



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 441 001** (13) **C2**

(51) МПК

C07D 413/04 (2006.01) *A61K 31/4425* (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 213/89 (2006.01)
C07D 407/04 (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01)
C07D 271/10 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2008101265/04**, **26.07.2006**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.07.2006

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
26.07.2005 GB 0515327.5
20.04.2006 EP 06008203.9
30.05.2006 EP 06011073.1

(43) Дата публикации заявки: **10.09.2009** Бюл. № 25

(45) Опубликовано: **27.01.2012** Бюл. № 3

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **EP 1167342 A**, **02.01.2002. TERVO, ANU J. ET AL: "A stucture-activity relationship stady of catachol-O-methyltransferase inhibitors combining molecular docking and 3D QSAR methods", JOURNAL OF COMPUTER_AIDED MOLECULAR DESIGN, 2003, 17(12), 797-810. LEARMONTH, DAVID A. ET AL: "Chemical Synthesis and Characterization of Conjugates of a Novel (см. прод.)**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **26.02.2008**

(86) Заявка РСТ:
PT 2006/000020 (26.07.2006)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/013830 (01.02.2007)

Адрес для переписки:

191186, Санкт-Петербург, а/я 230, "АРС-ПАТЕНТ", пат.пов. И.И.Липатовой, рег.№ 554

(72) Автор(ы):

**ЛИРМОНТ Дэвид Александр (PT),
 КИСС Ласло Эрно (PT),
 ЛИЛ ПАЛМА Педру Нуну (PT),
 ДУШ САНТУШ ФЕРРЕЙРА Умберто (PT),
 АРАУЖУ СУАРИШ ДА СИЛВА Партисиу
 Мануэл Виейра (PT)**

(73) Патентообладатель(и):

БИАЛ-ПОРТЕЛА ЭНД КА. С.А. (PT)

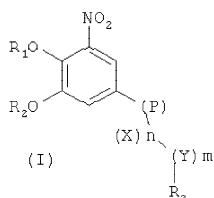
RU 2 4 4 1 0 0 1 C 2

RU 2 4 4 1 0 0 1 C 2

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОКАТЕХОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ СОМТ**

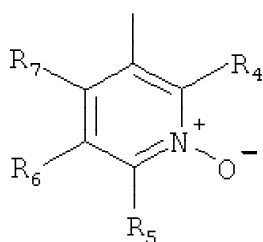
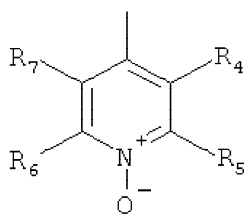
(57) Реферат:

Изобретение относится к новым соединениям формулы (I):

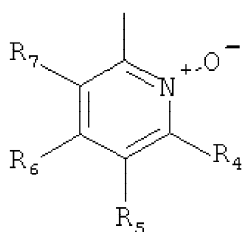


где R₁ и R₂ представляют

собой водород или группу, которая гидролизуется при физиологических условиях, возможно замещенный низший алканойл или арил; X представляет собой метиленовую группу; Y представляет собой атом кислорода; n представляет собой число 0, 1, 2 или 3, и m представляет собой число 0 или 1; R₃ представляет собой группу N-оксида пиридина согласно формуле А, Б или В, которая присоединяется, как показано неотмеченной связью:



где R₄, R₅, R₆ и R₇



независимо друг от друга представляют собой

(56) (продолжение):

Catechol-O-methyltransferase Inhibitors", 13(5), 1112-1118. RU 2003101396 А, 20.07.2004.

арил, гетероцикл, водород, С₁-С₆-алкил, С₁-С₆-алкилтио, С₆-С₁₂-арилокси или С₆-С₁₂-арилтио группу, С₁-С₆-алкилсульфонил или С₆-С₁₂-арилсульфонил, галоген, С₁-С₆-галоалкил, трифторметил или гетероарильную группу; или где два или более взятых вместе остатка R₄, R₅, R₆ и R₇ представляют собой ароматическое кольцо, и где Р представляет собой центральную часть, предпочтительно выбранную из региоизомеров 1,3,4-оксадиазол-2,5-диила, 1,2,4-оксадиазол-3,5-диила, 4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3,5-диила, 1,3,5-триазин-2,4-диила, 1,2,4-триазин-3,5-диила, 2Н-тетразол-2,5-диила, 1,2,3-тиадиазол-4,5-диила, 1-алкил-3-(алкоксикарбонил)-1Н-пиррол-2,5-диила, где алкил представлен метилом, тиазол-2,4-диила, 1Н-пиразол-1,5-диила, пиримидин-2,4-диила, оксазол-2,4-диила, карбонила, 1Н-имидазол-1,5-диила, изоксазол-3,5-диила, фуран-2,4-диила, бензол-1,3-диила и (Z)-1-цианоэтен-1,2-диила, и где региоизомеры центральной части включают оба региоизомера, реализуемых перестановкой нитрокатехолового фрагмента и -(X)_n-(Y)_m-R₃ фрагмента. Также изобретение относится к способу получения соединения формулы I, а кроме того, к способу лечения субъекта, страдающего расстройствами центральной и периферической нервной системы, к фармацевтической композиции на основе соединений формулы I, а также к их применению при изготовлении лекарственного средства и в качестве ингибитора КОМТ. Технический результат: получены и описаны новые соединения, которые обладают потенциально ценными фармацевтическими свойствами при лечении некоторых расстройств центральной и периферической нервной системы. 10 н. и 15 з.п. ф-лы, 3 табл.

RU 2 4 4 1 0 0 1 C 2

RU 2 4 4 1 0 0 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

- | | |
|------------------------------|-------------------------------|
| <i>C07D 413/04</i> (2006.01) | <i>A61K 31/4425</i> (2006.01) |
| <i>C07D 413/06</i> (2006.01) | <i>A61K 31/4439</i> (2006.01) |
| <i>C07D 413/14</i> (2006.01) | <i>A61K 31/506</i> (2006.01) |
| <i>C07D 417/14</i> (2006.01) | <i>A61P 25/16</i> (2006.01) |
| <i>C07D 401/04</i> (2006.01) | |
| <i>C07D 213/89</i> (2006.01) | |
| <i>C07D 407/04</i> (2006.01) | |
| <i>C07D 271/06</i> (2006.01) | |
| <i>C07D 271/10</i> (2006.01) | |
| <i>A61K 31/421</i> (2006.01) | |

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2008101265/04, 26.07.2006

(24) Effective date for property rights:
26.07.2006

Priority:

- (30) Priority:
26.07.2005 GB 0515327.5
20.04.2006 EP 06008203.9
30.05.2006 EP 06011073.1

(43) Application published: 10.09.2009 Bull. 25

(45) Date of publication: 27.01.2012 Bull. 3

(85) Commencement of national phase: 26.02.2008

(86) PCT application:
PT 2006/000020 (26.07.2006)

(87) PCT publication:
WO 2007/013830 (01.02.2007)

Mail address:

191186, Sankt-Peterburg, a/ja 230, "ARS-PATENT", pat.pov. I.I.Lipatovoj, reg.№ 554

(72) Inventor(s):

LIRMONT Dehvid Aleksandr (PT),
KISS Laslo Ehrno (PT),
LIL PALMA Pedru Nunu (PT),
DUSH SANTUSH FERREJRA Umberto (PT),
ARAUZHU SUARISH DA SILVA Partisiu
Manuehl Viejra (PT)

(73) Proprietor(s):

BIAL-PORTELA EhND KA. S.A. (PT)

