропил-4-(((2R,4R)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазол (72d).** К раствору (2R,4R)-трет-бутил-4-((3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (72c) (70 мг, 156,61 мкмоль) в этилацетате (2 мл) добавляли HCl/EtOAc (5 мл, 4 М) при 20°C и смесь перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением 72d.

[0382] **6-((2R,4R)-4-((3-(2-Хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)никотинитрил (72e).** К раствору 3-(2-хлорфенил)-5-циклопропил-4-(((2R,4R)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазола гидрохлорида (72d) (60 мг, 156,53 мкмоль) и 6-фторникотинитрила (6a) (95,56 мг, 782,65 мкмоль) в DMSO (3 мл) добавляли K_2CO_3 (129,80 мг, 939,18 мкмоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов в герметично закрытой пробирке и разбавляли этилацетатом (5 мл) и промывали соевым раствором (20 мл * 2). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=2:1, R_f =0,50) с получением 72e. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{25}H_{25}ClN_4O_2$), необходимые значения масса/заряд 449,2/451,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 449,2/451,2; 1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ =8,29 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=2,4, 9,1 Гц, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 6,41 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,38 (br s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,00 (br d, J=11,5 Гц, 1H), 3,58 (t, J=3,4 Гц, 1H), 3,03 (dt, J=2,9, 13,2 Гц, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 3H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,19-1,16 (m, 2H), 1,08-1,01 (m, 5H).

[0383] **(Z)-6-((2R,4R)-4-((3-(2-Хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)-N'-гидроксиникотинимидаид (72f).** К раствору 6-((2R,4R)-4-((3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)никотинитрила (72e) (55 мг, 122,51 мкмоль) в этаноле (2 мл)

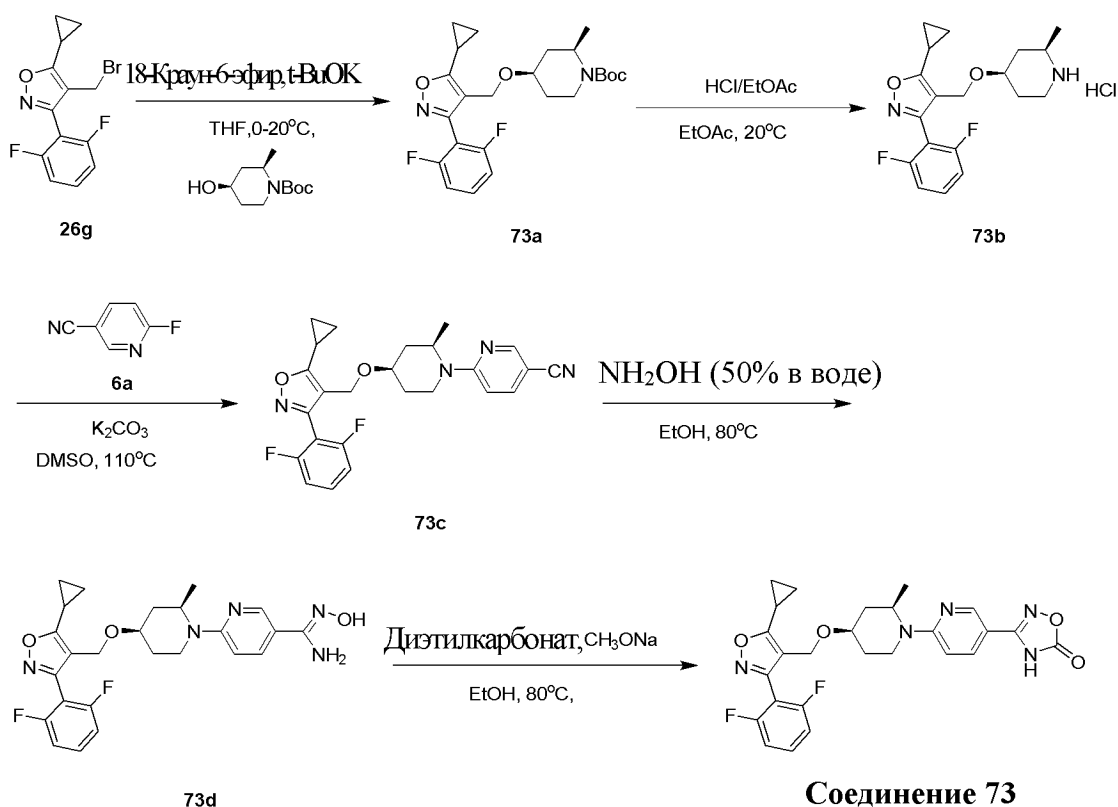
добавляли гидроксилламин (24,28 мг, 367,53 мкмоль, 1 мл, 50% в воде) при 20°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов и концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл) и промывали солевым раствором (20 мл * 2). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (дихлорметан:метанол=10:1, $R_f=0,13$) с получением 72f. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{25}H_{28}ClN_5O_3$), необходимые значения масса/заряд 482,2/484,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 482,3/484,2; 1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): $\delta=8,37$ (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,68 (dd, $J=2,3$, 9,0 Гц, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 6,52 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,76 (br s, 2H), 4,43 (br s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,99 (br d, $J=14,5$ Гц, 1H), 3,65 (br s, 1H), 3,09 (br t, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 3H), 1,64 (br d, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,25 (br d, $J=2,6$ Гц, 2H), 1,11 (br d, $J=7,0$ Гц, 5H).

[0384]

3-(6-((2R,4R)-4-((3-(2-Хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 72). К раствору (Z)-6-((2R,4R)-4-((3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)-N'-гидроксииникотинимида (72f) (45 мг, 93,37 мкмоль) и диэтилкарбоната (1,46 г, 12,38 ммоль, 1,5 мл) в этаноле (3 мл) добавляли NaOMe (1,46 г, 12,38 ммоль, 1,5 мл, 30% в MeOH) при 20°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 30% - 50%, 8 мин.) с получением соединения 72. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{26}ClN_5O_4$), необходимые значения масса/заряд 508,2/510,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 508,1/510,1; 1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): $\delta=8,48$ (br s, 1H), 7,76 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,59 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,49 (br d, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,10 (br d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,66 (t, $J=3,2$ Гц, 1H), 3,19-3,08 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 3H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 2H), 1,17-1,09 (m, 5H).

Пример 73

3-(6-((2R,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0385] **(2R,4R)-трет-Бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (73a).** К раствору (2R,4R)-трет-бутил-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (205,61 мг, 955,03 мкмоль) в THF (5 мл) добавляли 18-краун-6-эфир (378,65 мг, 1,43 ммоль) и t-BuOK (1 М, 1,91 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин., затем 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол (26g) (300 мг, 955,03 мкмоль) в THF (5 мл) по каплям добавляли к смеси при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, выливали в H₂O (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл * 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 5:1) с получением 73a. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,48-7,38 (m, 1H), 7,02 (t, J=7,8 Гц, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,69 (br d, J=13,1 Гц, 1H), 3,58 (t, J=3,2 Гц, 1H), 2,94 (dt, J=3,1, 13,2 Гц, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 3H), 1,50-1,47 (m, 1H), 1,44 (s, 8H), 1,25-1,20 (m, 2H), 1,14-1,08 (m, 2H), 1,05 (d, J=7,0 Гц, 3H).

5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)-4-(((2R,4R)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазол (73b). К раствору (2R,4R)-трет-бутил-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (73a) (190 мг, 423,63 мкмоль) в EtOAc (2 мл) добавляли HCl/EtOAc (4 М, 2 мл) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа и концентрировали при пониженном давлении с получением 73b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₁₉H₂₂F₂N₂O₂), необходимое значение масса/заряд 349,1, определенное с помощью LCMS значение

масса/заряд 349,1.

[0386] **6-((2R,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)никотинитрил (73c).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)-4-(((2R,4R)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазола (**73b**) (150 мг, 389,77 мкмоль, HCl) в DMSO (2,5 мл) добавляли K₂CO₃ (269,34 мг, 1,95 ммоль) и 6-фторникотинитрил (6a) (237,95 мг, 1,95 ммоль) при 20°C и смесь нагревали до 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл * 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл * 2), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=2:1) с получением **73c**. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₅H₂₄F₂N₄O₂), необходимое значение масса/заряд 451,1, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 451,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,37 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=2,4, 9,1 Гц, 1H), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 2H), 6,49 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,52-4,42 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,09 (br d, J=13,4 Гц, 1H), 3,67 (t, J=3,2 Гц, 1H), 3,12 (dt, J=2,8, 13,2 Гц, 1H), 2,14 (tt, J=5,1, 8,5 Гц, 1H), 1,78 (br s, 1H), 1,73 (br t, J=3,8 Гц, 2H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,29-1,22 (m, 2H), 1,14 (s, 2H), 1,13-1,09 (m, 3H).

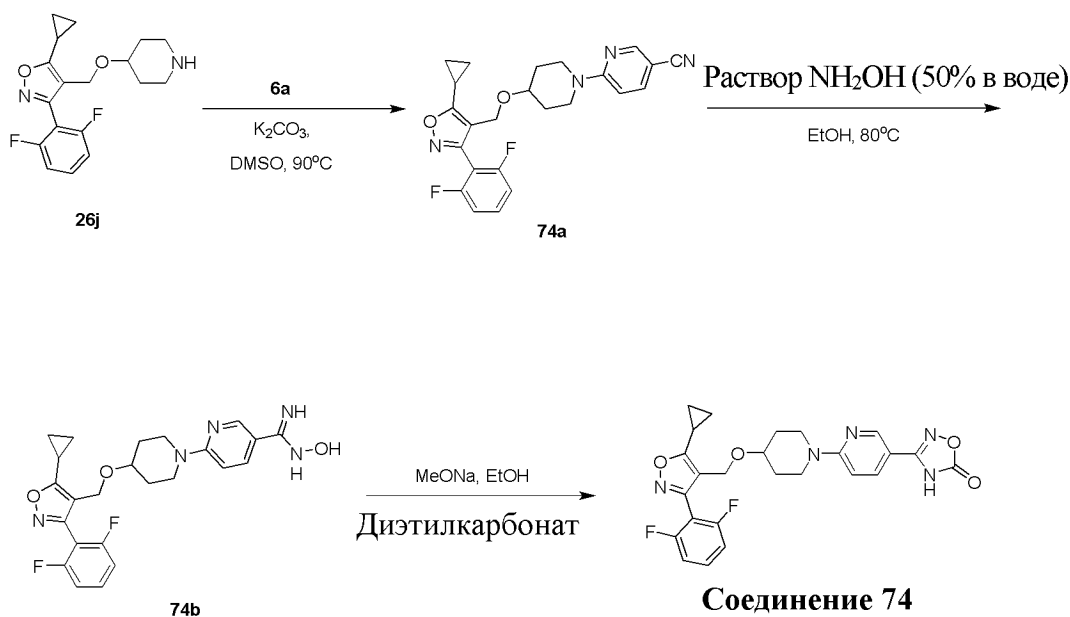
[0387] **(Z)-6-((2R,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)-N'-гидроксиникотинимидамид (73d).** К раствору 6-((2R,4R)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)никотинитрила (**73c**) (70 мг, 155,39 мкмоль) в EtOH (3 мл) добавляли гидросиламин (10,27 мг, 155,39 мкмоль, 0,5 мл, 50% в воде) при 20°C и смесь нагревали до 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **73d**. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₅H₂₇F₂N₅O₃), необходимое значение масса/заряд 484,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 484,2.

[0388] **3-(6-((2R,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 73).** К раствору (Z)-6-((2R,4R)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)-N'-гидроксиникотинимида (**73d**) (60 мг, 124,09 мкмоль) в EtOH (3 мл) добавляли диэтилкарбонат (585,00 мг, 4,95 ммоль) и CH₃ONa (111,73 мг, 620,46 мкмоль, 30% в MeOH) при 20°C и смесь нагревали до 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex

Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 25% - 55%, 8 мин.) с получением соединения 73. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₆H₂₅F₂N₅O₄), необходимое значение масса/заряд 510,1, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 510,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,49 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=2,1, 9,0 Гц, 1H), 7,50-7,38 (m, 1H), 7,03 (br t, J=7,8 Гц, 2H), 6,58 (br d, J=9,3 Гц, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,10 (br d, J=13,3 Гц, 1H), 3,67 (br s, 1H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 3H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,32-1,21 (m, 2H), 1,14 (br s, 2H), 1,12 (br s, 3H).

Пример 74

3-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0389]

5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиофен-2-карбонитрил (74a). К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола (26j) (100 мг, 299,08 мкмоль) и 6-фторникотинитрила (6a) (43,82 мг, 358,89 мкмоль) в CH₃CN (2 мл) добавляли K₂CO₃ (90,94 мг, 657,97 мкмоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч, выливали в воду (6 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (5 мл * 2), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением (74a). Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]⁺ (C₂₄H₂₂F₂N₄O₂), необходимое значение масса/заряд 437,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 437,2; ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ (ppm) 8,30 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,35 (tt, J=8,4, 6,4 Гц, 1H), 6,87-6,99 (m, 2H), 6,48 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,61-3,74 (m, 2H), 3,46 (tt, J=7,2, 3,6 Гц, 1H), 3,22-3,37 (m, 2H), 2,07 (tt, J=8,5, 5,1 Гц, 1H), 1,60-1,71 (m, 2H), 1,38-1,48 (m, 2H), 1,15-1,19 (m, 2H), 1,00-1,08 (m, 2H).

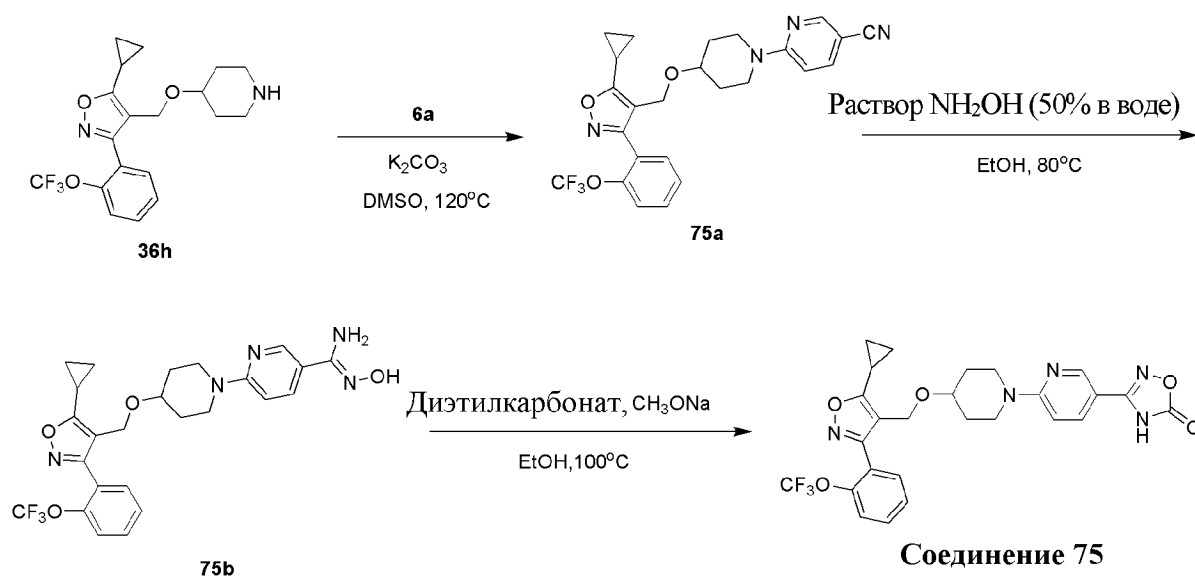
[0390] **6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N-гидроксиникотинимидамид (74b).** К раствору 5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)тиофен-2-карбонитрила (74a) (80 мг, 183,30 мкмоль) в EtOH (4 мл) добавляли NH_2OH (1,5 мл, 50% водный раствор) при 20°C. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 30 мин. и концентрировали. Полученную в результате смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного 74b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$), необходимое значение масса/заряд 470,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 470,1.