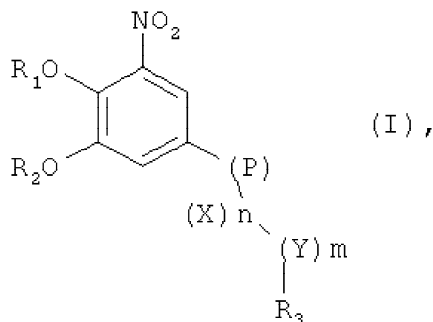
(54) **NITROCATECHOL DERIVATIVES AS COMP INHIBITORS**

(57) Abstract:

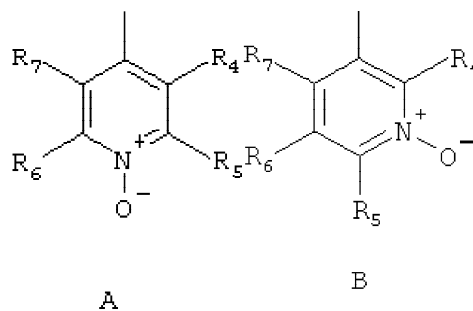
FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention refers to new compounds of formula (I):

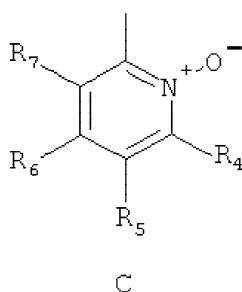
where



substituted lower alkanoyl or aroyl; X represents a methylene group; Y represents oxygen atom; n represents the number 0, 1, 2 or 3 and m represents the number 0 or 1; R₃ represents a group of pyridine N-oxide according to formula A, B or C which is attached as shown by an unmarked linking:



R₁ and R₂ represent hydrogen and a group which is hydrolysed in a physiological environment, optionally



where R_4 , R_5 , R_6 and

R_7 independently represent aryl, heterocycle, hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkylthio, C_6 - C_{12} -aryloxy or C_6 - C_{12} -arylthio group, C_1 - C_6 -alkylsulphonyl or C_6 - C_{12} -arylsulphonyl, halogen, C_1 - C_6 -haloalkyl, trifluoromethyl, or heteroaryl group; or where two or more residues R_4 , R_5 , R_6 and R_7 taken together represent an aromatic ring, and where P represents a central part, preferentially chosen from regioisomers 1,3,4-oxadiazol-2,5-diyl, 1,2,4-oxadiazol-3,5-diyl, 4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3,5-diyl, 1,3,5-triazine-2,4-diyl, 1,2,4-triazine-3,5-diyl, 2H-tetrazol-2,5-diyl, 1,2,3-thiadiazol-4,5-

diyl, 1-alkyl-3-(alkoxycarbonyl)-1R-pyrrol-2,5-diyl, where alkyl is presented by methyl, thiazol-2,4-diyl, 1H-pyrazol-1,5-diyl, pyrimidine-2,4-diyl, oxazol-2,4-diyl, carbonyl, 1H-imidazol-1,5-diyl, isoxazol-3,5-diyl, furan-2,4-diyl, benzole-1,3-diyl and (Z)-1-cyanoethene-1,2-diyl, and where the regioisomers of the central part include both regioisomers produced by exchanging the nitrocatechol fragment and the $-(X)_n-(Y)_m-R_3$ fragment. Also, the invention refers to a method for making a compound of formula I, as well as to a method for treating an individual suffering central and peripheral nervous system disorders, to a pharmaceutical composition based on the compounds of formula I, and also to their application for preparing the drug and as COMT inhibitor.

EFFECT: there are produced and described new compounds which show a potentially effective pharmaceutical properties in treating a number of central and peripheral nervous system disorders.

25 cl, 64 ex, 3 tbl

R U 2 4 4 1 0 0 1 C 2

R U 2 4 4 1 0 0 1 C 2

Данное изобретение относится к новым замещенным нитрокатахолам, их применению при лечении некоторых расстройств центральной и периферической нервной системы и фармацевтическим композициям, содержащим их.

5 Несмотря на применение в клинической практике в течение нескольких десятилетий, леводопа (L-ДОПА, L-ДОФА) остается лекарственным веществом золотого стандарта для симптоматического лечения болезни Паркинсона. Это помогло сохранить
10 большой интерес к разработке ингибиторов фермента катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ, СОМТ), основанный на гипотезе, что ингибирование данного фермента может обеспечить клинические улучшения у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, при лечении с L-ДОПА и ингибитором периферической декарбоксилазы аминокислот (AADC). Объяснение для применения ингибиторов КОМТ в качестве
15 вспомогательных средств при L-ДОПА/AADC терапии основывается на их способности уменьшать метаболическое О-метилирование L-ДОПА до 3-О-метил-L-ДОПА (3-ОМД). Период вызванного L-ДОПА клинического улучшения непродолжителен как результат короткого времени полужизни *in vitro* L-ДОПА в отличие от длительного времени полужизни 3-ОМД. Кроме того, 3-ОМД конкурирует с L-ДОПА за перенос через гематоэнцефалический барьер (BBB, от blood-brain barrier),
20 что означает, что только очень ограниченное количество перорально введенной дозы L-ДОПА действительно достигает места действия, т.е. головного мозга. Обычно только через несколько лет после начальной L-ДОПА терапии с обычным режимом дозирования вызванное L-ДОПА клиническое улучшение снижается в конце каждого цикла дозировки, приводя к так называемому состоянию «изнашивания»
25 двигательных флуктуаций. Описана прямая взаимосвязь между феноменом «изнашивания» и накоплением 3-ОМД (Tohgi H. et al., *Neurosci. Letters*, 132:19-22, 1992). Предполагается, что это может быть следствием замедленного проникания L-ДОПА в мозг из-за конкуренции за транспортную систему через BBB с 3-ОМД (Reches A. et al., *Neurology*, 32: 887-888, 1982) или, проще говоря, небольшое количество L-ДОПА
30 способно достигнуть головного мозга (Nutt J.G., Fellman J.H., *Clin. Neuropharmacol.*, 7: 35-49, 1984). В действительности ингибирование КОМТ защищает L-ДОПА от метаболического расщепления на периферии в ходе О-метилирования, так что при повторных дозах L-ДОПА средняя величина концентрации L-ДОПА в плазме
35 повышается. В дополнение к пониженной конкуренции за перенос к головному мозгу значительно больший процент перорально введенной дозы L-ДОПА способен достигнуть места действия. Таким образом, ингибирование КОМТ способствует увеличению биодоступности L-ДОПА, и период антипаркинсонического действия
40 удлиняется с однократными дозами L-ДОПА (Nutt J.G., *Lancet*, 351: 1221-1222, 1998).

Наиболее эффективными ингибиторами КОМТ, описанными к настоящему времени, являются 3,4-дигидрокси-4'-метил-5-нитробензофенон (толкапон, Австралийский патент AU-B-69764/87), (Е)-2-циано-N,N-диэтил-3-(3,4-дигидрокси-5-
45 нитрофенил)акриламид (энтакапон, Германский патент DE 3740383 A1) и ВІА 3-202 (Американский патент US 6512136), все из которых имеют константы ингибирования в низком наномолярном диапазоне. Имея по существу одинаковый фармакофор, толкапон отличается от энтакапона и ВІА 3-202 тем, что легко проникает в
50 центральную нервную систему (ЦНС) и способен ингибировать церебральную КОМТ, а также периферическую КОМТ. Можно предположить, что центральное ингибирование может быть менее значимым, если более значительный эффект ингибирования КОМТ состоит в предотвращении разрушения L-ДОПА на периферии. Действительно, применение ингибиторов КОМТ, которые не проникают в головной

мозг при клинически уместных дозах, может предотвратить возможные нежелательные побочные действия этих агентов в ЦНС.

Другая серьезная проблема, которая появилась после того, как эти ингибиторы КОМТ были введены в клиническую практику, относится к возможности этих
5 основанных на нитрокатехоле ксенобиотиков вызывать тяжелое поражение печени (гепатотоксичность). Действительно, вскоре после его выпуска, толкапон изъяли из продажи после того, как стало известно о нескольких случаях гепатотоксичности, включая три внезапных смерти от летального фульминантного гепатита. На
10 сегодняшний день толкапон можно использовать только для больных паркинсонизмом, которые не восприимчивы к другим способам лечения, и строго только при постоянном наблюдении за функцией печени, что дорого и неудобно для пациента. Хотя фактические механистические причины печеночной токсичности, связанной с толкапоном, понятны не полностью, *in vitro* изучения показали, что
15 толкапон можно уменьшить метаболически до реакционноспособных промежуточных соединений, и предполагается, что они могут образовывать ковалентные аддукты с белками печени, вызывая гепатоцеллюлярное повреждение (Smith K.S. et al., Chem. Res. Toxicol., 16: 123-128, 2003).

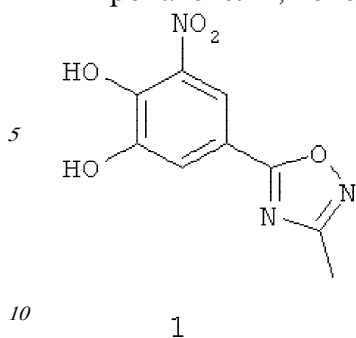
Энтакапон напротив, имея с толкапоном один и тот же нитрокатехоловый фармакофор, не связан с печеночной токсичностью и, как правило, рассматривается как безопасное лекарственное вещество. К сожалению, однако, энтакапон является
20 значительно менее эффективным ингибитором КОМТ, чем толкапон, и обладает намного более коротким временем полужизни *in vivo*. Это означает, что энтакапон имеет очень ограниченную продолжительность действия и, как следствие, лекарственно
25 вещество следует вводить в очень больших дозах с каждой дозой L-ДОПА, принятой пациентом. В связи с этим клиническая эффективность энтакапона была подвергнута сомнению - действительно, недавнее исследование (Parashos S.A. et al., Clin. Neuropharmacol., 27(3): 119-123, 2004) показало, что основной причиной для
30 прекращения лечения энтакапоном пациентов с болезнью Паркинсона является ощутимая нехватка эффективности.

В итоге все еще сохраняется четкая клиническая потребность в безопасном и эффективном ингибиторе КОМТ для сопряженной терапии при лечении симптомов
35 болезни Паркинсона. Предпочтительно, чтобы ингибитор КОМТ обладал большей эффективностью и продолжительностью ингибирования КОМТ, чем энтакапон, что приводило бы к большей клинической эффективности. Более предпочтительно, чтобы ингибитор КОМТ в отличие от толкапона обладал ограниченным доступом к ЦНС,
40 т.е. он должен предпочтительнее ингибировать периферическую КОМТ, чем центральную КОМТ. Еще более предпочтительно, чтобы ингибитор КОМТ объединял вышеупомянутые особенности и, кроме того, не обладал возможностью вызывать печеночную токсичность, как установлено с толкапоном.

Нами в настоящее время неожиданно было обнаружено, что некоторые
45 нитрокатехолы представляют собой очень эффективные ингибиторы КОМТ, которые также лишены или обладают весьма сниженным риском токсичности. Кроме того, неожиданно было установлено, что отсутствие токсических эффектов этих соединений определяется химической функциональной группой некатехолового заместителя,
50 соединенного с гетероциклическим кольцом.

На сегодняшний день в предшествующем уровне техники описан только один пример нитрокатехолового [1,2,4]-оксадиазола (пример 75 Австралийского патента AU-B-69764/87), представляющего собой 5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-

нитрокатехол 1, который имеет химическую структуру, показанную ниже:



Данное вещество представляет собой 3,5-дизамещенный-[1,2,4]-оксадиазол с метильной группой, занимающей положение С-3 гетероциклического оксадиазольного кольца, и нитрокатехоловым фармакофором, присоединенным в С-5.

15 Мы исследовали оксадиазольное соединение 1, упомянутое выше, и нашли, что оно является умеренно активным в анализе ингибирования КОМТ (59% контроля, см. экспериментальный раздел). К сожалению, однако, соединение 1 показывает

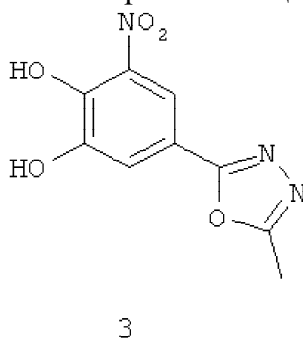
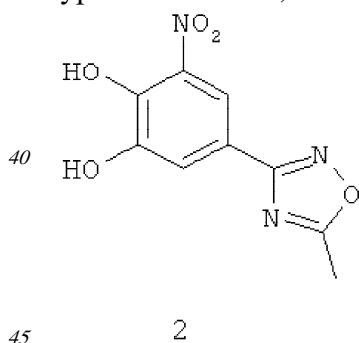
20 значительный риск токсичности (55% жизнеспособности клеток, см. экспериментальный раздел). В связи с этим нельзя считать, что это конкретное соединение 1 представляет собой правильное решение настоящей проблемы создания

эффективного и клинически безопасного ингибитора КОМТ. Нами неожиданно было обнаружено, что если центральное кольцо замещено пиридинным кольцом в окисленной форме (т.е. N-оксидом пиридина), то полученные

25 в результате соединения N-оксида пиридина проявляют сильно пониженную токсичность или даже лишены риска токсичности, в тоже время еще способны поддерживать ингибирование КОМТ лучше энтакапона. Если положение нитрокатехолового фармакофора «переключено» из С-5 в положение С-3

30 оксадиазольного кольца, то полученные в результате соединения обычно менее активны в отношении ингибирования КОМТ. Региоизомерные 1,3,4-оксадиазолы, в которых нитрокатехоловый фармакофор присоединен к С-2 оксадиазольного

35 центрального кольца, также обычно менее активны в отношении ингибирования КОМТ. Например, рассмотрим региоизомеры 2 и 3 оксадиазола 1 предшествующего уровня техники, которые мы также синтезировали и оценивали *in vivo*:

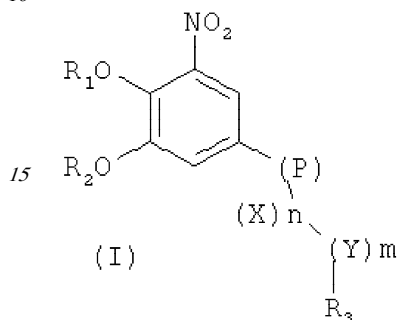


Несмотря на то, что и 2, и 3 показывают пониженный риск токсичности относительно 1, в отношении ингибирования КОМТ соединение 2 проявляло только 79% контроля, а соединение 3 было лишь немного лучше при 64%. Таким

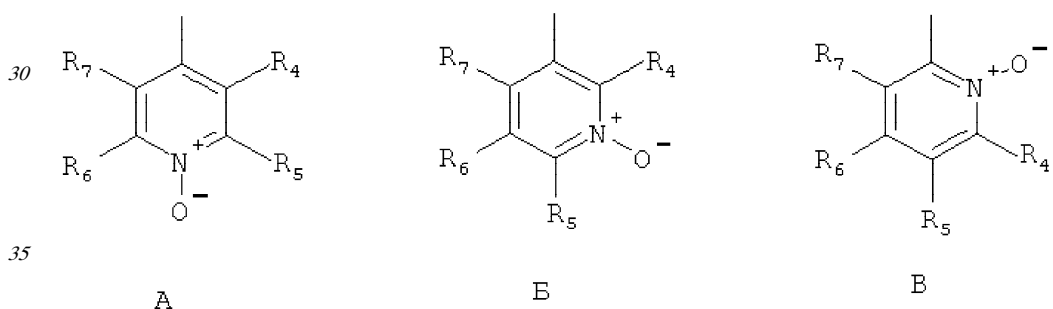
50 образом, можно сделать вывод, что это сочетание корректного позиционного расположения гетероатомов в центральном оксадиазольном кольце и включение функциональной группы N-оксид пиридина неожиданно является определяющим для получения синергизма между высокой ингибирующей КОМТ активностью и

безопасностью для данного типа КОМТ-ингибитора.