[0391] **3-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 74).**

[0392] К раствору 6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N-гидроксиникотинимида (74b) (30 мг, 63,90 мкмоль) и диэтилкарбоната (377,43 мг, 3,20 ммоль, 387,11 мкл) в EtOH (3 мл) добавляли NaOMe (69,04 мг, 383,40 мкмоль, 30% в MeOH) при 20°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. и выливали в воду (5 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (5 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (дихлорметан:метанол=10:1) с получением соединения 74. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$), необходимое значение масса/заряд 496,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 496,1; ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ (ppm) 8,43 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=9,2, 2,1$ Гц, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 6,95 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 6,57 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,66-3,78 (m, 2H), 3,45 (dt, $J=7,2, 3,7$ Гц, 1H), 3,22-3,35 (m, 2H), 2,01-2,12 (m, 1H), 1,61-1,74 (m, 2H), 1,43 (dtd, $J=12,4, 8,0, 3,7$ Гц, 2H), 1,16-1,22 (m, 2H), 1,00-1,08 (m, 2H).

Пример 75

3-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0393] **6-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)никотинитрил (75a).** К раствору 5-циклопропил-4-((пиперидин-4-илокси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (36h) (160 мг, 418,44 мкмоль) и 6-фторникотинитрила (6a) (153,27 мг, 1,26 ммоль) в DMSO (3 мл) добавляли K_2CO_3 (173,49 мг, 1,26 ммоль) в герметично закрытой пробирке. Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 18 часов и разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл * 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением соединения 75a. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{25}H_{23}F_3N_4O_3$), необходимое значение масса/заряд 485,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 485,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,38 (d, J =2,0 Гц, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 6,57 (d, J =9,3 Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,85-3,72 (m, 2H), 3,55 (tt, J =3,5, 7,3 Гц, 1H), 3,44-3,29 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,26-1,21 (m, 2H), 1,17-1,06 (m, 2H).

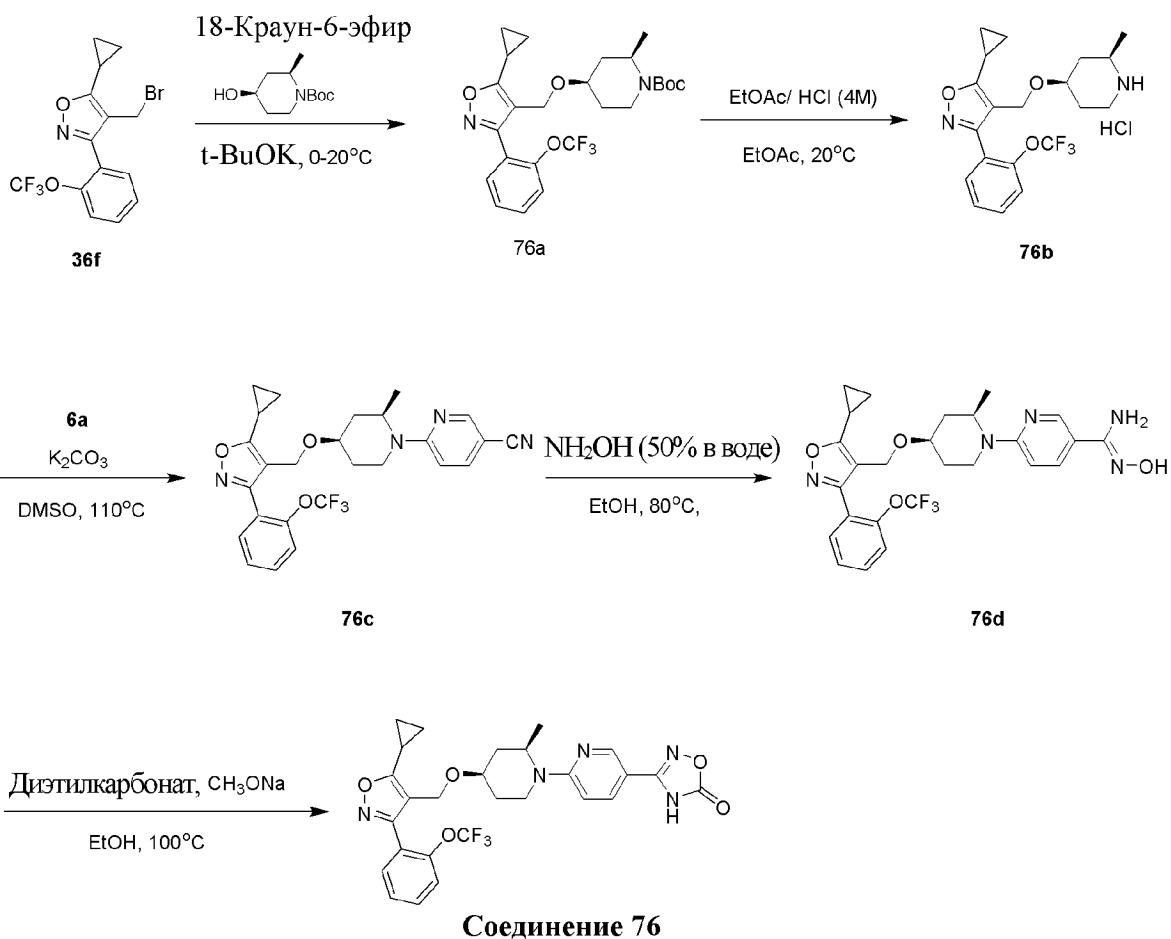
[0394] **(Z)-6-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксиникотинимидамид (75b).** К раствору 6-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)никотинитрила (75a) (100 мг, 206,41 мкмоль) в EtOH (1 мл) добавляли гидроксилламин (0,5 мл, чистота 50%). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 часов в герметично закрытой пробирке и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 75b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{25}H_{26}F_3N_5O_4$), необходимое значение масса/заряд 518,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 518,1;

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,38$ (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=2,4$, 8,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, $J=1,7$, 8,1 Гц, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 6,61 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,77 (br s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,51 (tt, $J=3,9$, 7,8 Гц, 1H), 3,23 (ddd, $J=3,4$, 9,0, 13,0 Гц, 2H), 2,15 (tt, $J=5,1$, 8,4 Гц, 1H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,51 (tdd, $J=4,2$, 8,6, 12,8 Гц, 2H), 1,26-1,21 (m, 2H), 1,16-1,07 (m, 2H).

[0395] **3-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 75).** К раствору (Z)-6-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксиникотинимидамида (75b) (90 мг, 173,91 мкмоль) в EtOH (1,5 мл) добавляли NaOMe (187,91 мг, 1,04 ммоль, 30% в MeOH) и диэтилкарбонат (513,61 мг, 4,35 ммоль, 526,78 мкл) в герметично закрытой пробирке. Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 1 часа, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 15% - 45%, 8 мин.) с получением соединения 75. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$), необходимое значение масса/заряд 544,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 544,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,49$ (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,61-7,49 (m, 2H), 7,44-7,35 (m, 2H), 6,66 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,89-3,78 (m, 2H), 3,55 (td, $J=3,7$, 7,3 Гц, 1H), 3,42-3,31 (m, 2H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,86-1,71 (m, 2H), 1,60-1,46 (m, 2H), 1,29-1,18 (m, 2H), 1,17-1,06 (m, 2H).

Пример 76

3-(6-((2R,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0396] **(2R,4R)-трет-Бутил-4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (76a).** К раствору 18-краун-6 (164,22 мг, 621,30 мкмоль) и (2R,4R)-трет-бутил-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (98,09 мг, 455,62 мкмоль) в THF (8 мл) добавляли $t\text{-BuOK}$ (1 М в THF, 621,30 мкл) при 0°C . Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Затем к смеси добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (36f) (150 мг, 414,20 мкмоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 3,5 часов. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 76a. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$), необходимое значение масса/заряд 497,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 497,3; ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d , 400 МГц): $\delta=7,57-7,49$ (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,21-4,15 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,59 (t, $J=3,2$ Гц, 1H), 3,50 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 2,96 (dt, $J=2,9, 13,2$ Гц, 1H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,64-1,59 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,28-1,25 (m, 1H), 1,23 (dd, $J=2,3, 4,9$ Гц, 2H), 1,11 (td, $J=3,3, 8,3$ Гц, 2H), 1,06 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

[0397] **5-Циклопропил-4-(((2R,4R)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-**

(трифторметокси)фенил)изоксазол (76b). К раствору (2R,4R)-трет-бутил-4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (**76a**) (140 мг, 281,96 мкмоль) в этилацетате (2 мл) добавляли этилацетат/HCl (15 мл, 4 M) при 20°C и смесь перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением **76b**.

[0398] **6-((2R,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)никотинитрил (76c).** К раствору 5-циклопропил-4-(((2R,4R)-2-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола гидрохлорида (**76b**) (100 мг, 231,02 мкмоль) и 6-фторникотинитрила (**6a**) (141,04 мг, 1,16 ммоль) в DMSO (4 мл) добавляли K₂CO₃ (191,58 мг, 1,39 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов и к реакционной смеси добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=2:1, R_f=0,50) с получением **76c**. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₆H₂₅F₃N₄O₃), необходимое значение масса/заряд 499,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 499,3; ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ=8,37 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 6,49 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,40 (d, J=1,3 Гц, 2H), 4,10 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 3,68 (t, J=3,4 Гц, 1H), 3,13 (dt, J=3,0, 13,2 Гц, 1H), 2,13 (tt, J=5,0, 8,5 Гц, 1H), 1,79 (br dd, J=2,8, 13,9 Гц, 1H), 1,74 (t, J=4,0 Гц, 2H), 1,66-1,56 (m, 1H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,14-1,09 (m, 5H).

[0399] **(Z)-6-((2R,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)-N'-гидроксиникотинимидамид (76d).** К раствору 6-((2R,4R)-4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)никотинитрила (**76c**) (105 мг, 210,63 мкмоль) в этаноле (3 мл) добавляли гидроксилламин (41,74 мг, 631,90 мкмоль, 1 мл, 50% в воде) при 20°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (дихлорметан:метанол=10:1, R_f=0,13) с получением **76d**. ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ=8,37 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=2,4, 9,0 Гц, 1H), 7,60-7,48 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 2H), 6,53 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,76 (br s, 2H), 4,46-4,40 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,01 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,67 (br t, J=3,4 Гц, 1H), 3,11 (dt, J=2,7, 13,0 Гц, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 3H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,24 (td, J=4,7, 7,1 Гц, 2H), 1,14-1,08 (m, 5H).

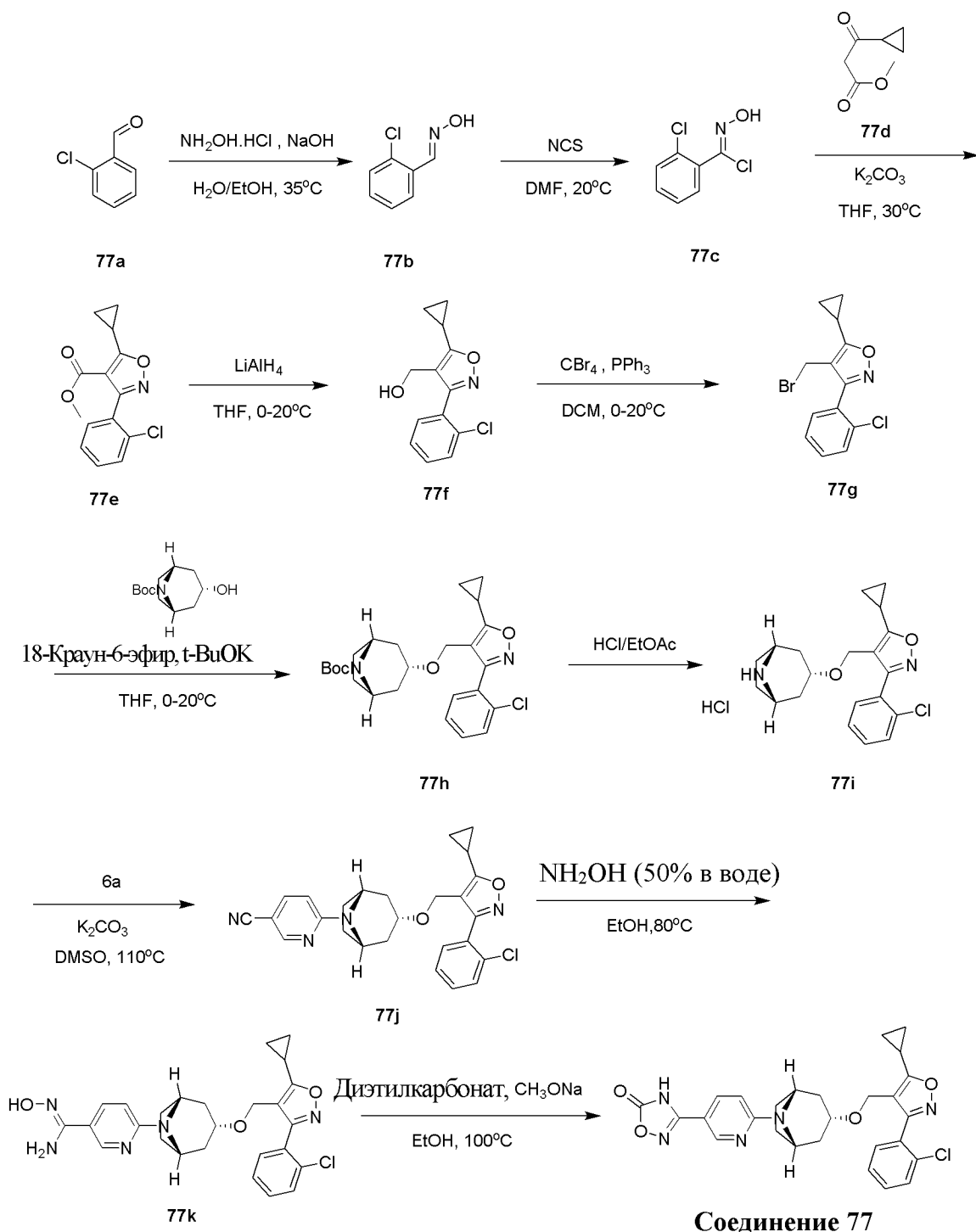
[0400]

3-(6-((2R,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2-

(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 76). К раствору (Z)-6-((2R,4R)-4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-метилпиперидин-1-ил)-N'-гидроксиникотинимида (76d) (100 мг, 188,14 мкмоль) и диэтилкарбоната (682,50 мг, 5,78 ммоль, 0,7 мл) в этаноле (3 мл) добавляли NaOMe (203,26 мг, 1,13 ммоль, 0,3 мл, 30% в MeOH) при 20°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 20% - 55%, 10 мин.) с получением соединения 76. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₆F₃N₅O₅), необходимые значения масса/заряд 558,2/559,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 558,1/559,1; ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ=8,48 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=2,4, 9,0 Гц, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 6,59 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,40 (d, J=1,1 Гц, 2H), 4,13 (br d, J=13,0 Гц, 1H), 3,68 (t, J=3,3 Гц, 1H), 3,15 (dt, J=2,8, 13,2 Гц, 1H), 2,14 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,84-1,74 (m, 3H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 5H).

Пример 77

3-(6-((1R,3R,5S)-3-((3-(2-Хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0401] **(E)-2-Хлорбензальдегидоксим (77b).** Раствор $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (543,80 мг, 7,83 ммоль) и NaOH (341,45 мг, 8,54 ммоль) в воде (5 мл) по каплям добавляли к раствору 2-хлорбензальдегида (77a) (1 г, 7,11 ммоль, 801,09 мкл) в этаноле (10 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при 35°C в течение 4 часов и концентрировали с удалением большей части этанола. К смеси добавляли воду (10 мл) и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл * 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением 77b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}$), необходимые

значения масса/заряд 156,0/158,0, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 156,1/158,0.

[0402] **(Z)-2-Хлор-N-гидроксibenзимидоилхлорид (77c).** К раствору (E)-2-хлорбензальдегидоксима (77b) (1 г, 6,43 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли NCS (944,09 мг, 7,07 ммоль) при 20°C в течение 16 часов. Данную смесь 77c в DMF применяли непосредственно на следующей стадии. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_7H_5Cl_2NO$), необходимые значения масса/заряд 190,0/192,0, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 190,0/191,9.

[0403] **Этил-3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-карбоксилат (77e).** К раствору метил-3-циклопропил-3-оксопропаноата (77d) (987,45 мг, 6,95 ммоль) и K_2CO_3 (960,06 мг, 6,95 ммоль) в THF (12 мл) по каплям добавляли (Z)-2-хлор-N-гидроксibenзимидоилхлорид (77c) в DMF (6 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 30°C в течение 8 часов и концентрировали при пониженном давлении. К смеси добавляли воду (20 мл) и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл * 3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (30 мл) и высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением 77e. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{14}H_{12}ClNO_3$), необходимые значения масса/заряд 278,1/280,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 278,0/280,1; 1H ЯМР (МЕТАНОЛ- d_4 , 400 МГц): $\delta=7,50-7,46$ (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,89 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,41-1,36 (m, 2H), 1,30-1,23 (m, 2H).

[0404] **(3-(2-Хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метанол (77f).** К раствору этил-3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-карбоксилата (77e) (1,10 г, 3,96 ммоль) в THF (15 мл) добавляли $LiAlH_4$ (450,97 мг, 11,88 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем нагревали до 20°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь гасили путем добавления по каплям воды (0,451 мл) при 0°C, затем путем добавления по каплям 15% раствора NaOH (0,451 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 10 минут и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением 77f. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{13}H_{12}ClNO_2$), необходимые значения масса/заряд 250,1/252,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 250,1/252,1; 1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d , 400 МГц): $\delta=7,54-7,49$ (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 1H), 4,50 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,20 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,51 (t, J=5,7 Гц, 1H), 1,30-1,23 (m, 2H), 1,18-1,10 (m, 2H).

[0405] **4-(Бромметил)-3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол (77g).** К раствору (3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метанола (77f) (0,75 г, 3,00 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли PPh_3 (1,58 г, 6,01 ммоль), с последующим порционным добавлением SVr_4 (1,49 г, 4,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа, выливали в воду (15 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл * 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором и высушивали

над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением 77g. ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d , 400 МГц): δ =7,55-7,50 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 4,47-4,31 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,32-1,25 (m, 2H), 1,23-1,16 (m, 2H).

[0406] **(1R,3R,5S)-трет-Бутил-3-((3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (77h).** К раствору 18-КРАУН-6 (190,26 мг, 719,79 мкмоль) и (1R,3R,5S)-трет-бутил-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (114,53 мг, 503,86 мкмоль) в THF (5 мл) добавляли $t\text{-BuOK}$ (1 M в THF, 719,79 мкл) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. 4-(Бромметил)-3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол (77g) (150,00 мг, 479,86 мкмоль) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 77h. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_4$), необходимые значения масса/заряд 459,2/461,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 459,2/461,2; ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d , 400 МГц): δ =7,51-7,47 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 4,28 (br d, J =5,9 Гц, 2H), 4,14-3,94 (m, 2H), 3,55-3,49 (m, 1H), 2,12 (tt, J =5,1, 8,5 Гц, 1H), 1,92-1,71 (m, 6H), 1,64 (br d, J =14,7 Гц, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,25-1,21 (m, 2H), 1,13-1,08 (m, 2H).

[0407] **4-(((1R,3R,5S)-8-Азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)метил)-3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол (77i).** Раствор (1R,3R,5S)-трет-бутил-3-((3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (77h) (180 мг, 392,18 мкмоль) в смеси этилацетат/HCl (10 мл, 4 M) перемешивали при 20°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 77i. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$), необходимые значения масса/заряд 359,1/361,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 359,1/361,1.

[0408] **6-(((1R,3R,5S)-3-((3-(2-Хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил (77j).** К раствору 4-(((1R,3R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)метил)-3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазола гидрохлорида (77i) (80 мг, 202,37 мкмоль) и 6-фторникотинонитрила (6a) (123,54 мг, 1,01 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли K_2CO_3 (167,81 мг, 1,21 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов в герметично закрытой пробирке. С помощью LCMS определяли завершение реакции, и реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4), объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=2:1,

$R_f=0,50$) с получением 77j. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{25}ClN_4O_2$), необходимые значения масса/заряд 461,2/463,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 461,2/463,2; 1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): $\delta=8,37$ (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,54 (dd, $J=2,3$, 8,9 Гц, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 6,41 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,42 (br s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,48 (t, $J=4,6$ Гц, 1H), 2,12 (tt, $J=5,1$, 8,5 Гц, 1H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 4H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,26-1,22 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 2H).

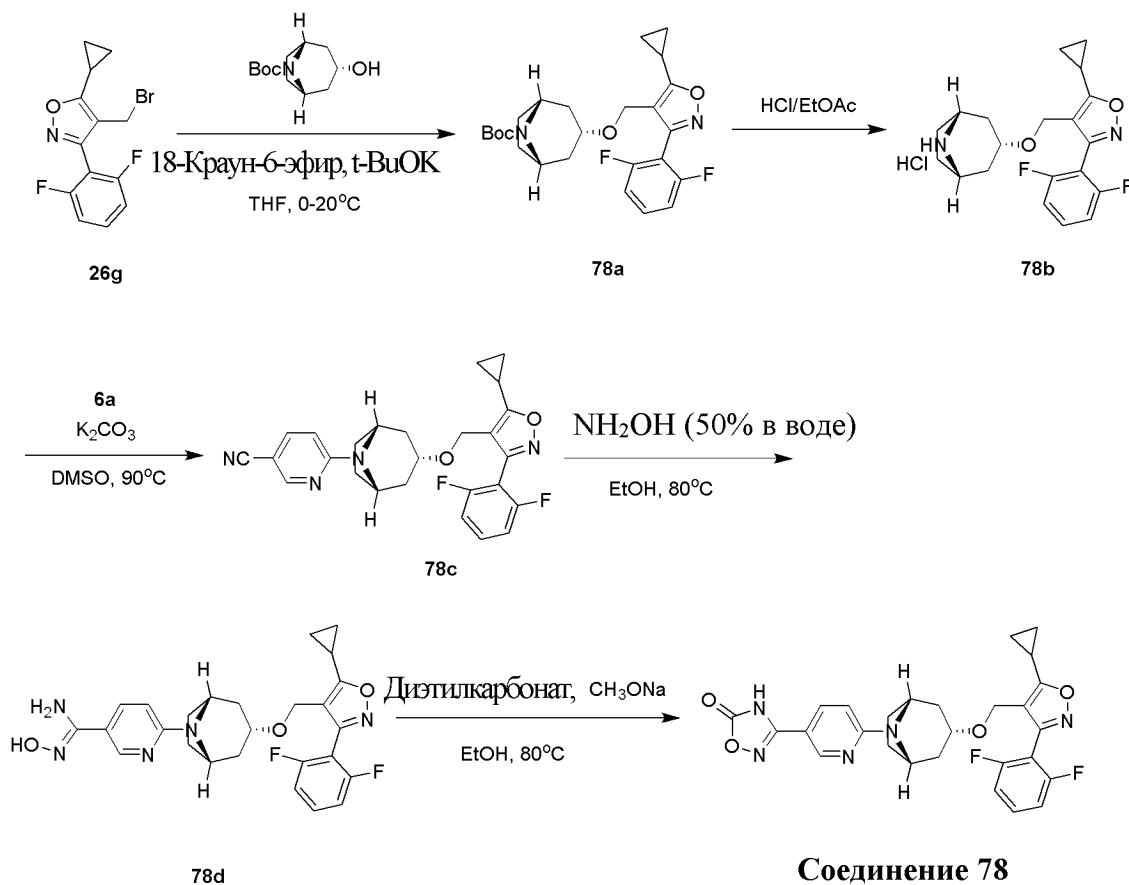
[0409] **(Z)-6-((1R,3R,5S)-3-((3-(2-Хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N'-гидроксиникотинимидаид (77k).** К раствору 6-((1R,3R,5S)-3-((3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрила (77j) (90 мг, 195,25 мкмоль) в этаноле (3 мл) добавляли гидроксилламин (38,69 мг, 585,74 мкмоль, 1 мл, 50% в воде) при 20°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (дихлорметан:метанол=10:1, $R_f=0,13$) с получением 77k. 1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): $\delta=8,37$ (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,67 (dd, $J=2,4$, 8,9 Гц, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 6,47 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,76 (br s, 2H), 4,36 (br s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,48-3,41 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,99-1,84 (m, 6H), 1,67 (br s, 1H), 1,63 (br s, 1H), 1,26-1,23 (m, 2H), 1,15-1,08 (m, 2H).

[0410] 3-(6-((1R,3R,5S)-3-((3-(2-Хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 77). К раствору (Z)-6-((1R,3R,5S)-3-((3-(2-хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N'-гидроксиникотинимидаида (77k) (80 мг, 161,95 мкмоль) и диэтилкарбоната (2,54 г, 21,47 ммоль, 2,60 мл) в этаноле (3 мл) добавляли NaOMe (174,97 мг, 971,69 мкмоль, 0,3 мл, 30% в MeOH) при 20°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 25% - 50%, 8 мин.) с получением соединения 77. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{27}H_{26}ClN_5O_4$), необходимые значения масса/заряд 520,2/522,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 520,2/522,2; 1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): $\delta=8,45$ (br s, 1H), 7,75 (dd, $J=2,4$, 9,0 Гц, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,32

(m, 1H), 6,53 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,42 (br s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,48 (br s, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,97 (br d, J=7,5 Гц, 2H), 1,93-1,82 (m, 4H), 1,71 (br d, J=14,6 Гц, 2H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,16-1,08 (m, 2H).

Пример 78

3-(6-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0411]

(1R,3R,5S)-трет-Бутил-3-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (78a). К раствору (1R,3R,5S)-трет-бутил-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 439,95 мкмоль) в THF (2 мл) добавляли 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан (174,43 мг, 659,92 мкмоль) и t-BuOK (1 М в THF, 659,92 мкл) при 0°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. К смеси по каплям добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол (26g) (138,20 мг, 439,95 мкмоль) в THF (2 мл) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 78a. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₅H₃₀F₂N₂O₄), необходимое значение масса/заряд 461,2,

определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 405,1, 483,1.

[0412] **4-(((1R,3R,5S)-8-Азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол (78b).** К раствору (1R,3R,5S)-трет-бутил-3-(((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата 78a (70 мг, 152,00 мкмоль) в EtOAc (1 мл) добавляли HCl/EtOAc (4 М, 2 мл) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 78b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{20}H_{22}F_2N_2O_2$), необходимое значение масса/заряд 361,1, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 361,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =9,41 (br s, 2H), 7,50-7,38 (m, 1H), 7,02 (br t, J=7,7 Гц, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,89 (br s, 2H), 3,61 (br s, 1H), 2,34 (br s, 2H), 2,12-1,90 (m, 4H), 1,81 (br s, 2H), 1,62 (br s, 3H), 1,31-1,20 (m, 2H), 1,13 (br d, J=6,1 Гц, 2H).

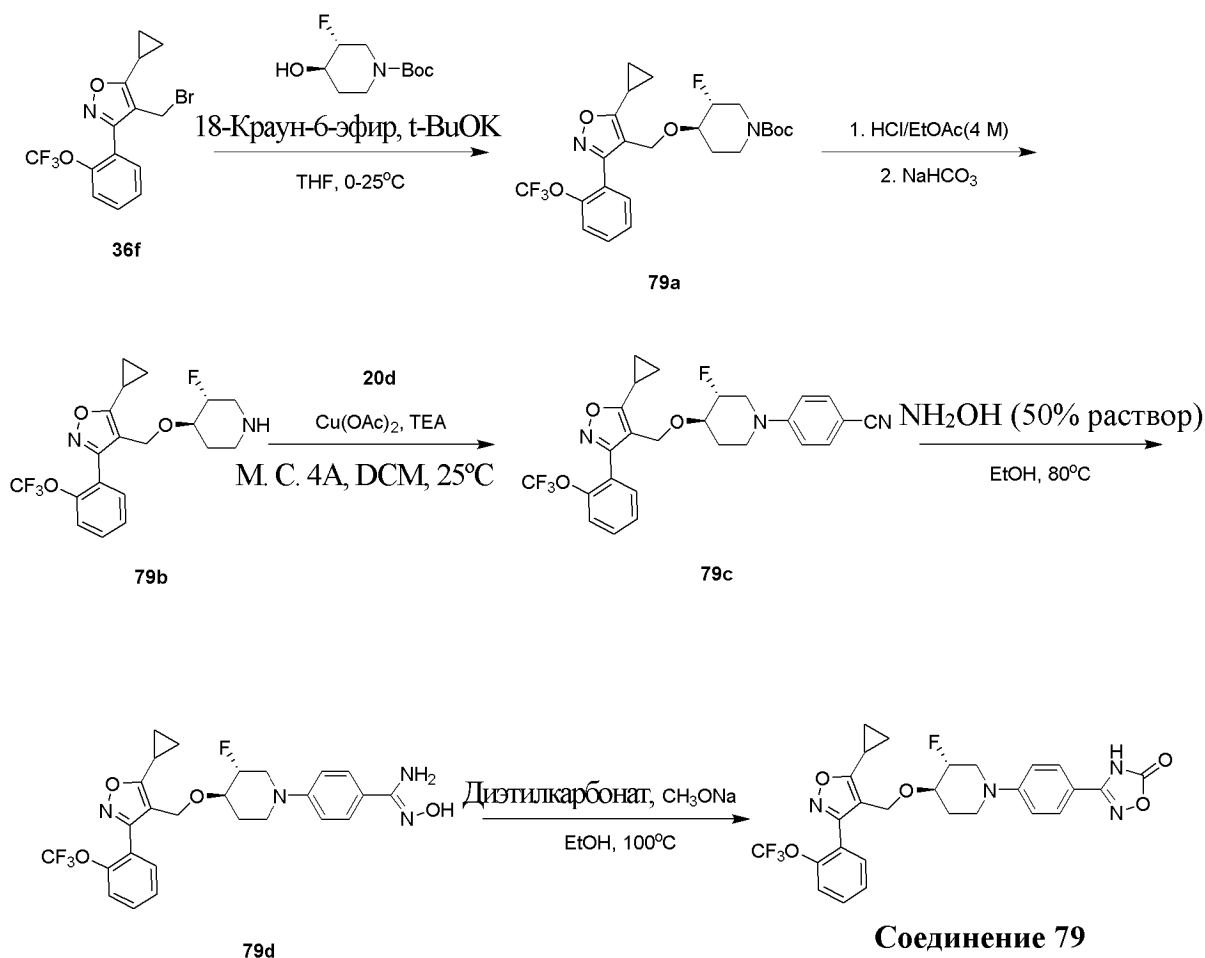
[0413] **6-(((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил (78c).** К раствору 4-(((1R,3R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазола гидрохлорида (78b) (50 мг, 125,99 мкмоль) в DMSO (2 мл) добавляли K_2CO_3 (69,65 мг, 503,96 мкмоль) и 6-фторникотинитрил (6a) (61,53 мг, 503,96 мкмоль) при 20°C и смесь нагревали до 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (5 мл * 2), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=2:1) с получением 78c. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{24}F_2N_4O_2$), необходимое значение масса/заряд 463,1, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 463,2; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,37 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 7,44 (tt, J=6,4, 8,4 Гц, 1H), 7,07-6,99 (m, 2H), 6,42 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,53-4,33 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,52-3,46 (m, 1H), 2,12 (tt, J=5,1, 8,5 Гц, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 4H), 1,74-1,66 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 2H), 1,16-1,08 (m, 2H).

[0414] **(Z)-6-(((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N'-гидроксиникотинимидамид (78d).** К раствору 6-(((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрила (78c) (40 мг, 86,49 мкмоль) в EtOH (2 мл) добавляли гидроксилламин (5,71 мг, 86,49 мкмоль, 50% в воде) при 20°C и смесь нагревали до 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 78d. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{27}F_2N_5O_3$), необходимое значение масса/заряд 496,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 496,2.

[0415] **3-(6-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 78).** К раствору (Z)-6-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N'-гидроксиникотинимида (78d) (30 мг, 60,54 мкмоль) в EtOH (1,5 мл) добавляли диэтилкарбонат (292,50 мг, 2,48 ммоль) и CH₃ONa (54,51 мг, 302,71 мкмоль, 30% в MeOH) при 20°C и смесь нагревали до 80°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, DCM:MeOH=10:1) с получением соединения 78. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₅F₂N₅O₄), необходимое значение масса/заряд 522,1, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 522,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,44 (br s, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,49-7,38 (m, 1H), 7,02 (br t, J=7,7 Гц, 2H), 6,48 (br s, 1H), 4,50-4,32 (m, 2H), 4,31 (br s, 2H), 3,46 (br s, 1H), 2,11 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 1,94 (br s, 2H), 1,85 (br s, 4H), 1,66 (br d, J=14,1 Гц, 2H), 1,22 (br s, 2H), 1,11 (br d, J=6,1 Гц, 2H).