Таким образом, настоящее изобретение относится к нитрокатехоловым ингибиторам КОМТ, которые лишены или обладают весьма сниженным риском токсичности. Кроме того, неожиданно было установлено, что включение содержащей азот гетероциклической группы в N-окисленной форме, такой как, например, N-оксид пиридина, определяет недостаточность токсических эффектов нитрокатехоловых соединений. Более того, нами неожиданно было обнаружено, что соединения общей формулы I представляют собой ингибиторы КОМТ, которые наделены соразмерными свойствами биоактивности, биодоступности и в особенности безопасности:



где R₁ и R₂ независимо друг от друга представляют собой водород или группу, которая гидролизуется при физиологических условиях, возможно замещенный низший алканоил или ароил; X представляет собой метиленовую группу; Y представляет собой атом кислорода, азота или серы; n представляет собой число 0, 1, 2 или 3, и m представляет собой число 0 или 1; R₃ представляет собой группу N-оксида пиридина согласно формуле А, Б или В, которая присоединяется, как показано неотмеченной связью:



где R₄, R₅, R₆ и R₇ независимо друг от друга представляют собой водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-тиоалкил, C₁-C₆-алкокси, C₆-C₁₂-арилокси или C₆-C₁₂-тиоарильную группу, C₁-C₆-алканоил или C₇-C₁₃-ароильную группу, амина, C₁-C₆-алкиламино, C₁-C₆-диалкиламино, C₃-C₁₂-циклоалкиламино, C₃-C₁₂-гетероциклоалкиламино, C₁-C₆-алкилсульфонил, C₆-C₁₂-арилсульфонил, галоген, C₁-C₆-галоалкил, трифторметил, циано, нитро или гетероарильную группу; или два или более взятых вместе остатка R₄, R₅, R₆ и R₇ представляют собой алифатические или гетероалифатические кольца или ароматические или гетероароматические кольца, и где P представляет собой центральную часть, которая предпочтительно является планарной частью и которая даже более предпочтительно выбрана из региоизомеров 1,3,4-оксадиазол-2,5-диила, 1,2,4-оксадиазол-3,5-диила, 4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3,5-диила, 1,3,5-триазин-2,4-диила, 1,2,4-триазин-3,5-диила, 2Н-тетразол-2,5-диила, 1,2,3-тиадиазол-4,5-диила, 1-алкил-3-(алкоксикарбонил)-1Н-пиррол-2,5-диила, где алкил представлен метилом, этилом, н-пропилом и н-бутилом, и где алкокси представлен метокси, этокси, н-пропокси и изопропокси, 1-алкил-1Н-пиррол-2,5-диила, где алкил представлен

метилом, этилом, н-пропилом и н-бутилом, тиазол-2,4-диила, 1Н-пиразол-1,5-диила, пиримидин-2,4-диила, оксазол-2,4-диила, карбонила, 1Н-имидазол-1,5-диила, изоксазол-3,5-диила, фуран-2,4-диила, 3-алкоксикарбонилфуран-2,4-диила, где алкокси представлен метокси, этокси, н-пропокси и изопропокси, бензол-1,3-диила и (Z)-1-цианоэтен-1,2-диила.

В вышеприведенном определении региоизомеры центральной части включают оба региоизомера, реализуемых перестановкой нитрокатехолового фрагмента и $-(X)_n$ - $(Y)_m$ -R₃ фрагмента.

Предпочтительно C₁-C₆-алкильные остатки представляют собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил или гексил.

Предпочтительно C₁-C₆-тиоалкильные остатки представляют собой тиометил, тиоэтил, тио-н-пропил, тио-изопропил, тио-н-бутил, тио-н-пентил и тио-н-гексил.

Предпочтительно C₁-C₆-алкокси остатки представляют собой метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси и трет-бутокси. Предпочтительно C₆-C₁₂-арилокси остатки представляют собой фенокси или нафтокси, который может быть замещен. Предпочтительно C₆-C₁₂-тиоарильные остатки представляют собой тиофенил и тионафтил, который может быть замещен. Предпочтительно C₁-C₆-алканоильные остатки представляют собой метаноил, этаноил, пропаноил или бутаноил.

Предпочтительно C₇-C₁₃-ароильные остатки представляют собой бензоил и нафтоил. Предпочтительно C₁-C₆-алкиламино остатки представляют собой метиламино, этиламино, н-пропиламино, изопропиламино и н-бутиламино.

Предпочтительно C₁-C₆-диалкиламино остатки представляют собой диметиламино, диэтиламино, ди-н-пропиламино, ди-н-бутиламино, ди-изопропиламино, метилэтиламино, метилпропиламино и этилпропиламино. Предпочтительно C₃-C₁₂-циклоалкиламино остатки представляют собой пирролидино, пиперидино, циклогексиламино и дициклогексиламино. Предпочтительно C₃-C₁₂-гетероциклоалкиламино остатки представляют собой морфолино, 2,6-диметилморфолино, 3,5-диметилморфолино, пиперазино, N-метилпиперазино и N-этилпиперазино.

Предпочтительно C₁-C₆-алкилсульфонильные или C₆-C₁₂-арилсульфонильные остатки представляют собой метилсульфонил, этилсульфонил, фенилсульфонил и толилсульфонил. Предпочтительно остатки галогенов представляют собой хлор, бром, йод и фтор. Предпочтительно C₁-C₆-галоалкильные остатки представляют собой хлорметил, фторметил, дихлорметил, дифторметил, трихлорметил и трифторметил.

Предпочтительно гетероарильные остатки представляют собой пиридил, пиримидил, изоксазол, оксазол, изоксадиазол, оксадиазол, триазол и тетразол. В тех случаях, когда два или более взятых вместе остатка R₄, R₅, R₆ и R₇ представляют собой алифатические или гетероалифатические кольца или ароматические или гетероароматические кольца, предпочтительные объединенные остатки представляют собой индолизинил, изоиндолил, индолил, индазол, пуринил, хинолизинил, нафтиридинил, изохинолил и хинолил.

Центральная часть предпочтительно выбрана из гетероароматического пятичленного кольца, которое включает от 1 до 4 гетероатомов N, O и S. Более предпочтительно центральная часть R выбрана из региоизомеров 1,3,4-оксадиазол-2,5-диила, 1,2,4-оксадиазол-3,5-диила, 4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3,5-диила, 1,3,5-триазин-2,4-диила, 1,2,4-триазин-3,5-диила, 2Н-тетразол-2,5-диила, 1,2,3-тиадиазол-4,5-диила, 1-алкил-3-(алкоксикарбонил)-1Н-пиррол-2,5-диила, где алкил представлен метилом, этилом, н-пропилом и н-бутилом, и где алкокси представлен метокси, этокси,

н-пропокси и изопропокси, 1-алкил-1Н-пиррол-2,5-диила, где алкил представлен метилом, этилом, н-пропилом и н-бутилом, тиазол-2,4-диила, 1Н-пиразол-1,5-диила, оксазол-2,4-диила, карбонила, 1Н-имидазол-1,5-диила, изоксазол-3,5-диила, фуран-2,4-диила, 3-алкоксикарбонилфуран-2,4-диила, где алкокси представлен метокси, этокси, н-пропокси и изопропокси.