Пример 79

3-(4-((3R,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-фторпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0416] **(3R,4R)-трет-Бутил-4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (79a).** К раствору 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (36f) (200 мг, 552,27 мкмоль) и (3R,4R)-трет-бутил-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (121,09 мг, 552,27 мкмоль) в THF (3 мл) добавляли 18-КРАУН-6 (218,96 мг, 828,40 мкмоль) при 15°C. Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли t-BuOK (1 М, в THF, 828,40 мкл) и полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов при 15°C. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением соединения 79a. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₄H₂₈F₄N₂O₅), необходимое значение масса/заряд 501,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 445,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,60-7,48 (m, 2H), 7,39 (t, J=7,1 Гц, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,33 (br s, 0,5H), 4,20 (br s, 0,5H), 3,74 (br s, 1H), 3,57-3,37 (m, 2H), 3,22 (br s, 1H), 3,06 (br s, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,76 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 1,50-1,34 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,26-1,20 (m, 2H), 1,16-1,08 (m, 2H).

[0417] **5-Циклопропил-4-(((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (79b).** Раствор (3R,4R)-трет-бутил-4-((5-

циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (79a) (250 мг, 499,52 мкмоль) в HCl/этилацетат (10 мл, 4 М) перемешивали в течение 2 часов при 15°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 79b, которое использовали непосредственно на следующей стадии. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{19}H_{20}F_4N_2O_3$), необходимые значения масса/заряд 401,1/402,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 401,1/402,1.

[0418] **4-((3R,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-фторпиперидин-1-ил)бензонитрил (79c).** К раствору 5-циклопропил-4-(((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (79b) (140 мг, 349,68 мкмоль) и (4-цианофенил)бороновой кислоты (20d) (102,76 мг, 699,36 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли $Cu(OAc)_2$ (63,51 мг, 349,68 мкмоль), TEA (70,77 мг, 699,36 мкмоль, 97,34 мкл) и молекулярные сита 4A (20 мг). Суспензию 3 раза дегазировали и продували с помощью O_2 , затем перемешивали в течение 18 часов при 25°C. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали его дихлорметаном (15 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петroleйный эфир:этилацетат=3:1) с получением соединения 79c. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{23}F_4N_3O_3$), необходимое значение масса/заряд 502,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 502,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,62-7,44 (m, 3H), 7,40 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 7,26-7,16 (m, 1H), 6,83 (br d, J=8,3 Гц, 2H), 4,68-4,51 (m, 2H), 4,37 (br s, 1H), 3,73-3,58 (m, 1H), 3,54 (br s, 1H), 3,40 (br s, 1H), 3,20 (td, J=6,8, 13,3 Гц, 1H), 3,03 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 2,14 (br s, 1H), 1,89 (br s, 1H), 1,55 (br s, 1H), 1,24 (br s, 2H), 1,13 (br d, J=7,3 Гц, 2H).

[0419] **(Z)-4-((3R,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-фторпиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамида (79d).** К раствору 4-((3R,4R)-4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-фторпиперидин-1-ил)бензонитрила (79c) (100 мг, 199,41 мкмоль) в EtOH (2 мл) добавляли гидроксилламин (19,94 мкмоль, 1 мл, 50% в воде). Смесь нагревали до 80°C, перемешивали в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения 79d, которое использовали непосредственно на следующей стадии. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{26}F_4N_4O_4$), необходимое значение масса/заряд 535,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 535,1; 1H ЯМР (400 МГц,

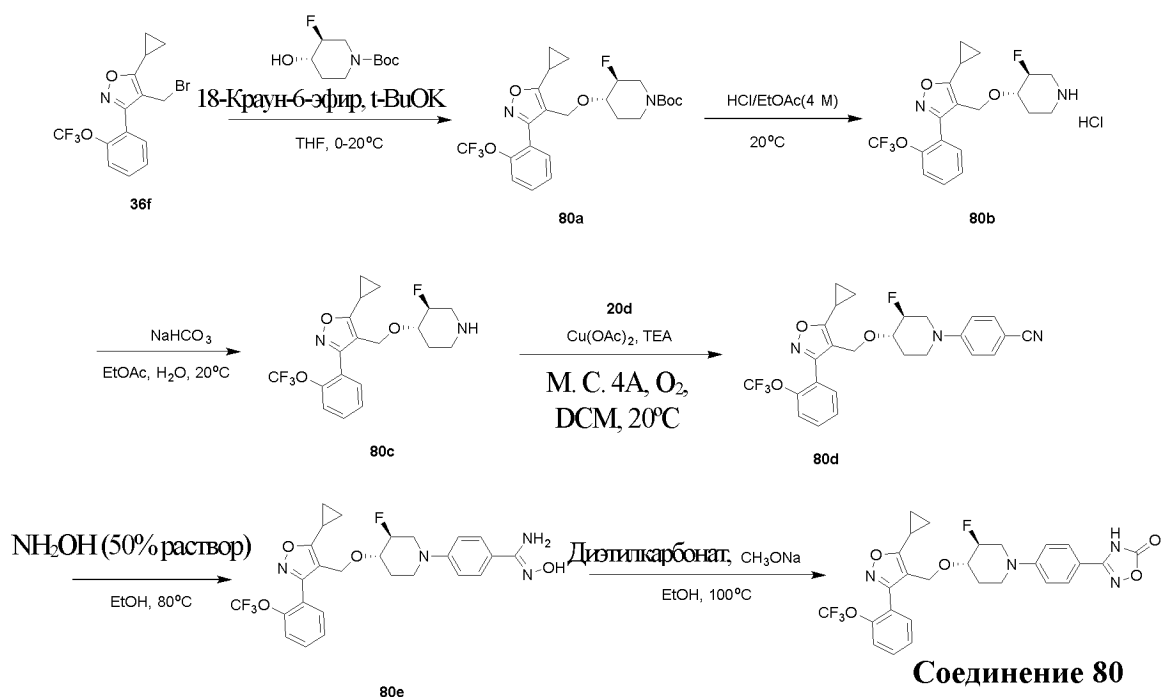
ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,59$ (dd, $J=1,5, 7,8$ Гц, 1H), 7,55-7,44 (m, 3H), 7,43-7,31 (m, 2H), 6,87 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,80 (br s, 2H), 4,64-4,47 (m, 2H), 4,42 (dt, $J=4,4, 7,8$ Гц, 1H), 3,71 (dt, $J=3,7, 13,1$ Гц, 1H), 3,54-3,37 (m, 2H), 3,05-2,91 (m, 1H), 2,90-2,76 (m, 1H), 2,16 (dt, $J=4,2, 8,9$ Гц, 1H), 1,90 (dt, $J=4,2, 8,7$ Гц, 1H), 1,65-1,51 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 2H), 1,17-1,07 (m, 2H).

[0420]

3-(4-((3R,4R)-4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-фторпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 79). К раствору (Z)-4-((3R,4R)-4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-фторпиперидин-1-ил)-N'-гидроксibenзимидамида (79d) (100 мг, 187,09 мкмоль) в EtOH (2 мл) добавляли NaOMe (202,15 мг, 1,12 ммоль, 30% в MeOH) и диэтилкарбонат (1,33 г, 11,23 ммоль, 1,36 мл) в герметично закрытой пробирке. Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли водой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние; колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 31% - 51%, 6 мин.) с получением соединения 79 (55 мг, 97,15 мкмоль, выход 51,92%, чистота 99%) в виде светло-желтого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₄F₄N₄O₅), необходимое значение масса/заряд 561,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 561,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,63$ (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,60-7,48 (m, 2H), 7,44-7,35 (m, 2H), 6,92 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,60-4,47 (m, 2H), 4,60 4,35 (m, 1H), 3,76-3,62 (m, 1H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,44 (br d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,24-3,11 (m, 1H), 3,07-2,95 (m, 1H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,57 (tdd, $J=4,4, 9,0, 13,4$ Гц, 1H), 1,28-1,22 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 2H).

Пример 80

3-(4-((3S,4S)-4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-фторпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



[0421] (3S,4S)-трет-Бутил-4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (**80a**). К раствору 18-КРАУН-6 (109,48 мг, 414,20 мкмоль) и (3S,4S)-трет-бутил-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (66,60 мг, 303,75 мкмоль) в THF (2 мл) добавляли t-BuOK (1 М в THF, 414,20 мкл) при 0°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Затем добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2-фторфенил)изоксазол (**36f**) (100 мг, 276,14 мкмоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением **80a**. ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ=7,58-7,50 (m, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,40 (t, J=7,3 Гц, 2H), 4,54-4,46 (m, 2H), 4,39-4,16 (m, 1H), 3,73 (br s, 1H), 3,55-3,41 (m, 2H), 3,32-3,00 (m, 2H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,74 (br s, 1H), 1,45 (s, 10H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 2H).

[0422] **5-Циклопропил-4-(((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (**80b**)**. К раствору (3S,4S)-трет-бутил-4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (**80a**) (110 мг, 219,79 мкмоль) в этилацетате (2 мл) добавляли HCl/EtOAc (15 мл, 4 М) при 20°C и смесь перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением **80b**. ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ=7,66-7,38 (m, 4H), 4,52-4,40 (m, 2H), 3,62 (br s, 1H), 3,27 (br s, 1H), 3,07 (br s, 1H), 2,88 (br s, 1H), 2,14 (br s, 1H), 2,06 (br d, J=19,1 Гц, 2H), 1,77-1,53 (m, 2H), 1,24 (br s, 2H), 1,14 (br d, J=7,5 Гц, 2H).

[0423] **5-Циклопропил-4-(((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (**80c**)**. К раствору 5-циклопропил-4-(((3S,4S)-3-

фторпиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола гидрохлорида (80b) (90 мг, 206,03 мкмоль) в этилацетате (12 мл) и H₂O (1,5 мл) добавляли NaHCO₃ (138,47 мг, 1,65 ммоль) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 4 часов. Реакционную смесь высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 80с.

[0424] **4-((3S,4S)-4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-фторпиперидин-1-ил)бензонитрил (80d).** К раствору 5-циклопропил-4-(((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (80с) (80 мг, 199,82 мкмоль) и (4-цианофенил)бороновой кислоты (20d) (44,04 мг, 299,73 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли Cu(OAc)₂ (43,55 мг, 239,78 мкмоль), М. С. 4А (199,82 мкмоль) и ТЕА (40,44 мг, 399,63 мкмоль, 55,62 мкл) в атмосфере O₂ при 20°C. Суспензию несколько раз дегазировали и продували с помощью O₂. Смесь перемешивали в атмосфере O₂ (15 фунтов/кв. дюйм) при 20°C в течение 16 часов и фильтровали, и осадок на фильтре промывали дихлорметаном (50 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=2:1, R_f=0,25) с получением 80d. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₆H₂₃F₄N₃O₃), необходимое значение масса/заряд 502,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 502,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,59-7,47 (m, 4H), 7,42-7,36 (m, 2H), 6,83 (d, J=8,9 Гц, 2H), 4,56-4,50 (m, 2H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,59-3,49 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,04 (ddd, J=3,4, 9,2, 12,9 Гц, 1H), 2,14 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,60-1,57 (m, 1H), 1,54-1,51 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H).

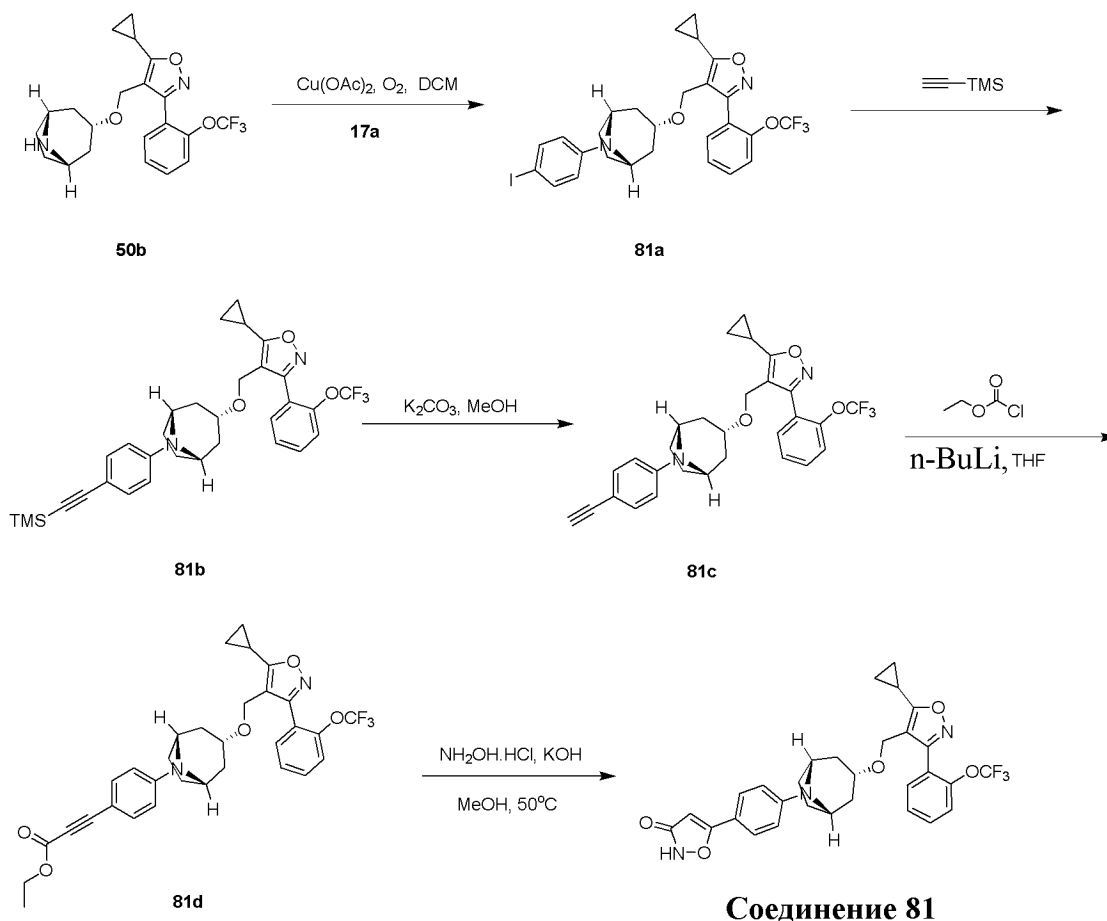
[0425] **(Z)-4-((3S,4S)-4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-фторпиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамида (80e).** К раствору 4-((3S,4S)-4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-фторпиперидин-1-ил)бензонитрила (80d) (65 мг, 129,62 мкмоль) в этаноле (3 мл) добавляли гидроксиламин (25,69 мг, 388,86 мкмоль, 1 мл, 50% в воде) при 20°C и смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (дихлорметан:метанол=10:1, R_f=0,13) с получением 80e. ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ=7,54-7,43 (m, 4H), 7,42-7,33 (m, 2H), 6,87 (br d, J=8,9 Гц, 2H), 4,80 (br s, 2H), 4,60-4,49 (m, 2H), 3,75-3,64 (m, 1H), 3,52-3,38 (m, 2H), 3,01-2,80 (m, 2H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,27-1,23 (m, 2H), 1,15-

1,08 (m, 2H).

[0426] 3-(4-((3S,4S)-4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-фторпиперидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 80). К раствору (Z)-4-((3S,4S)-4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3-фторпиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензимидамида (80e) (45 мг, 84,19 мкмоль) и диэтилкарбоната (305,42 мг, 2,59 ммоль, 313,25 мкл) в этаноле (3 мл) добавляли NaOMe (90,96 мг, 505,14 мкмоль, 0,3 мл, 30% в MeOH) при 20°C и смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, полученное очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 25% - 60%, 10 мин.) с получением соединения 80. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₄F₄N₄O₅), необходимые значения масса/заряд 561,2/562,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 561,0/562,0; ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): δ=7,65-7,50 (m, 4H), 7,42-7,37 (m, 2H), 6,92 (d, J=9,3 Гц, 2H), 4,60-4,52 (m, 2H), 4,52-4,36 (m, 1H), 3,70 (br t, J=13,1 Гц, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,45 (br d, J=13,5 Гц, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,03 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,90 (br s, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H).

Пример 81

5-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)изоксазол-3(2H)-он



[0427] **5-Циклопропил-4-(((1R,3R,5S)-8-(4-йодфенил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (81a).** К раствору (4-йодфенил)бороновой кислоты (17a) (339,81 мг, 1,37 ммоль) и 4-(((1R,3R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)метил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (50b) (280 мг, 685,58 мкмоль) в DCM (30 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (136,98 мг, 754,14 мкмоль) в атмосфере O_2 и смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=4:1) с получением 81a. ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d , 400 МГц): δ =7,40-7,51 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 2H), 6,36-6,43 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,92 (br s, 2H), 3,32 (t, J =4,8 Гц, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 1,73-1,93 (m, 6H), 1,45 (br s, 1H), 1,42 (s, 1H), 1,12-1,17 (m, 2H), 0,98-1,06 (m, 2H).

[0428] **5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)-4-(((1R,3R,5S)-8-(4-((триметилсилил)этинил)фенил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)метил)изоксазол (81b).** Колбу с раствором 5-циклопропил-4-(((1R,3R,5S)-8-(4-йодфенил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (81a) (250 мг, 409,56 мкмоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (287,47 мг, 409,56 мкмоль) и CuI (78,00 мг, 409,56 мкмоль) вакуумировали и продували азотом 3 раза. Затем к смеси добавляли TEA (3 мл) и этинил(триметил)силан (321,81 мг, 3,28 ммоль) в атмосфере азота. Колбу вакуумировали, снова продували азотом и нагревали до 30°C в

течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (10 мл) и смесь перемешивали в течение 5 минут и затем фазы разделяли. Органический слой промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1, $R_f=0,61$) с получением 81b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{32}H_{35}F_3N_2O_3Si$), необходимое значение масса/заряд 581,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 581,2;

[0429]

5-Циклопропил-4-(((1R,3R,5S)-8-(4-этинилфенил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (81c). К раствору 5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)-4-(((1R,3R,5S)-8-(4-((триметилсилил)этинил)фенил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)метил)изоксазола (81b) (240 мг, 413,29 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли K_2CO_3 (57,12 мг, 413,29 мкмоль) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь концентрировали до получения остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением 81c. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{29}H_{27}F_3N_2O_3$), необходимое значение масса/заряд 509,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 509,2; 1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 400 МГц): $\delta=7,39-7,52$ (m, 2H), 7,22-7,37 (m, 4H), 6,49-6,58 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,99 (br s, 2H), 3,62-3,71 (m, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,04 (tt, $J=8,4$, 5,1 Гц, 1H), 1,78-1,91 (m, 6H), 1,43-1,51 (m, 2H), 1,12-1,17 (m, 2H), 0,99-1,05 (m, 2H).

[0430]

Этил-3-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)пропионат (81d). К раствору 5-циклопропил-4-(((1R,3R,5S)-8-(4-этинилфенил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (81c) (80 мг, 157,32 мкмоль) в THF (4 мл) добавляли n-BuLi (2,5 M, 188,78 мкл) по каплям при -78°C. После завершения добавления смесь перемешивали при этой температуре в течение 0,5 часа. К смеси по каплям добавляли этилкарбонхлоридат (85,36 мг, 786,58 мкмоль) при -78°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов и гасили насыщенным раствором NH_4Cl (4 мл). К реакционной смеси добавляли H_2O (10 мл) и этилацетат (20 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (15 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 81d. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{32}H_{31}F_3N_2O_5$), необходимое значение масса/заряд 581,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 581,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,60-7,49$ (m, 2H), 7,44 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 6,62 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,29-4,24 (m, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,47-3,40 (m, 1H), 2,11 (tt, $J=5,0$, 8,4 Гц, 1H), 1,99-1,94 (m, 2H), 1,94-1,84 (m, 4H), 1,60 (s, 2H), 1,35 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,28-1,20 (m, 2H), 1,16-1,08 (m, 2H).

[0431]

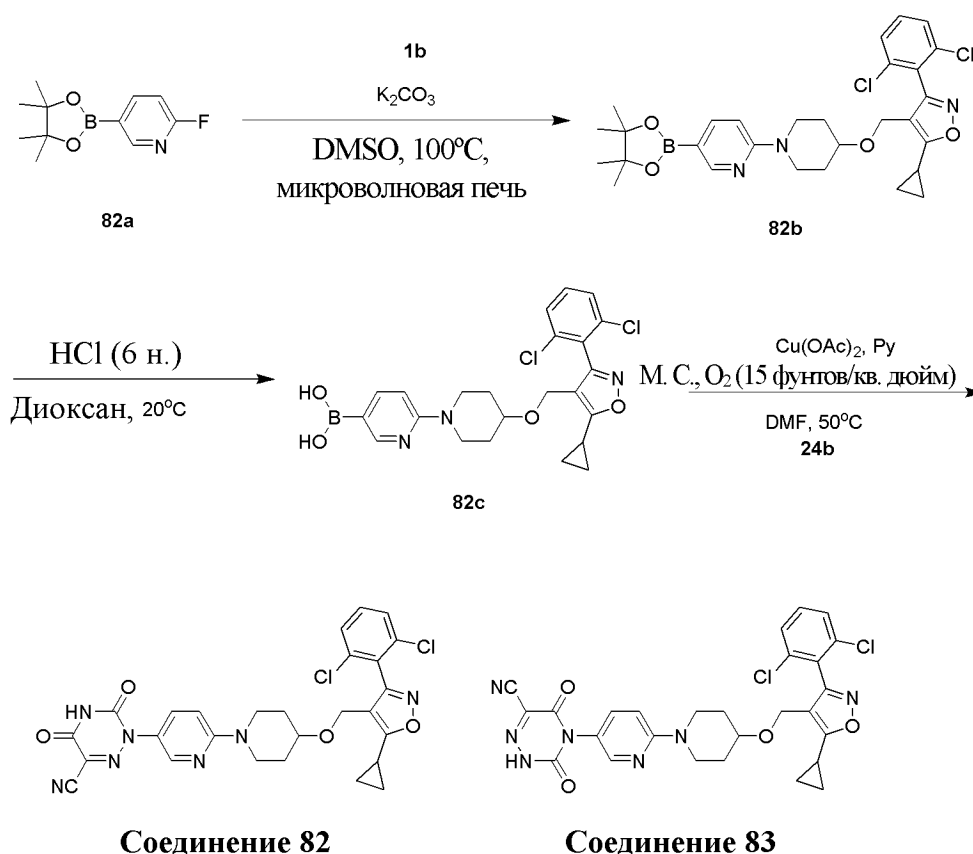
5-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)изоксазол-3(2H)-он (соединение 81). К раствору этил-3-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)пропиолата (81d) (40 мг, 68,90 мкмоль) в MeOH (2 мл) добавляли $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (47,88 мг, 688,95 мкмоль) и KOH (69,58 мг, 1,24 ммоль) при 20°C и смесь нагревали до 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna 80 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: 50% - 80%, 7 мин.) с получением соединения 81. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$), необходимое значение масса/заряд 568,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 568,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,56 (br d, J=8,2 Гц, 3H), 7,52 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 6,72 (br d, J=7,5 Гц, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,13 (br s, 2H), 3,43 (br s, 1H), 2,12 (br d, J=4,4 Гц, 1H), 1,96 (br d, J=8,2 Гц, 4H), 1,90 (br s, 2H), 1,58 (br d, J=14,8 Гц, 2H), 1,24 (br s, 2H), 1,12 (br d, J=7,3 Гц, 2H).

Пример 82

2-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил

Пример 83

4-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил



[0432] 5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазол (82b). К раствору гидрохлорида 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-((пиперидин-4-илокси)метил)изоксазола (1b) (500 мг, 1,24 ммоль) и 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (82a) (552,48 мг, 2,48 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли K_2CO_3 (855,81 мг, 6,19 ммоль) при 20°C и смесь нагревали до 100°C в течение 1 часа в микроволновой печи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 35% - 98%, 8 мин.) с получением 82b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{29}H_{34}BCl_2N_3O_4$), необходимое значение масса/заряд 570,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 569,1, 570,1; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,51 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=1,9, 8,6 Гц, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 6,56 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,82-3,71 (m, 2H), 3,47 (tt, J=3,7, 7,7 Гц, 1H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,16 (tt, J=5,1, 8,5 Гц, 1H), 1,73 (ddd, J=3,2, 6,6, 9,4 Гц, 2H), 1,45 (dtd, J=3,9, 8,4, 12,6 Гц, 2H), 1,32 (s, 12H), 1,29-1,24 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 2H).

[0433] (6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновая кислота (82c). К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазола (82b) (280 мг, 490,96 мкмоль) в диоксане (2,5 мл) добавляли водный раствор HCl (6 M, 2,5 мл) при 20°C и смесь

перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge C18 150 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 35% - 55%, 6 мин.) с получением 82с. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₃H₂₄BCl₂N₃O₄), необходимое значение масса/заряд 488,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 487,0, 488,1; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ=8,45-7,78 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,01-6,64 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,57 (br s, 3H), 3,37-3,32 (m, 2H), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,76 (br s, 2H), 1,50 (br s, 2H), 1,19 (s, 2H), 1,17 (s, 2H).

[0434] **2-(6-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (соединение 82) и 4-(6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (соединение 83).** К раствору (6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (82с) (80 мг, 163,88 мкмоль) и 3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (45,26 мг, 327,75 мкмоль) в DMF (3 мл) добавляли Cu(OAc)₂ (35,72 мг, 196,65 мкмоль), молекулярное сито 4А (30 мг) и пиридин (25,93 мг, 327,75 мкмоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов в атмосфере O₂. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл * 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, DCM:MeOH=10:1) с получением соединения 82 (неочищенного) и (соединения 83) (неочищенного).

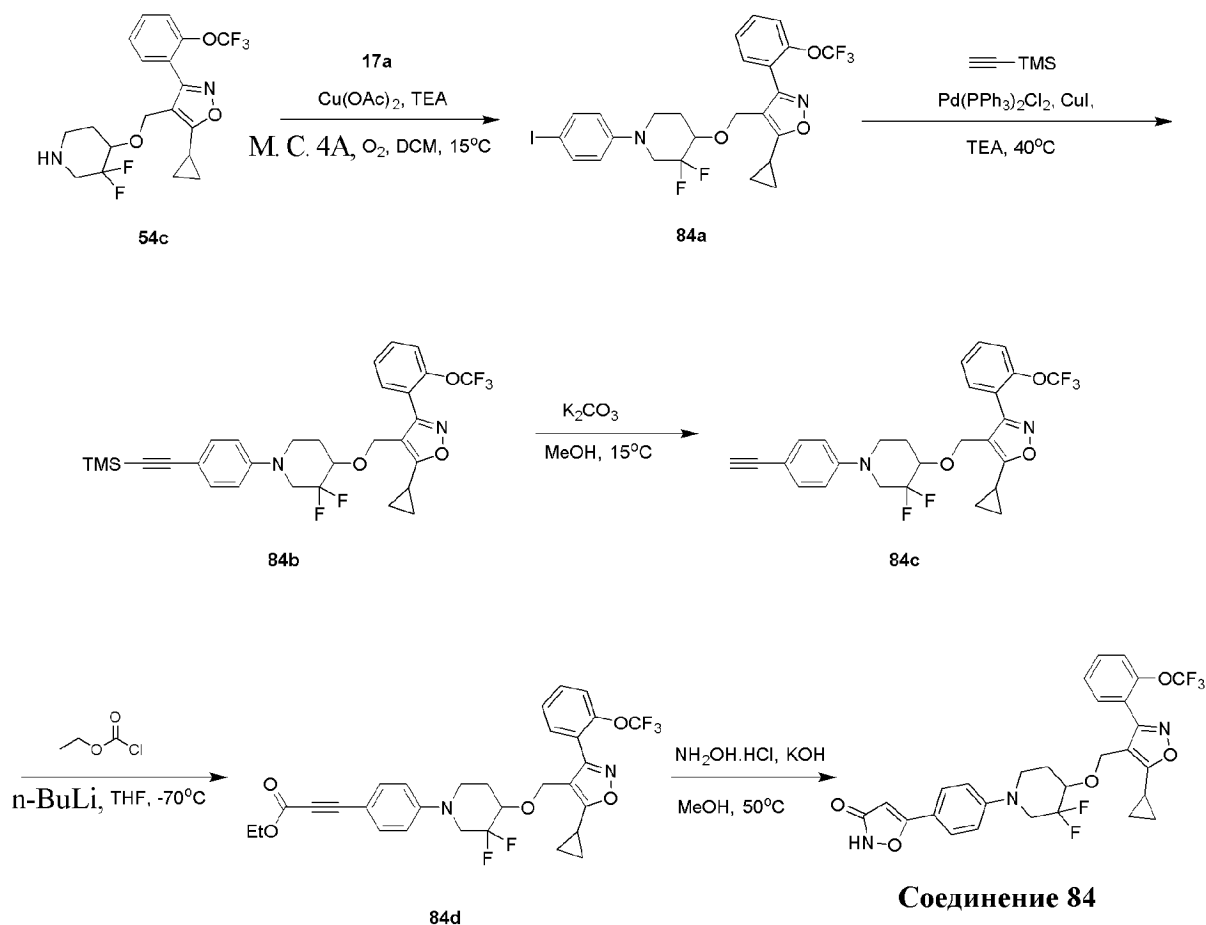
[0435] Соединение 82 (неочищенное) повторно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 25% - 55%, 8 мин.) с получением соединения 82. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₃Cl₂N₇O₄), необходимое значение масса/заряд 580,1, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 580,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,21 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=2,4, 9,0 Гц, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 6,60 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,68 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,27 (br t, J=9,0 Гц, 2H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,71 (br d, J=3,1 Гц, 2H), 1,47 (br d, J=8,6 Гц, 2H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,16-1,09 (m, 2H).

[0436] (Соединение 83) (неочищенное) повторно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 20% - 55%, 10 мин.) с получением соединения 83. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₃Cl₂N₇O₄), необходимое значение масса/заряд 580,1, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 580,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,02 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,29 (br d, J=6,0 Гц, 1H), 6,68 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,52 (td, J=3,7, 7,5 Гц, 1H), 3,34-3,24 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,54-1,44 (m,

2H), 1,31-1,25 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 2H).

Пример 84

5-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)фенил)изоксазол-3(2H)-он



[0437] **трет-5-Циклопропил-4-(((3,3-дифтор-1-(4-йодфенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (84a).** К раствору 5-циклопропил-4-(((3,3-дифторпиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (54c) (400 мг, 956,12 мкмоль) и (4-йодфенил)бороновой кислоты (17a) (473,90 мг, 1,91 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (173,66 мг, 956,12 мкмоль), TEA (193,50 мг, 1,91 ммоль, 266,16 мкл) и молекулярное сито 4A (20 мг). Реакционную смесь три раза дегазировали и продували с помощью O_2 и перемешивали в течение 18 часов при 25°C . Реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой целита промывали дихлорметаном (15 мл). Объединенный фильтрат промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=от 1:0 до 30:1) с получением соединения 84a. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{IN}_2\text{O}_3$), необходимое значение масса/заряд 621,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 621,0; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,61\text{--}7,45$ (m, 4H), 7,43-7,33 (m, 2H), 6,63 (br d, $J=9,3$ Гц, 2H), 4,68 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J=12,2$ Гц,

1H), 3,59 (br dd, J=5,1, 9,0 Гц, 1H), 3,38-3,20 (m, 2H), 3,15-2,94 (m, 2H), 2,19-2,07 (m, 1H), 1,87 (dt, J=4,6, 8,9 Гц, 1H), 1,71 (br dd, J=3,9, 9,8 Гц, 1H), 1,26-1,20 (m, 2H), 1,16-1,08 (m, 2H).

[0438]

5-Циклопропил-4-(((3,3-дифтор-1-(4-(триметилсилил)этинил)фенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (84b).

К раствору 5-циклопропил-4-(((3,3-дифтор-1-(4-йодфенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (84a) (350 мг, 564,20 мкмоль) и этинил(триметил)силана (554,14 мг, 5,64 ммоль, 781,59 мкл) в ТЕА (5 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (396,01 мг, 564,20 мкмоль) и CuI (107,45 мг, 564,20 мкмоль). Смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂ и нагревали до 40°C и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли этилацетатом (40 мл). К смеси добавляли силикагель, функционализированный 3-меркаптопропилом (1 г), и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 часов и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент 0~10% градиент этилацетат/петролейный эфир при 30 мл/мин.), с получением соединения 84b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₃₀H₃₁F₅N₂O₃Si), необходимое значение масса/заряд 591,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 591,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,58-7,48 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,35 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,75 (d, J=8,9 Гц, 2H), 4,68 (d, J=11,7 Гц, 1H), 4,49 (d, J=11,8 Гц, 1H), 3,60 (br dd, J=4,7, 9,2 Гц, 1H), 3,50-3,26 (m, 2H), 3,21-3,11 (m, 1H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,13 (tt, J=5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,87 (ddd, J=3,9, 9,4, 13,7 Гц, 1H), 1,71 (br dd, J=4,1, 9,7 Гц, 1H), 1,25 (qd, J=3,3, 5,1 Гц, 2H), 1,18-1,08 (m, 2H), 0,24 (s, 9H).