Наиболее предпочтительно центральная часть R выбрана из 1,3,4-оксадиазол-2,5-диила и 1,2,4-оксадиазол-3,5-диила.

Предпочтительные соединения вышеприведенной общей формулы (I), имеющие 1,2,4-оксадиазол-3,5-диил в качестве центральной части, включают 5-[3-(3,5-дихлор-1-окси-пиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2-хлор-1-окси-пиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2-морфолин-4-ил-1-окси-пиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 3-нитро-5-[3-(1-окси-4-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-диол, 5-[3-(4-бром-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2-хлор-6-метил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2-морфолин-4-ил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 3-нитро-5-[3-(1-окси-6-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2-метил-1-окси-6-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(6-метил-1-окси-4-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2,6-диметил-1-окси-4-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2-метил-1-окси-6-фенил-4-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(6-метил-1-окси-2-фенил-4-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2-бром-6-метил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2-хлор-4,6-диметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2-бром-4,6-диметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2-бром-4,5,6-триметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диол, 5-[3-(2-хлор-4,5,6-триметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диол, 5-[3-(2,5-дихлор-4,6-диметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диол, 5-[3-(2-бром-5-хлор-4,6-диметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диол и 3-нитро-5-[3-(1-окси-2-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-диол, 1-оксид 3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,6-диметилпиридина, 1-оксид 3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метил-6-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,6-диметил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3,5-дихлор-4-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридина, 1-оксид 3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6-метил-2-фенил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2-бром-3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,5,6-триметилпиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,5,6-триметилпиридина, 1-оксид 3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2,5-дихлор-3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4,6-

4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-4,5,6-триметилпиридина, 1-оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-
 нитрофенил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2,5-
 дихлор-3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-4,6-
 диметилпиридина, 1-оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-4-метил-4Н-1,2,4-
 5 триазол-3-ил)-5-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-
 4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-фторпиридина, 1-оксид 4-(5-(3,4-дигидрокси-5-
 нитрофенил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-фторпиридина, 1-оксид 2-(5-(3,4-
 дигидрокси-5-нитрофенил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-6-фторпиридина, 1-оксид 2-
 10 хлор-3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-6-
 метилпиридина, 1-оксид 2-бром-3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-4-метил-4Н-1,2,4-
 триазол-3-ил)-6-метилпиридина и 1-оксид 2-бром-5-хлор-3-(5-(3,4-дигидрокси-5-
 нитрофенил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-4,6-диметилпиридина.

Предпочтительные соединения вышеприведенной общей формулы (I),
 15 имеющие 1,3,5-триазин-2,4-диил в качестве центральной части, включают 1-оксид 3-(4-
 (3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,3,5-триазин-2-ил)-4-(трифторметил)пиридина, 1-
 оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-метил-6-
 (трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,3,5-триазин-2-
 20 ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,3,5-
 триазин-2-ил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-
 нитрофенил)-1,3,5-триазин-2-ил)-2,6-диметил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(4-
 (3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,3,5-триазин-2-ил)-6-метил-2-фенил-4-
 (трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,3,5-триазин-2-
 25 ил)-2-(трифторметил)пиридина и 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,3,5-
 триазин-2-ил)-5-(трифторметил)пиридина.

Предпочтительные соединения вышеприведенной общей формулы (I),
 имеющие 1,2,4-триазин-3,5-диил в качестве центральной части, включают 1-оксид 3-(5-
 30 (3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-триазин-3-ил)-4-(трифторметил)пиридина, 1-
 оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-триазин-3-ил)-2-метил-6-
 (трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-триазин-3-
 ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-
 триазин-3-ил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-
 35 нитрофенил)-1,2,4-триазин-3-ил)-2,6-диметил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(5-
 (3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-триазин-3-ил)-6-метил-2-фенил-4-
 (трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-триазин-3-
 ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-
 40 триазин-3-ил)-5-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 4-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-
 1,2,4-триазин-3-ил)-2-фторпиридина и 1-оксид 2-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-
 триазин-3-ил)-6-фторпиридина.

Предпочтительные соединения вышеприведенной общей формулы (I), имеющие
 фрагмент (Z)-1-цианоэтен-1,2-диил в качестве центральной части, включают 1-
 45 оксид (Z)-3-(1-циано-2-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)винил)-4-
 (трифторметил)пиридина, 1-оксид (Z)-2-хлор-3-(1-циано-2-(3,4-дигидрокси-5-
 нитрофенил)винил)-4,6-диметилпиридина, 1-оксид (Z)-3-(1-циано-2-(3,4-дигидрокси-5-
 нитрофенил)винил)-2-метил-6-(трифторметил)пиридина, 1-оксид (Z)-5-(1-циано-2-(3,4-
 50 дигидрокси-5-нитрофенил)винил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид (Z)-5-(1-циано-2-
 (3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)винил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид (Z)-
 3-(1-циано-2-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)винил)-2,6-диметил-4-
 (трифторметил)пиридина, 1-оксид (Z)-3,5-дихлор-4-(1-циано-2-(3,4-дигидрокси-5-

нитрофенил)винил)пиридина, 1-оксид (Z)-3-(1-циано-2-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)винил)-6-метил-2-фенил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид (Z)-2-бром-3-(1-циано-2-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)винил)-4,5,6-триметилпиридина, 1-оксид (Z)-2-хлор-3-(1-циано-2-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)винил)-4,5,6-триметилпиридина, 1-оксид (Z)-3-(1-циано-2-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)винил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид (Z)-2,5-дихлор-3-(1-циано-2-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)винил)-4,6-диметилпиридина, 1-оксид (Z)-3-(1-циано-2-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)винил)-5-(трифторметил)пиридина, 1-оксид (Z)-3-(1-циано-2-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)винил)-2-фторпиридина, 1-оксид (Z)-4-(1-циано-2-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)винил)-2-фторпиридина, 1-оксид (Z)-2-(1-циано-2-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)винил)-6-фторпиридина, 1-оксид (Z)-2-хлор-3-(1-циано-2-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)винил)-6-метилпиридина, 1-оксид (Z)-2-бром-3-(1-циано-2-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)винил)-6-метилпиридина и 1-оксид (Z)-2-бром-5-хлор-3-(1-циано-2-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)винил)-4,6-диметилпиридина.

Предпочтительные соединения вышеприведенной общей формулы (I), имеющие в качестве центральной части фрагмент фуран-2,4-диил или 3-алкоксикарбонилфуран-2,4-диил, где алкокси представлен метокси, этокси, н-пропокси и изопропокси, включают 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-3-(этоксикарбонил)фуран-2-ил)-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-3-(этоксикарбонил)фуран-2-ил)-4,6-диметилпиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-3-(этоксикарбонил)фуран-2-ил)-2-метил-6-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-3-(этоксикарбонил)фуран-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-3-(этоксикарбонил)фуран-2-ил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-3-(этоксикарбонил)фуран-2-ил)-2,6-диметил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3,5-дихлор-4-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-3-(этоксикарбонил)фуран-2-ил)пиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)фуран-2-ил)-6-метил-2-фенил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2-бром-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)фуран-2-ил)-4,5,6-триметилпиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)фуран-2-ил)-4,5,6-триметилпиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)фуран-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2,5-дихлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)фуран-2-ил)-4,6-диметилпиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)фуран-2-ил)-5-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-3-(этоксикарбонил)фуран-2-ил)-2-фторпиридина, 1-оксид 4-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-3-(этоксикарбонил)фуран-2-ил)-2-фторпиридина, 1-оксид 2-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-3-(этоксикарбонил)фуран-2-ил)-6-фторпиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-3-(этоксикарбонил)фуран-2-ил)-6-метилпиридина, 1-оксид 2-бром-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-3-(этоксикарбонил)фуран-2-ил)-6-метилпиридина и 1-оксид 2-бром-5-хлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-3-(этоксикарбонил)фуран-2-ил)-4,6-диметилпиридина.