[0439]

5-Циклопропил-4-(((1-(4-этинилфенил)-3,3-дифторпиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (84c).

К раствору 5-циклопропил-4-(((3,3-дифтор-1-(4-((триметилсилил)этинил)фенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (84b) (300 мг, 507,91 мкмоль) в метаноле (1 мл) добавляли K₂CO₃ (70,20 мг, 507,91 мкмоль) и смесь перемешивали в течение 3 часов при 15°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением соединения 84c. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₃F₅N₂O₃), необходимое значение масса/заряд 519,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 519,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,63-7,46 (m, 2H), 7,45-7,30 (m, 4H), 6,78 (br d, J=8,3 Гц, 2H), 4,68 (br d, J=11,7 Гц, 1H), 4,49 (br d, J=11,7 Гц, 1H), 3,60 (br d, J=4,4 Гц, 1H), 3,48-3,27 (m, 2H), 3,22-3,12 (m, 1H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,20-

2,08 (m, 1H), 1,88 (br s, 1H), 1,73 (br s, 1H), 1,29-1,21 (m, 2H), 1,13 (br d, J=5,4 Гц, 2H).

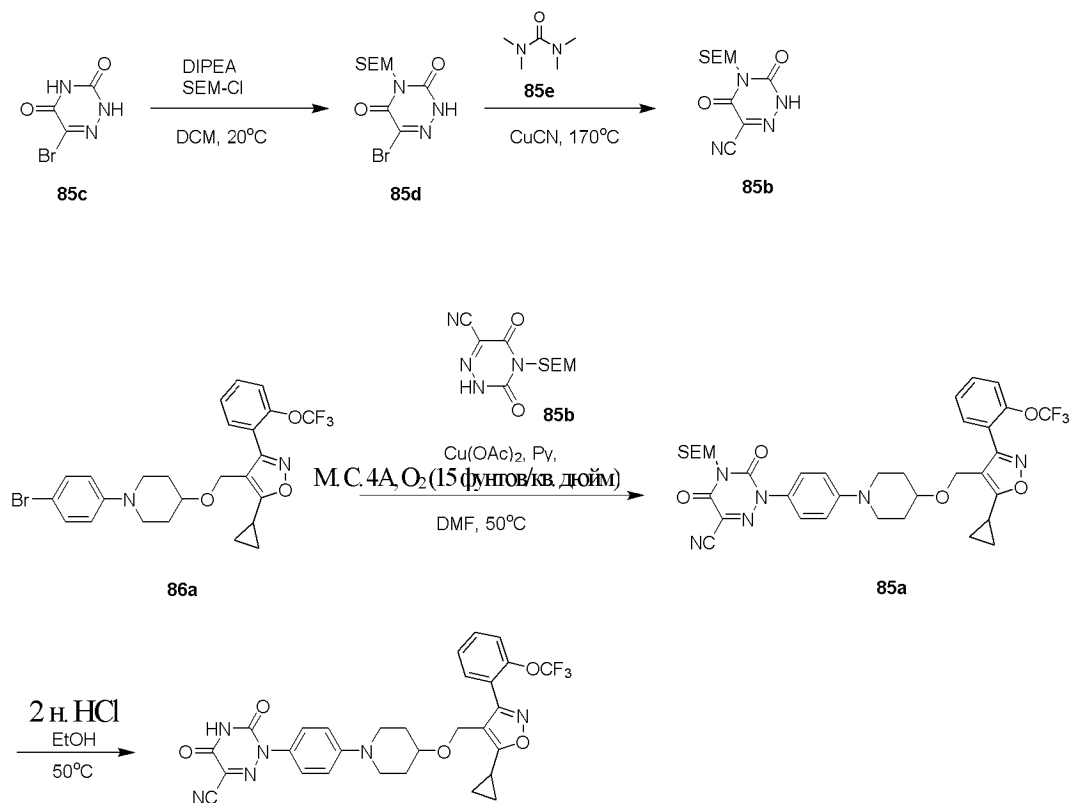
[0440] **Этил-3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)фенил)пропионат (84d)**. К раствору 5-циклопропил-4-(((1-(4-этинилфенил)-3,3-дифторпиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (84с) (100 мг, 192,87 мкмоль) в THF (2 мл) по каплям добавляли n-BuLi (2,5 М в гексане, 385,75 мкл) при -70°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем к смеси по каплям добавляли этилкарбонхлоридат (104,66 мг, 964,37 мкмоль, 91,80 мкл) в THF (1 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при данной температуре. Реакционную смесь нагревали до 0°C и гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением соединения 84d. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₃₀H₂₇F₅N₂O₅), необходимое значение масса/заряд 591,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 591,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,63-7,46 (m, 2H), 7,45-7,30 (m, 4H), 6,78 (br d, J=8,3 Гц, 2H), 4,68 (br d, J=11,7 Гц, 1H), 4,49 (br d, J=11,7 Гц, 1H), 3,60 (br d, J=4,4 Гц, 1H), 3,48-3,27 (m, 2H), 3,22-3,12 (m, 1H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 1,88 (br s, 1H), 1,73 (br s, 1H), 1,29-1,21 (m, 2H), 1,13 (br d, J=5,4 Гц, 2H).

[0441] **5-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)фенил)изоксазол-3(2H)-он (соединение 84)**. К раствору **этил-3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)фенил)пропионат (84d)** (30 мг, 50,80 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли гидроксилamina гидрохлорид (35,30 мг, 508,01 мкмоль) и KOH (51,30 мг, 914,42 мкмоль). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; V%: 30% - 60%, 8 мин.) и лиофилизировали с получением соединения 84. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₈H₂₄F₅N₃O₅), необходимое значение масса/заряд 578,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 578,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,60 (br d, J=8,3 Гц, 2H), 7,58-7,46 (m, 2H), 7,40 (br d, J=6,8 Гц, 2H), 6,89 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,70 (br d, J=11,7 Гц, 1H), 4,50 (br d, J=11,7 Гц, 1H), 3,63 (br d, J=2,9 Гц, 1H), 3,57-3,34 (m, 2H), 3,25 (br s, 1H), 3,20-3,07 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,90 (br s, 1H), 1,74 (br s, 1H), 1,25 (br s, 2H), 1,14 (br d, J=4,9 Гц, 2H).

Пример 85

2-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-

ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил



Соединение 85

[0442] **6-Бром-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион(2).** К раствору 6-бром-2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (10 г, 52,09 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли SEM-Cl (8,68 г, 52,09 ммоль, 9,22 мл) и DIEA (13,46 г, 104,18 ммоль, 18,15 мл) при 20°C. Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂ и перемешивали при 20°C в течение 6 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (25 мл) и этилацетат (25 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (25 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (30 мл * 6), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 120 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент, представляющий собой градиент 0~100% этилацетат/петролейный эфир градиент при 80 мл/мин.), с получением 85d. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=10,46 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,75-3,69 (m, 2H), 1,01-0,95 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

[0443] **3,5-Диоксо-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (85b).** К раствору 6-бром-4-(2-триметилсилилэтоксиметил)-2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (1,00 г, 3,10 ммоль) в 1,1,3,3-тетраметилмочевине (5,81 г, 50,00 ммоль, 6 мл) добавляли CuCN (555,88 мг, 6,21 ммоль, 1,36 мл) при 20°C. Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували с помощью N₂ и затем смесь перемешивали при 170°C в течение 8 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл), добавляли этилацетат

(150 мл), затем взвесить, фильтровали, фильтрат разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл * 2), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , дихлорметан:метанол=20:1) с получением соединения 85b; Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}-\text{H}]^-$ ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si}$), необходимое значение масса/заряд 267,10, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 266,9; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =5,42-5,36 (m, 2H), 3,75-3,68 (m, 2H), 1,01-0,95 (m, 2H), 0,06-0,00 (m, 9H).

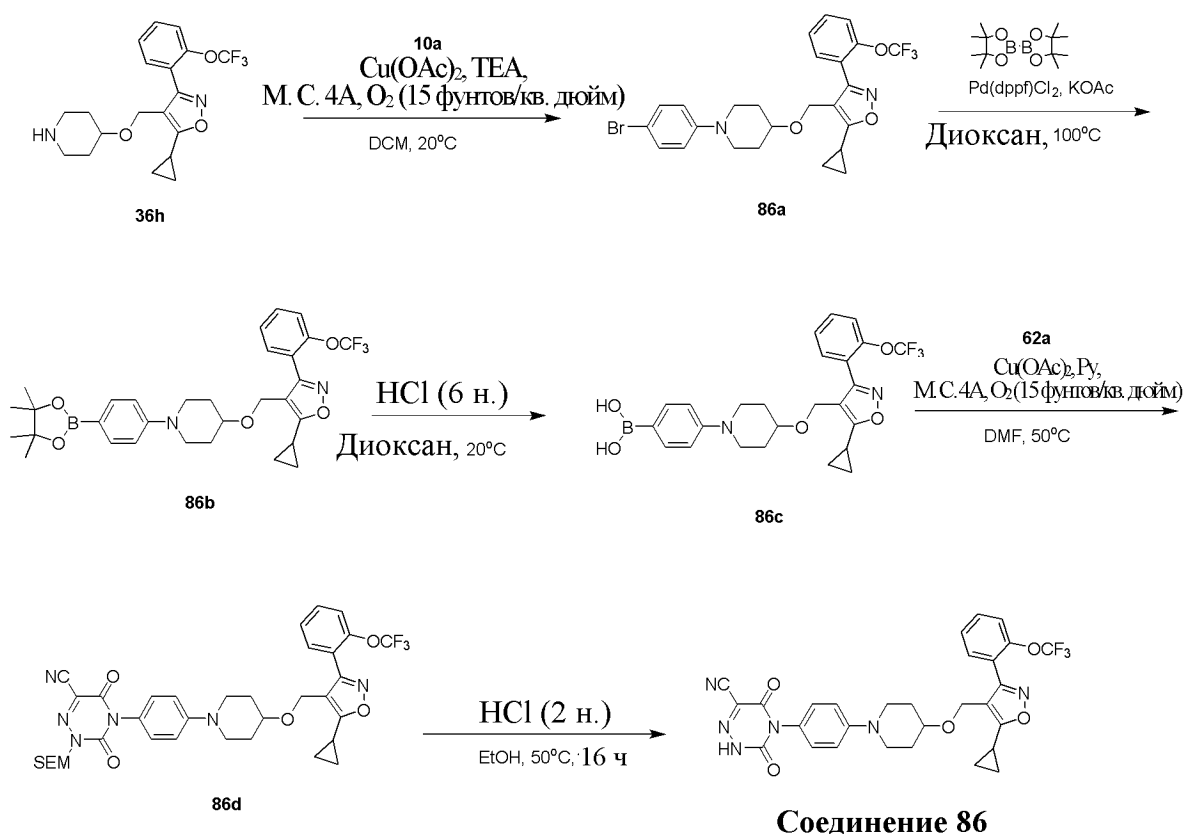
[0444] **2-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-3,5-диоксо-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (85a).** К раствору 3,5-диоксо-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (85b) (32,05 мг, 119,45 мкмоль) и 4-(((1-(4-бромфенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (86a) (40 мг, 79,64 мкмоль) в DMF (4 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (14,46 мг, 79,64 мкмоль), М. С. 4А (10 мг), Ру (12,60 мг, 159,27 мкмоль, 12,86 мкл) в атмосфере O_2 при 20°C. Суспензию дегазировали в условиях вакуума и несколько раз продували с помощью O_2 . Смесь перемешивали в атмосфере O_2 (15 фунтов/кв. дюйм) при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , дихлорметан:метанол=50:1, R_f =0,50) с получением 85a. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_6\text{Si}$), необходимое значение масса/заряд 725,3, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 725,3; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,60-7,56 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,31 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,91 (br d, J=8,9 Гц, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,49-3,39 (m, 3H), 3,03-2,94 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,83 (br s, 2H), 1,63-1,59 (m, 1H), 1,25 (td, J=2,7, 5,2 Гц, 3H), 1,15-1,09 (m, 2H), 1,02-0,96 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

[0445] **2-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (соединение 85).** К раствору 2-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-3,5-диоксо-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (85a) (20 мг, 27,59 мкмоль) в этаноле (1 мл) добавляли водный раствор HCl (2 М, 2,00 мл) при 20°C и смесь нагревали до 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 25% - 55%, 6 мин.) с

получением соединения 85. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{29}H_{25}F_3N_6O_5$), необходимое значение масса/заряд 595,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 595,0; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =7,60-7,55 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,30 (s, 2H), 6,89 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,48-3,38 (m, 3H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,82 (br s, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H), 1,26-1,22 (m, 2H), 1,15-1,07 (m, 2H).

Пример 86

4-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил



[0446] **4-(((1-(4-Бромфенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (86a).** К раствору (4-бромфенил)бороновой кислоты (10a) (275,73 мг, 1,37 ммоль) и 5-циклопропил-4-((пиперидин-4-илокси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (36h) (350 мг, 915,33 мкмоль) в DCM (7 мл) добавляли Cu(OAc)_2 (199,50 мг, 1,10 ммоль), TEA (185,24 мг, 1,83 ммоль) и молекулярное сито 4A (70 мг) при 20°C, и смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов в атмосфере O_2 . Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл) и фильтровали, а фильтрат промывали H_2O (10 мл), соевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 5:1) с получением 86a. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[M+H]^+$ ($C_{25}H_{24}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_3$),

необходимое значение масса/заряд 537,0, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 537,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ =7,58 (dd, J =1,7, 7,8 Гц, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 6,78-6,72 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,42 (tt, J =3,8, 8,0 Гц, 1H), 3,36-3,27 (m, 2H), 2,84 (ddd, J =3,3, 9,1, 12,4 Гц, 2H), 2,15 (tt, J =5,1, 8,4 Гц, 1H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 2H), 1,15-1,07 (m, 2H).

[0447] **5-Циклопропил-4-(((1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (86b).** К раствору 4-(((1-(4-бромфенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (86a) (400 мг, 744,37 мкмоль) в диоксане (16 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (567,07 мг, 2,23 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (54,47 мг, 74,44 мкмоль) и KOAc (146,10 мг, 1,49 ммоль) при 20°C и смесь нагревали до 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 45°C, затем добавляли этилацетат (20 мл) и силикагель, функционализированный 3-меркаптопропилом (500 мг). Смесь перемешивали при 45°C в течение 2 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 3:1) с получением 86b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_5$), необходимое значение масса/заряд 585,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 584,3, 585,3.

[0448] **(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)бороновая кислота (86c).** К раствору 5-циклопропил-4-(((1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (86b) (300 мг, 513,32 мкмоль) в диоксане (2,5 мл) добавляли водный раствор HCl (6 М, 2,5 мл) при 20°C и смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 40% - 70%, 6 мин.) с получением соединения 86c. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_5$), необходимое значение масса/заряд 503,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 502,2, 503,2; ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ =7,59 (d, J =7,6 Гц, 2H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 2H), 6,88 (br d, J =8,2 Гц, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,47 (tt, J =3,8, 8,0 Гц, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 2,89 (ddd, J =3,0, 9,1, 12,3 Гц, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,18-1,16 (m, 2H), 1,15 (s, 2H).

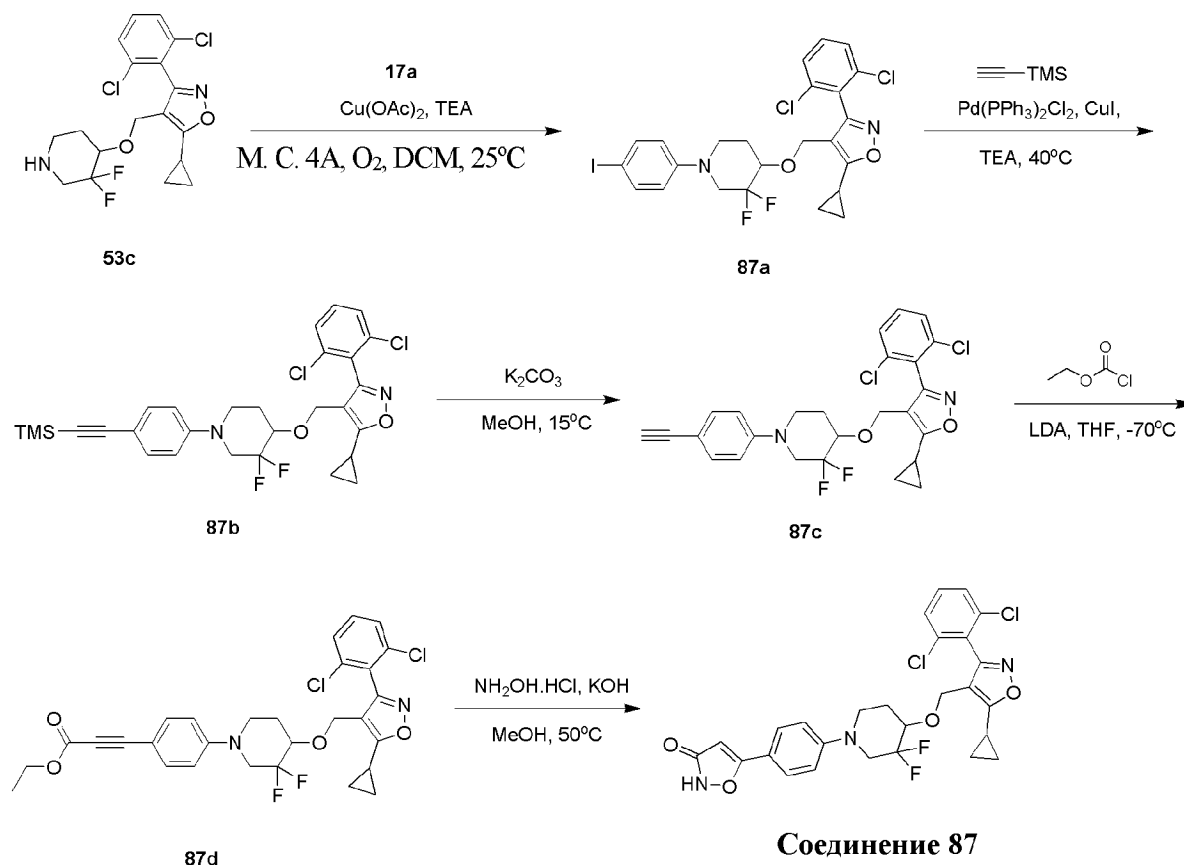
[0449] **4-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-3,5-диоксо-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (86d).** К раствору 4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)бороновой кислоты (86c) (60 мг, 119,45 мкмоль) и 3,5-диоксо-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (29,97 мг, 123,16 мкмоль) в DMF (3 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (26,04 мг, 143,34 мкмоль),

молекулярное сито 4A (20 мг) и пиридин (18,90 мг, 238,91 мкмоль) при 20°C. Смесь нагревали при 50°C в течение 16 часов в атмосфере O₂. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали DCM (15 мл * 3). Органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=30:1) с получением 86d. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₃₅H₃₉F₃N₆O₆Si), необходимое значение масса/заряд 724,2, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 725,4.

[0450] **4-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (соединение 86).** К раствору 4-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)фенил)-3,5-диоксо-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (86d) (20 мг, 27,59 мкмоль) в EtOH (0,5 мл) добавляли HCl (2 M, 1 мл) при 20°C и смесь нагревали до 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 25% - 55%, 8 мин.) с получением соединения 86. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₉H₂₅F₃N₆O₅), необходимое значение масса/заряд 595,1, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 595,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,57 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,07 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 6,94 (br d, J=9,0 Гц, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,53-3,37 (m, 3H), 3,05-2,91 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,83 (br s, 2H), 1,62-1,56 (m, 2H), 1,30-1,21 (m, 2H), 1,17-1,07 (m, 2H).

Пример 87

5-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)фенил)изоксазол-3(2H)-он



[0451] **трет-Бутил-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((3,3-дифтор-1-(4-йодфенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазол (87a).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((3,3-дифторпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазола (53с) (500 мг, 1,24 ммоль) и (4-йодфенил)бороновой кислоты (17a) (614,57 мг, 2,48 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (225,21 мг, 1,24 ммоль), TEA (250,93 мг, 2,48 ммоль, 345,16 мкл) и молекулярное сито 4А (10 мг). Суспензию 3 раза дегазировали и продували с помощью O_2 и перемешивали в течение 18 часов при 25°C. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали дихлорметаном (20 мл * 2). Объединенный фильтрат промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=от 1:0 до 30:1) с получением соединения 87a. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_2$), необходимые значения масса/заряд 605,0/607,0, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 605,1/607,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,38 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 6,57 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,88-3,69 (m, 2H), 3,55 (tt, J=3,5, 7,3 Гц, 1H), 3,43-3,27 (m, 2H), 2,20-2,06 (m, 1H), 1,85-1,66 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,30-1,19 (m, 2H), 1,17-1,02 (m, 2H).

[0452] **5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((3,3-дифтор-1-(4-((триметилсилил)этинил)фенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазол (87b).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((3,3-дифтор-1-(4-йодфенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазола (87a) (150 мг, 247,83 мкмоль) и этинил(триметил)силана

(243,42 мг, 2,48 ммоль, 343,33 мкл) в TEA (2 мл) добавляли CuI (47,20 мг, 247,83 мкмоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (173,96 мг, 247,83 мкмоль) в атмосфере N_2 в герметично закрытой пробирке. Полученную смесь барботировали N_2 в течение 10 секунд, затем нагревали до 40°C и перемешивали в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли этилацетатом (15 мл). Смесь промывали водой (5 мл) и соевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 87b. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$), необходимые значения масса/заряд 575,1/577,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 575,1/577,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,45\text{--}7,27$ (m, 5H), 6,79–6,71 (m, 2H), 4,63 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,76 (br t, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,59 (br dd, $J=4,6, 9,0$ Гц, 1H), 3,48–3,33 (m, 1H), 3,20–3,13 (m, 1H), 3,07–2,95 (m, 1H), 2,15 (tt, $J=5,3, 8,4$ Гц, 1H), 1,91–1,81 (m, 1H), 1,77–1,64 (m, 1H), 1,32–1,24 (m, 2H), 1,19–1,09 (m, 2H), 0,34–0,05 (m, 9H).

[0453] **5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((1-(4-этинилфенил)-3,3-дифторпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазол (87с).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((3,3-дифтор-1-(4-((триметилсилил)этинил)фенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазола (87b) (230 мг, 399,62 мкмоль) в метаноле (5 мл) добавляли K_2CO_3 (55,23 мг, 399,62 мкмоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 18 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением 87с. Для массы согласно MS, рассчитанной для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$), необходимые значения масса/заряд 503,1/505,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 503,0/505,0; ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=7,48\text{--}7,34$ (m, 4H), 7,34–7,29 (m, 1H), 6,77 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,63 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 3,65–3,54 (m, 1H), 3,48–3,35 (m, 1H), 3,33–3,13 (m, 2H), 3,10–3,01 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,19–2,10 (m, 1H), 1,87 (ddd, $J=4,2, 9,7, 13,6$ Гц, 1H), 1,76–1,67 (m, 1H), 1,32–1,26 (m, 2H), 1,15 (qd, $J=2,9, 8,4$ Гц, 2H).

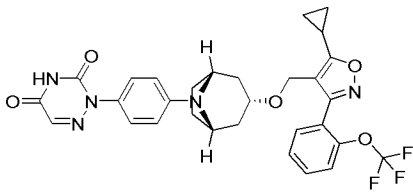
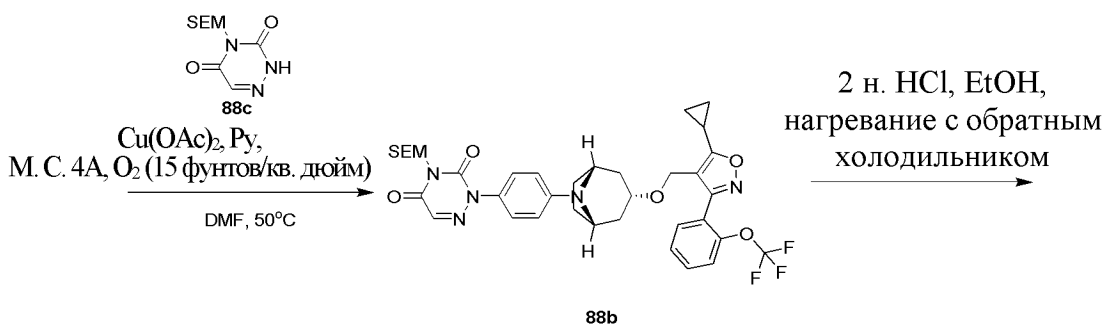
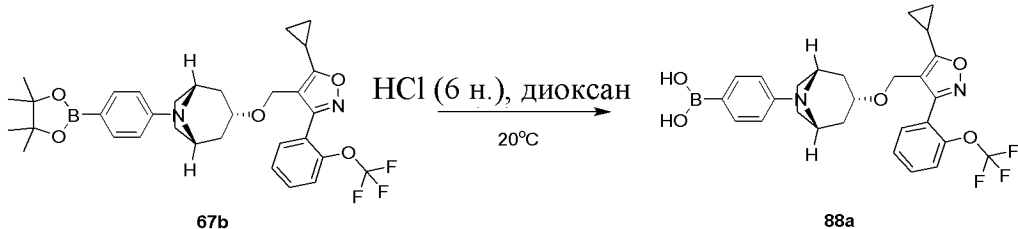
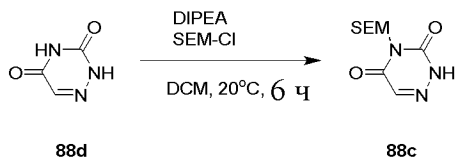
[0454] **Этил-3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)фенил)пропионат (87d).** К раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((1-(4-этинилфенил)-3,3-дифторпиперидин-4-ил)окси)метил)изоксазола (87с) (50 мг, 99,33 мкмоль) в THF (1 мл) по каплям добавляли LDA (1 М в THF, 119,20 мкл) при -70°C , затем по каплям добавляли этилкарбонохлоридат (21,56 мг, 198,66 мкмоль, 18,91 мкл) при той же температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при данной температуре. Затем к смеси по каплям добавляли LDA (1 М, 119,20 мкл) и этилкарбонохлоридат (21,56 мг, 198,66 мкмоль, 18,91 мкл) при -70°C , и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов при 15°C . Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом

натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 87d. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₉H₂₆Cl₂F₂N₂O₄), необходимые значения масса/заряд 575,1/577,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 575,0/577,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,47 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 6,79 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,63 (d, J=11,9 Гц, 1H), 4,42 (d, J=11,7 Гц, 1H), 4,29 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,61 (br d, J=5,3 Гц, 1H), 3,56-3,45 (m, 1H), 3,30 (br d, J=11,9 Гц, 2H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,86 (br s, 1H), 1,70 (br dd, J=4,3, 10,0 Гц, 1H), 1,35 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,28 (br s, 2H), 1,15 (br dd, J=3,1, 8,4 Гц, 2H).

[0455] **5-(4-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)фенил)изоксазол-3(2H)-он (соединение 87).** К раствору этил-3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)фенил)пропиолата (87d) (20 мг, 34,76 мкмоль) в метаноле (1 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (24,15 мг, 347,57 мкмоль) и КОН (35,10 мг, 625,62 мкмоль). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 27% - 47%, 6 мин.) с получением соединения 87. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₃Cl₂F₂N₃O₄), необходимые значения масса/заряд 562,1/564,1, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 562,0/564,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,61 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 6,89 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,64 (d, J=11,7 Гц, 1H), 4,43 (d, J=11,9 Гц, 1H), 3,62 (br s, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,38-3,24 (m, 2H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,74 (br s, 1H), 1,29 (br s, 2H), 1,16 (br dd, J=2,9, 8,4 Гц, 2H).

Пример 88

2-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион



Соединение 88

[0456] **4-((2-(Триметилсилил)этокси)метил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион(88с).**
К раствору 2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (1 г, 8,84 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DIEA (3,43 г, 26,53 ммоль, 4,62 мл) и SEM-Cl (1,47 г, 8,84 ммоль, 1,57 мл) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в H₂O (20 мл) и экстрагировали DCM (20 мл * 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл * 2), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 50/1 до 5/1) и препаративной TLC (SiO₂, DCM:MeOH=20:1) с получением 88с. Для массы согласно MS, рассчитанной для [М-Н]⁺ (C₉H₁₇N₃O₃Si), необходимое значение масса/заряд 244,1, определенное с помощью LCMS значение масса/заряд 244,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=10,11 (br s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,74-3,67 (m, 2H), 1,01-0,95 (m, 2H), 0,04-0,02 (m, 9H).

[0457]

(4-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-

(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)бороновая кислота (88a). К раствору 5-циклопропил-4-((((1R,3R,5S)-8-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)метил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (67b) (250 мг, 409,52 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли водный раствор HCl (6 M, 2 мл) при 20°C и смесь нагревали до 50°C в течение 16 часов. Смесь очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; V%: 55% - 80%, 8 мин.) с получением соединения 88a. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₈BF₃N₂O₅), необходимые значения масса/заряд 529,2/530,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 529,1/530,1; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ=7,65-7,56 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 4H), 6,78-6,68 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,47-3,42 (m, 1H), 3,43 (br s, 1H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,02-1,79 (m, 6H), 1,56 (br d, J=14,5 Гц, 2H), 1,18-1,13 (m, 4H).

[0458]

2-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион (88b). К раствору 4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона (88c) (27,63 мг, 113,57 мкмоль) и (4-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)бороновой кислоты (88a) (40 мг, 75,71 мкмоль) в DMF (2 мл) добавляли Cu(OAc)₂ (13,75 мг, 75,71 мкмоль), M. C. 4A (20 мг), Py (11,98 мг, 151,42 мкмоль, 12,22 мкл) в атмосфере O₂ при 20°C. Суспензию дегазировали в условиях вакуума и продували с помощью O₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере O₂ (15 фунтов/кв. дюйм) при 50°C в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=50:1, R_f=0,50) с получением 88b. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₃₆H₄₂F₃N₅O₆Si), необходимые значения масса/заряд 726,3/727,3, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 726,4/727,3; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,57-7,51 (m, 3H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 6,72 (d, J=8,9 Гц, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,08 (br s, 2H), 3,77-3,72 (m, 2H), 3,42-3,39 (m, 1H), 2,16-2,09 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 3H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,57 (s, 1H), 1,27-1,22 (m, 4H), 1,13-1,10 (m, 2H), 1,02-0,96 (m, 2H), 0,02 (s, 9H).

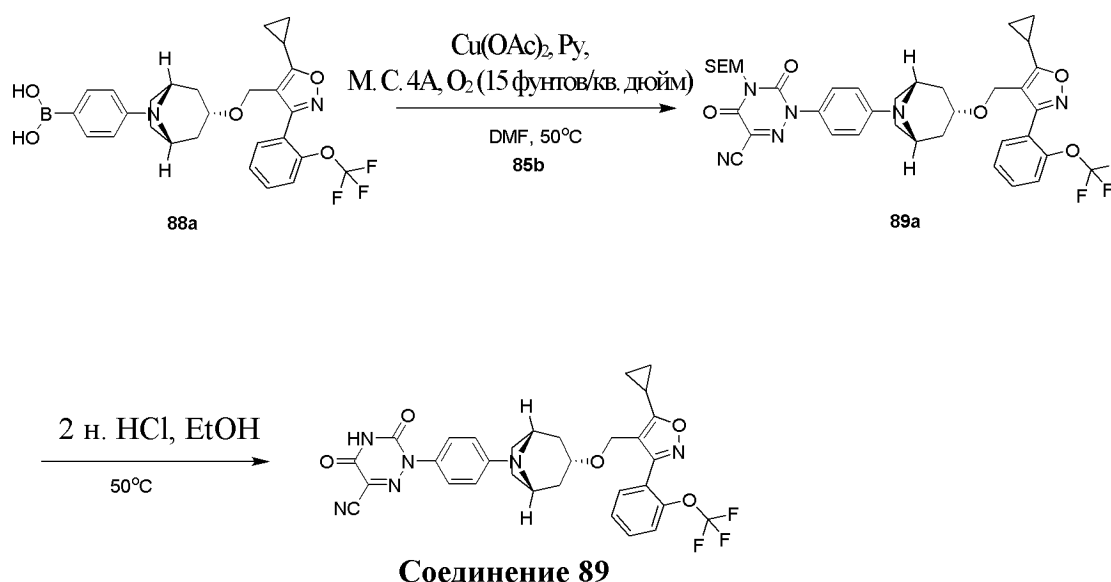
[0459]

2-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион (соединение 88). К раствору 2-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,2,4-триазин-

3,5(2H,4H)-диона (88b) (20 мг, 27,55 мкмоль) в этаноле (1 мл) добавляли водный раствор HCl (2 н., 2,00 мл) при 20°C и смесь нагревали до 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 35% - 70%, 10 мин.) с получением соединения 88. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₃₀H₂₈F₃N₅O₅), необходимые значения масса/заряд 596,2/597,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 596,1/597,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,49 (br s, 1H), 7,58-7,49 (m, 3H), 7,40 (t, J=7,1 Гц, 2H), 7,30 (s, 2H), 6,73 (br d, J=8,9 Гц, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,08 (br s, 2H), 3,41 (br s, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,03-1,84 (m, 6H), 1,57-1,52 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 2H), 1,16-1,09 (m, 2H).