Предпочтительные соединения вышеприведенной общей формулы (I), имеющие в качестве центральной части фрагмент 1H-имидазол-1,5-диил, включают 1-оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1H-имидазол-1-ил)-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1H-имидазол-1-ил)-4,6-диметилпиридина, 1-оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1H-имидазол-1-ил)-2-метил-6-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1H-

имидазол-1-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3,5-дихлор-4-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1H-имидазол-1-ил)пиридина, 1-оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1H-имидазол-1-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1H-имидазол-1-ил)-2-фторпиридина, 1-оксид 2-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1H-имидазол-1-ил)-6-фторпиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1H-имидазол-1-ил)-6-метилпиридина и 1-оксид 2-бром-3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1H-имидазол-1-ил)-6-метилпиридина.

Предпочтительные соединения вышеприведенной общей формулы (I), имеющие в качестве центральной части фрагмент изоксазол-3,5-диил, включают 1-оксид 3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-4,6-диметилпиридина, 1-оксид 3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-2-метил-6-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-2,6-диметил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3,5-дихлор-4-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)пиридина, 1-оксид 3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-6-метил-2-фенил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2-бром-3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-4,5,6-триметилпиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-4,5,6-триметилпиридина, 1-оксид 3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2,5-дихлор-3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-4,6-диметилпиридина, 1-оксид 3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-5-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-2-фторпиридина, 1-оксид 4-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-2-фторпиридина, 1-оксид 2-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-6-фторпиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-6-метилпиридина, 1-оксид 2-бром-3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-6-метилпиридина и 1-оксид 2-бром-5-хлор-3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-4,6-диметилпиридина.

Предпочтительные соединения вышеприведенной общей формулы (I), имеющие в качестве центральной части карбонильный фрагмент, включают 1-оксид 3-(3,4-дигидрокси-5-нитробензоил)-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(3,4-дигидрокси-5-нитробензоил)-4,6-диметилпиридина, 1-оксид 3-(3,4-дигидрокси-5-нитробензоил)-2-метил-6-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(3,4-дигидрокси-5-нитробензоил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(3,4-дигидрокси-5-нитробензоил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(3,4-дигидрокси-5-нитробензоил)-2,6-диметил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3,5-дихлор-4-(3,4-дигидрокси-5-нитробензоил)пиридина, 1-оксид 3-(3,4-дигидрокси-5-нитробензоил)-6-метил-2-фенил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2-бром-3-(3,4-дигидрокси-5-нитробензоил)-4,5,6-триметилпиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(3,4-дигидрокси-5-нитробензоил)-4,5,6-триметилпиридина, 1-оксид 3-(3,4-дигидрокси-5-нитробензоил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2,5-дихлор-3-(3,4-дигидрокси-5-нитробензоил)-4,6-диметилпиридина, 1-оксид 3-(3,4-дигидрокси-5-нитробензоил)-5-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(3,4-дигидрокси-5-нитробензоил)-2-фторпиридина, 1-оксид 4-(3,4-дигидрокси-5-нитробензоил)-2-фторпиридина, 1-оксид 2-(3,4-дигидрокси-5-нитробензоил)-6-фторпиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(3,4-дигидрокси-5-

нитробензоил)-6-метилпиридина, 1-оксид 2-бром-3-(3,4-дигидрокси-5-нитробензоил)-6-метилпиридина и 1-оксид 2-бром-5-хлор-3-(3,4-дигидрокси-5-нитробензоил)-4,6-диметилпиридина.

5 Предпочтительные соединения вышеприведенной общей формулы (I), имеющие в качестве центральной части фрагмент оксазол-2,4-диил, включают 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)оксазол-2-ил)-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)оксазол-2-ил)-4,6-диметилпиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)оксазол-2-ил)-2-метил-6-(трифторметил)пиридина, 1-
10 оксид 5-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)оксазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)оксазол-2-ил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)оксазол-2-ил)-2,6-диметил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3,5-дихлор-4-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)оксазол-2-ил)пиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-
15 нитрофенил)оксазол-2-ил)-6-метил-2-фенил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2-бром-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)оксазол-2-ил)-4,5,6-триметилпиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)оксазол-2-ил)-4,5,6-триметилпиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)оксазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2,5-дихлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-
20 нитрофенил)оксазол-2-ил)-4,6-диметилпиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)оксазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)оксазол-2-ил)-2-фторпиридина, 1-оксид 4-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)оксазол-2-ил)-2-фторпиридина, 1-оксид 2-(4-(3,4-дигидрокси-5-
25 нитрофенил)оксазол-2-ил)-6-фторпиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)оксазол-2-ил)-6-метилпиридина, 1-оксид 2-бром-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)оксазол-2-ил)-6-метилпиридина и 1-оксид 2-бром-5-хлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)оксазол-2-ил)-4,6-диметилпиридина.

30 Предпочтительные соединения вышеприведенной общей формулы (I), имеющие в качестве центральной части фрагмент бензол-1,3-диил, включают 1-оксид 3-(3',4'-дигидрокси-5'-нитробифенил-3-ил)-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(3',4'-дигидрокси-5'-нитробифенил-3-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3,5-дихлор-4-(3',4'-дигидрокси-5'-нитробифенил-3-ил)пиридина, 1-оксид 3-(3',4'-дигидрокси-5'-
35 нитробифенил-3-ил)-2-(трифторметил)пиридина и 1-оксид 3-(3',4'-дигидрокси-5'-нитробифенил-3-ил)-5-(трифторметил)пиридина.

Предпочтительные соединения вышеприведенной общей формулы (I), имеющие в качестве центральной части фрагмент 1Н-пиразол-1,5-диил, включают 1-оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1Н-пиразол-1-ил)-4-(трифторметил)пиридина, 1-
40 оксид 5-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3,5-дихлор-4-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридина, 1-оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1Н-пиразол-1-
45 ил)-5-(трифторметил)пиридина и 1-оксид 4-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-фторпиридина.

Предпочтительные соединения вышеприведенной общей формулы (I), имеющие в качестве центральной части фрагмент пиримидин-2,4-диил, включают 1-оксид 3-(4-(3,4-
50 дигидрокси-5-нитрофенил)пиримидин-2-ил)-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)пиримидин-2-ил)-4,6-диметилпиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)пиримидин-2-ил)-2-метил-6-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)пиримидин-2-

ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(4-(3,4-дигидрокси-5-
 нитрофенил)пиримидин-2-ил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-
 дигидрокси-5-нитрофенил)пиримидин-2-ил)-2,6-диметил-4-(трифторметил)пиридина, 1-
 оксид 3,5-дихлор-4-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)пиримидин-2-ил)пиридина, 1-
 5 оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)пиримидин-2-ил)-6-метил-2-фенил-4-
 (трифторметил)пиридина, 1-оксид 2-бром-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-
 нитрофенил)пиримидин-2-ил)-4,5,6-триметилпиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(4-(3,4-
 дигидрокси-5-нитрофенил)пиримидин-2-ил)-4,5,6-триметилпиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-
 10 дигидрокси-5-нитрофенил)пиримидин-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2,5-
 дихлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)пиримидин-2-ил)-4,6-диметилпиридина и 1-
 оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)пиримидин-2-ил)-5-(трифторметил)пиридина.

Предпочтительные соединения вышеприведенной общей формулы (I), имеющие в
 15 качестве центральной части фрагмент 1Н-пиррол-2,5-диил, включают 1-оксид 3-(5-(3,4-
 дигидрокси-5-нитрофенил)-1-метил-3-(этоксикарбонил)-1Н-пиррол-2-ил)-4-
 (трифторметил)пиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-3-
 (этоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-4,6-диметилпиридина, 1-оксид 3-(5-(3,4-
 20 дигидрокси-5-нитрофенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-2-метил-6-
 (трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1-этил-3-
 (этоксикарбонил)-1Н-пиррол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(5-(3,4-
 дигидрокси-5-нитрофенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-2-метил-4-
 (трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1-метил-1Н-
 25 пиррол-2-ил)-2,6-диметил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3,5-дихлор-4-(5-(3,4-
 дигидрокси-5-нитрофенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)пиридина, 1-оксид 3-(5-(3,4-
 дигидрокси-5-нитрофенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-6-метил-2-фенил-4-
 (трифторметил)пиридина, 1-оксид 2-бром-3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1-
 метил-1Н-пиррол-2-ил)-4,5,6-триметилпиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(5-(3,4-дигидрокси-5-
 30 нитрофенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-4,5,6-триметилпиридина, 1-оксид 3-(5-(3,4-
 дигидрокси-5-нитрофенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-
 оксид 2,5-дихлор-3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-4,6-
 диметилпиридина, 1-оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-
 35 ил)-5-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1-
 метил-1Н-пиррол-2-ил)-2-фторпиридина, 1-оксид 4-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1-
 метил-1Н-пиррол-2-ил)-2-фторпиридина, 1-оксид 2-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-
 3-(этоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-6-фторпиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(5-(3,4-
 дигидрокси-5-нитрофенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-6-метилпиридина, 1-оксид 2-
 40 бром-3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-6-метилпиридина
 и 1-оксид 2-бром-5-хлор-3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-
 4,6-диметилпиридина.

Предпочтительные соединения вышеприведенной общей формулы (I), имеющие в
 45 качестве центральной части фрагмент 2Н-тетразол-2,5-диил, включают 1-оксид 3-(5-
 (3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-2Н-тетразол-2-ил)-4-(трифторметил)пиридина, 1-
 оксид 5-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-2Н-тетразол-2-ил)-2-
 (трифторметил)пиридина, 1-оксид 3,5-дихлор-4-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-2Н-
 50 тетразол-2-ил)пиридина, 1-оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-2Н-тетразол-2-
 ил)-2-(трифторметил)пиридина и 1-оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-2Н-
 тетразол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридина.

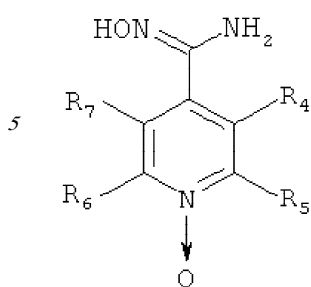
Предпочтительные соединения вышеприведенной общей формулы (I), имеющие в
 качестве центральной части фрагмент 1,2,3-тиадиазол-4,5-диил, включают 1-оксид 3-

(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-4,6-диметилпиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-2-метил-6-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-2,6-диметил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3,5-дихлор-4-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил)пиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-6-метил-2-фенил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2-бром-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-4,5,6-триметилпиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-4,5,6-триметилпиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2,5-дихлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-4,6-диметилпиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-5-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-2-фторпиридина, 1-оксид 4-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-2-фторпиридина, 1-оксид 2-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-6-фторпиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-6-метилпиридина, 1-оксид 2-бром-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-6-метилпиридина и 1-оксид 2-бром-5-хлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-4,6-диметилпиридина.

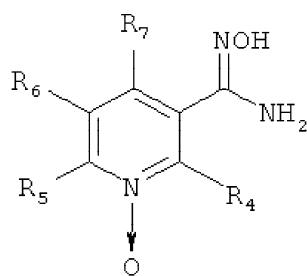
Предпочтительные соединения вышеприведенной общей формулы (I), имеющие в качестве центральной части фрагмент тиазол-2,4-диил, включают 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)тиазол-2-ил)-4,6-диметилпиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)тиазол-2-ил)-2-метил-6-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)тиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 5-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)тиазол-2-ил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)тиазол-2-ил)-2,6-диметил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3,5-дихлор-4-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)тиазол-2-ил)пиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)тиазол-2-ил)-6-метил-2-фенил-4-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2-бром-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)тиазол-2-ил)-4,5,6-триметилпиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)тиазол-2-ил)-4,5,6-триметилпиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)тиазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 2,5-дихлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)тиазол-2-ил)-4,6-диметилпиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)тиазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридина, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)тиазол-2-ил)-2-фторпиридина, 1-оксид 4-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)тиазол-2-ил)-2-фторпиридина, 1-оксид 2-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)тиазол-2-ил)-6-фторпиридина, 1-оксид 2-хлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)тиазол-2-ил)-6-метилпиридина, 1-оксид 2-бром-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)тиазол-2-ил)-6-метилпиридина и 1-оксид 2-бром-5-хлор-3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)тиазол-2-ил)-4,6-диметилпиридина.

В одном воплощении соединения общей формулы I, где центральная часть состоит из 1,2,4-оксадиазо-3,5-диил-фрагмента, можно получить способом, при котором

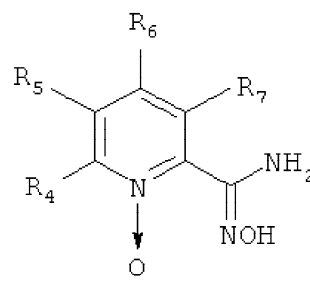
соединение общей формулы ПА, ПБ или ПВ,



IIA

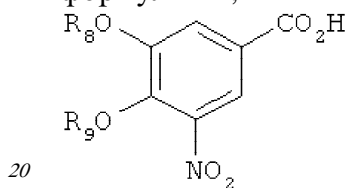


IIB



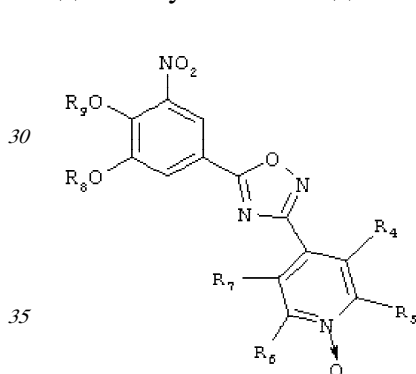
IIB

где R₄, R₅, R₆ и R₇ определены как в общей формуле I, подвергают реакции
циклизации, включающей конденсацию и дегидратацию, с соединением общей
формулы III,

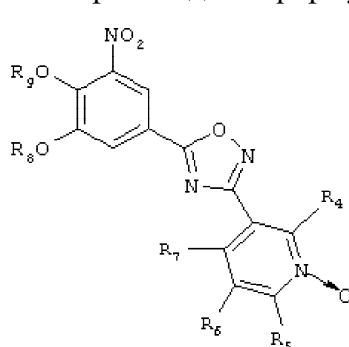


(III)