Пример 89

2-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил



[0460]

2-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)-3,5-диоксо-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (89a). К раствору 3,5-диоксо-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (2) (30,47 мг, 113,57 мкмоль) и (4-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)бороновой кислоты (88a) (40 мг, 75,71 мкмоль) в DMF (2 мл) добавляли Cu(OAc)₂ (13,75 мг, 75,71 мкмоль), М. С. 4А (20 мг) и пиридин (11,98 мг, 151,42 мкмоль, 12,22 мкл) в атмосфере O₂ при 20°C. Суспензию дегазировали в условиях вакуума и продували с помощью O₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере O₂ (15

фунтов/кв. дюйм) при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. В реакционную смесь добавляли воду (5 мл) и этилацетат (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл * 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл * 2), сушили с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан:метанол=50:1, R_f=0,50) с получением 89а. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₃₇H₄₁F₃N₆O₆Si), необходимые значения масса/заряд 751,3/752,3, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 751,3/752,3; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,58-7,50 (m, 2H), 7,40 (t, J=7,1 Гц, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,72 (d, J=9,0 Гц, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,33-4,29 (m, 2H), 4,09 (br s, 2H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,42 (br s, 1H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 3H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,59 (s, 1H), 1,28-1,22 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 3H), 1,15-1,09 (m, 2H), 1,02-0,96 (m, 2H), 0,04-0,01 (m, 9H).

[0461]

2-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (соединение 89). К раствору 2-(4-((1R,3R,5S)-3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)-3,5-диоксо-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила (89а) (20 мг, 26,64 мкмоль) в этаноле (1 мл) добавляли водный раствор HCl (2 М, 2,00 мл) при 20°C и смесь нагревали до 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (нейтральное состояние: колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 30% - 60%, 10 мин.) с получением соединения 89. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]⁺ (C₃₁H₂₇F₃N₆O₅), необходимые значения масса/заряд 621,2/622,2, определенные с помощью LCMS значения масса/заряд 621,2/622,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=6,0-7,50 (m, 2H), 7,41 (t, J=7,1 Гц, 2H), 7,26 (s, 2H), 6,72 (d, J=9,1 Гц, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,09 (br s, 2H), 3,43 (br s, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,02-1,84 (m, 6H), 1,58 (br d, J=14,3 Гц, 2H), 1,29-1,22 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 2H).

Биологические примеры

Пример В1. Клеточный анализ FXR и биохимический анализ FXR

[0462] Клеточный анализ FXR применяли для обнаружения белок-белковых взаимодействий между активированным (связанным с лигандом) полноразмерным белком FXR человека и ядерным слитым белком, содержащим домен пептида-коактиватора стероидного рецептора (SRCP). В данном подходе два слабо комплементарных фрагмента фермента β-gal экспрессировались в стабильно трансфицированных клетках яичника китайского хомячка (CHO-K1). Комплементарные фрагменты фермента β-gal (ProLink, PK; и акцептор фермента, EA) трансляционно сочленяли с С-концом полноразмерного FXR и с SRCP соответственно. Комплементация обусловлена белок-белковыми

взаимодействиями между SRCP-EA и FXR, меченным ProLink. После связывания FXR-SRCP два фрагмента β -gal комплемента образуют функциональный фермент, способный гидролизовать молекулу субстрата и генерировать хемилюминесцентный сигнал.

[0463] Клетки CHO-K1, содержащие SRCP-EA и FXR, меченный ProLink, помещали в 384-луночные микропланшеты и инкубировали при 37°C в течение ночи. Положительный контроль-агонист FXR, GW4064 (0-10 микромолей), или испытуемые соединения (0-10 микромолей) добавляли к высеванным клеткам и инкубировали при 37°C в течение 6 ч (конечная концентрация DMSO-носителя составляла 1%). Сигнал количественного анализа генерировали путем добавления 50% (об./об.) реагента для выявления (19:5:1, буфер для анализа клеток: реагент в виде субстрата 1: реагент в виде субстрата 2, DiscoverX) с последующей инкубацией в течение 1 ч при температуре помещения. Микропланшеты анализировали с применением считывающего устройства Envision (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, сигнал=хемилюминесценция). Значения EC₅₀ рассчитывали с применением подбора кривой нелинейной регрессии с помощью программного обеспечения GraphPad Prism, и значения показаны в нижеприведенной таблице 2.

[0464] Для FXR разрабатывали анализ рекрутирования бесклеточного коактиватора с целью измерения функциональной эффективности новых соединений FXR. В данном анализе новые соединения FXR связывали с лиганд-связывающим доменом (LBD) рекомбинантного человеческого FXR. Способность данного гомодимерного комплекса, связанного с лигандом, рекрутировать коактиватор белка-коактиватора стероидного рецептора 1 (SRC-1) измеряли с применением времяразрешенного флуоресцентного индуктивно-резонансного переноса энергии (TR-FRET).

[0465] LBD человеческого FXR (аминокислоты 244-476) клонировали в вектор экспрессии для экспрессии белка в клетках насекомых SF9. Очищенный LBD FXR инкубировали в корегуляторном буфере G для TR-FRET (Eurofins) с тестируемыми соединениями (0-10 микромолей) и меченым доменом взаимодействия с ядерным рецептором SRC-1 при 25°C в течение 60 минут (конечная концентрация DMSO-носителя составляла 1,2%). Анализы анализировали с применением считывающего устройства Envision TR-FRET (PerkinElmer Life and Analytical Sciences). Активность соединения при каждой концентрации определяли как процент от максимальной активности природного агониста лиганда FXR-хенодезоксихолевой кислоты (CDCA), получая кривую доза-ответ. Значения EC₅₀ рассчитывали с применением подбора кривой нелинейной регрессии с помощью программного обеспечения GraphPad Prism, и значения показаны в нижеприведенной таблице 2.

Таблица 2

Пример №	EC ₅₀ FXR-клеточной люминесценции/мкМ	EC ₅₀ FXR-биохимического TR-FRET/мкМ	Пример №	EC ₅₀ FXR-клеточной люминесценции/мкМ	EC ₅₀ FXR-биохимического TR-FRET/мкМ
1	1,125	3,184	30	3,6206	0,2963
2	0,6912	2,885	31	0,2712	0,045
3	0,0970 0,0498	0,0036 0,0029	32	0,1946	0,0126
			33	0,7016	0,1418
4	1,467	0,2197	34	0,7847	0,1534
5	2,53	0,031	35	0,3238	0,0435
6	0,3724	0,0044	36	0,1125	0,0188
7	1,231	0,1046	37	0,2745	0,0494
8	2,108	0,0281	38	0,2632	0,0286
9	1,595	0,1746	39	0,1544	0,0161
10	0,4086	0,0091	40	0,3407	0,076
11	0,2801	0,0219	41	0,2442	0,0584
12	0,4371	0,0737	42	10	0,1393
13	0,0823	0,0035	43	0,2482	0,0112
14	0,064	0,0085	44	0,3705	0,0213
15	5,514	0,8924	45	10	0,6096
16	0,1954	0,024	46	10	0,0746
17	4,734	6,067	47	0,0767	0,0037
18	0,0184	0,0029	48	0,3359	0,0416
19	0,8395	0,1221	49	0,1492	0,0117
20	0,3975	0,1135	50	0,0538	0,0032
21	0,3434	0,0793	51	1,292	0,325
22	0,418	0,0633	52	1,626	0,143
23	0,0277	0,0031	53	0,0943	0,009
24	2,3136	0,5515	54	0,7145	0,0376
25	0,7793	0,0091	55	0,8524	0,1744
26	0,5618	0,1112	56	0,8871	0,0431
27	0,9597	0,2268	57	0,4973	0,0847
28	1,608	0,1495	58	11,66	0,4206
29	3,1904	0,2307	59	0,264	0,0179

Пример №	EC ₅₀ FXR-клеточной люминесценции/мкМ	EC ₅₀ FXR-биохимического TR-FRET/мкМ	Пример №	EC ₅₀ FXR-клеточной люминесценции/мкМ	EC ₅₀ FXR-биохимического TR-FRET/мкМ
60	0,7794	0,1041	89	1,0023	ND
61	1,921	0,2981			
62	>10 4,734	6,348 6,067			
63	2,658	0,2149			
64	2,308	0,07			
65	0,9543	0,0221			
66	0,2471	0,003			
67	0,0657	0,0127			
68	0,1681	0,0264			
69	0,0576	0,0095			
70	>10	0,2331			
71	0,0247	0,0021			
72	0,0549	0,0045			
73	0,3501	0,0476			
74	1,45	0,1069			
75	0,3823	ND			
76	0,1958	ND			
77	0,0695	ND			
78	0,1538	ND			
79	0,3117	ND			
80	0,6415	ND			
81	0,1745	ND			
82	1,831	ND			
83	5,249	ND			
84	1,534	ND			
85	0,7548	ND			
86	22,93	ND			
87	0,2612	ND			
88	0,4604	ND			

ND: не определено

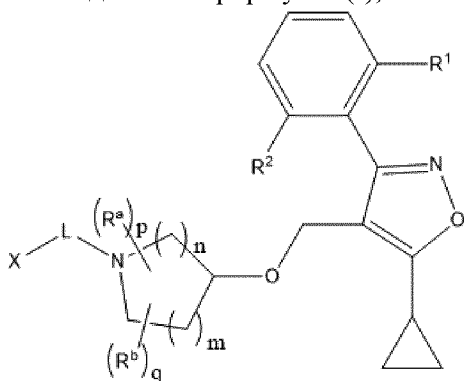
[0466] Все публикации, включая патенты, заявки на патенты и научные статьи,

указанные в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, включая патент, заявку на патент или научную статью, была конкретно и по отдельности указана для включения посредством ссылки.

[0467] Хотя вышеуказанное изобретение было описано довольно подробно посредством иллюстрации и примера в целях ясности понимания, специалистам в данной области техники очевидно, что определенные незначительные изменения и модификации будут реализованы с учетом вышесказанного. Следовательно, описание и примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



(I),

или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где:

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси, при этом C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси необязательно замещены одним - тремя атомами галогена;

m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 1 или 2;

p равняется 0, 1 или 2;

q равняется 0, 1 или 2;

R^a и R^b независимо представляют собой галоген или C_1 - C_6 алкил,

или p и q одновременно равняются 1, а R^a и R^b , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_4 - C_6 -мостик;

L представляет собой $-C(=O)-$, фенилен или 5- или 6-членный гетероарил, при этом фенилен и 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещены одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогена и циано; и

X представляет собой 3-6-членный гетероцикл или 3-6-членный гетероарил, каждый из которых содержит от одного до четырех кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, при этом 3-6-членный гетероцикл и 3-6-членный гетероарил необязательно замещены одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано и оксо.

2. Соединение по п. 1 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, хлор, фтор, метокси, этокси или трифторметокси.

3. Соединение по п. 1 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где по меньшей мере один из R^1 и R^2 не представляет собой водород.

4. Соединение по п. 1 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где один из R^1 и R^2 представляет собой хлор,

фтор, метокси или трифторметокси, а другой представляет собой водород.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где m равняется 1, и n равняется 2.

6. Соединение по любому из пп. 1-4 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где m равняется 2, и n равняется 2.

7. Соединение по любому из пп. 1-4 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где m равняется 0, и n равняется 1.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где R^a и R^b независимо представляют собой галоген.

9. Соединение по любому из пп. 1-7 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где R^a и R^b независимо представляют собой хлор, фтор или метил.

10. Соединение по любому из пп. 1-7 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где p и q одновременно равняются 0.

11. Соединение по любому из пп. 1-9 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где p и q одновременно равняются 1.

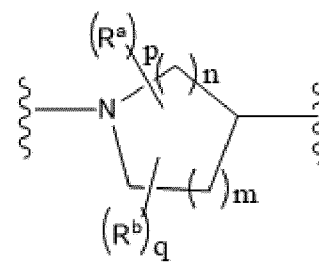
12. Соединение по любому из пп. 1-9 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где один из p и q равняется 0, а другой равняется 2.

13. Соединение по любому из пп. 1-9 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где p и q одновременно равняются 2.

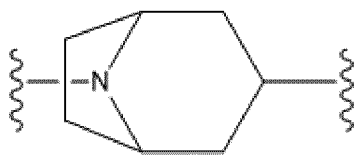
14. Соединение по любому из пп. 1-7 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где p и q одновременно равняются 1, а R^a и R^b , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_4 - C_6 -мостик.

15. Соединение по п. 14 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где R^a и R^b , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_4 -мостик.

16. Соединение по п. 15 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически



приемлемая соль любого из вышеуказанных, где фрагмент



представляет собой

17. Соединение по любому из пп. 1-16 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где L представляет собой -C(=O)-.

18. Соединение по любому из пп. 1-16 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где L представляет собой фенилен или 5- или 6-членный гетероарилен, и при этом фенилен и 5- или 6-членный гетероарилен необязательно замещены одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, галогена и циано.

19. Соединение по п. 18 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где L представляет собой фенилен, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила, хлора и фтора.

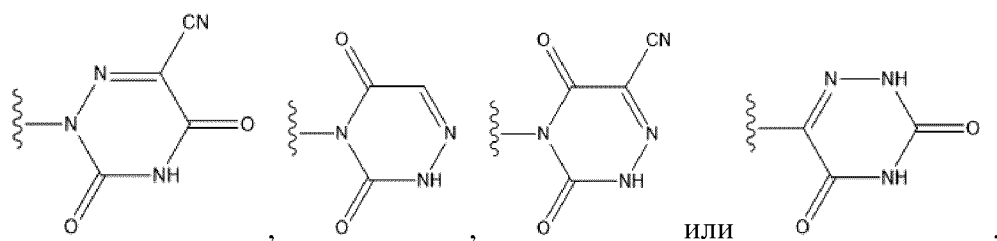
20. Соединение по п. 19 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где L представляет собой фенилен.

21. Соединение по п. 18 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где L представляет собой 5- или 6-членный гетероарилен, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, галогена и циано.

22. Соединение по п. 21 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где L представляет собой 5-членный гетероарилен, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, галогена и циано.

23. Соединение по п. 21 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где L представляет собой 6-членный гетероарилен, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, галогена и циано.

24. Соединение по п. 21 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически



27. Соединение по п. 1 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где соединение выбрано из группы, состоящей из соединений в таблице 1.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-27 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

29. Способ лечения заболевания, опосредованного фарнезоидным X-рецептором (FXR), у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-27 или стереоизомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных, или фармацевтической композиции по п. 28.

30. Способ по п. 29, где заболевание представляет собой заболевание печени.

31. Способ по п. 30, где заболевание печени представляет собой первичный билиарный цирроз (PBC), первичный склерозирующий холангит (PSC), индуцированный лекарственным средством холестаз, внутрипеченочный холестаз беременных, холестаз, связанный с парентеральным питанием (PNAC), холестаз, связанный с чрезмерным развитием микрофлоры или сепсисом, аутоиммунный гепатит, вирусный гепатит, алкогольную болезнь печени, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), реакцию «трансплантат против хозяина», регенерацию печени после трансплантации, врожденный фиброз печени, холедохолитиаз, гранулематозную болезнь печени, внутри- или внепеченочное злокачественное новообразование, синдром Шегрена, саркоидоз, болезнь Вильсона, болезнь Гоше, гемохроматоз или дефицит α_1 -антитрипсина.

32. Способ по п. 31, где заболевание печени представляет собой NASH.

33. Способ по п. 29, где заболевание представляет собой дислипидемию или родственное заболевание.

34. Соединение по любому из пп. 1-27 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных для применения в лечении заболевания, опосредованного FXR.

35. Применение соединения по любому из пп. 1-27 или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, опосредованного FXR.

По доверенности