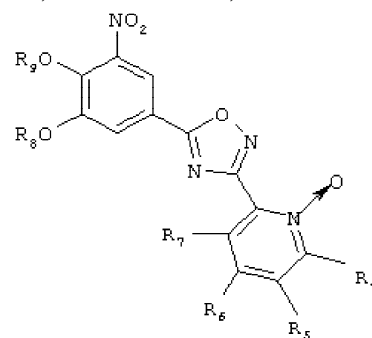
где R₈ и R₉ независимо друг от друга представляют собой водород или подходящие
защитные группы для ароматических гидроксильных групп, при условиях, пригодных
для получения оксадиазольных производных формулы IVA, IVB или IVB,



IVA



IVB

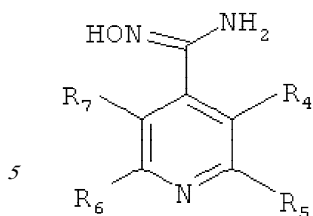


IVB

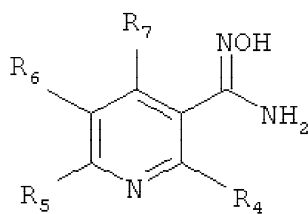
с последующим удалением защищающих гидроксил групп, чтобы получить
соединения общей формулы I, где центральная часть состоит из 1,2,4-оксадиазо-3,5-
диил-фрагмента.

В другом воплощении соединения общей формулы I, где центральная часть состоит
из 1,2,4-оксадиазо-3,5-диил-фрагмента, можно получить способом, при котором
соединение общей формулы VA, VB или VB,

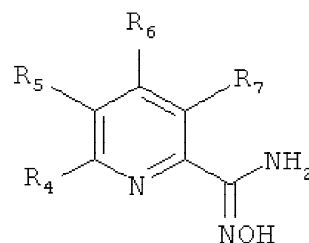
50



VA



VB

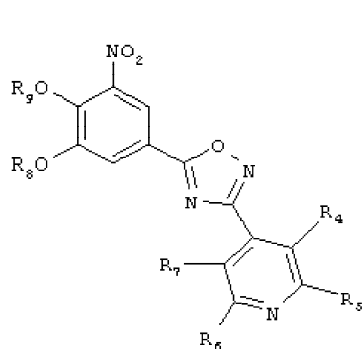


VB

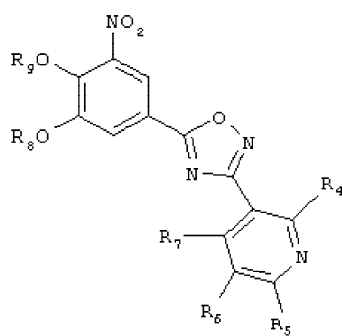
10

где R_4 , R_5 , R_6 и R_7 определены как в общей формуле I, подвергают реакции циклизации, включающей конденсацию и дегидратацию, с соединением общей формулы III при условиях, пригодных для получения оксадиазольных производных формулы VIA, VIB или VIB,

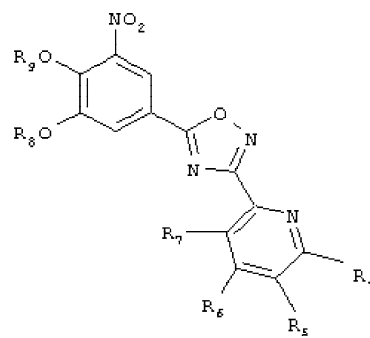
15



VIA



VIB



VIB

25

с последующим окислением пиридинного атома азота, что дает соединение согласно формуле IVA, IVB или IVB, как показано выше, и в заключение, если необходимо, удаляют защищающие гидроксил группы, чтобы получить соединения общей формулы I, где центральная часть состоит из 1,2,4-оксадиазо-3,5-диил-фрагмента.

30

Подходящие защитные группы для ароматических гидроксильных групп хорошо известны в данной области. Примеры подходящих защитных групп для ароматических гидроксильных групп включают метил, этил, изопропил, бензил, 4-метоксибензил, метоксиметил, бензилоксиметил, метоксиэтоксиметил, тетрагидропиранил, фенацил, аллил, триметилсилил, трет-бутилдиметилсилил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, сложноэфирные, сульфонатные, карбаматные, фосфинатные, ацетальные и кетальные производные.

35

40

В предпочтительном воплощении одна из групп R_8 и R_9 представляет собой водород, а другая представляет собой метил. В особенно предпочтительном воплощении R_8 представляет собой метил, и R_9 представляет собой водород.

45

В альтернативном предпочтительном воплощении защитные группы R_8 и R_9 заменяют на водород или группу, которая является гидролизуемой при физиологических условиях. Защитные группы R_8 и R_9 можно удалить независимо друг от друга на отдельных реакционных стадиях или они могут быть удалены в ходе одной реакционной стадии. Также ввод группы, которая является гидролизуемой при физиологических условиях, может проходить либо на этой же, либо на последующей реакционной стадии.

50

В настоящем изобретении условия, пригодные для получения оксадиазольных

производных, включают условия, которые дают оксадиазольное производное с высоким выходом и чистотой. Предпочтительно выход требуемого оксадиазольного производного составляет по меньшей мере 70%, более предпочтительно 75-99%, даже более предпочтительно 80-97% и наиболее предпочтительно 85-95%. Предпочтительно чистота требуемого оксадиазольного производного составляет по меньшей мере 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, даже более предпочтительно по меньшей мере 99% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99,5%. Исходя из предмета настоящего изобретения квалифицированный специалист может обычным путем установить наиболее подходящие реакционные условия, чтобы оптимизировать выход и чистоту оксадиазола. Параметры, которые следует учитывать квалифицированному специалисту, включают, но не ограничиваются этим, реагенты, осуществляющие конденсацию, и дегидратирующие агенты, выбор защитных групп R₈ и R₉, систему растворителей, температуру реакции и время реакции, и растворимость реагентов.

Соединение общей формулы III требует активации перед конденсацией с соединением формулы IIА-IIВ или VА-VВ. Подходящие реагенты для активации соединения формулы III включают 1,1-карбонилдиимидазол, тионилхлорид, сульфонилхлорид, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-гидроксibenзотриазол и N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид, фосген, PCl₃, POCl₃, PCl₃, ангидриды, трихлортриазин и хлордиметокситриазин и тому подобное. Особенно предпочтительны 1,1-карбонилдиимидазол и тионилхлорид. В некоторых случаях те же самые реагенты можно применять для выполнения стадии циклизации, которая состоит из конденсации и дегидратации. Альтернативные реагенты для осуществления конденсации и/или дегидратации включают пиридин и фторид тетрабутиламмония. Предпочтительно дегидратацию можно выполнить в ходе теплового нагревания реакционной смеси совместно с вышеупомянутыми реагентами.

Соединение общей формулы III можно активировать с избытком реагента, такого как тионилхлорид, в подходящем растворителе или без необходимости в дополнительном растворителе. Предпочтительно избыток реагента можно затем удалить, например, перегонкой и заменить растворителем и другим реагентом, таким как пиридин, чтобы выполнить стадии конденсации и дегидратации.

Предпочтительные системы растворителей для активации соединения общей формулы III и циклизации с соединениями общих формул IIА - IIВ или VА - VВ представляют собой диполярные апротонные растворители, включающие диметилформамид, диметилсульфоксид, диметилацетамид и N-метилпирролидинон. Особенно предпочтительны диметилсульфоксид и диметилацетамид.

Подходящие температуры реакции и время реакции зависят от реакционной способности используемых для осуществления конденсации и дегидратации реагентов. Предпочтительно температура реакции находится в диапазоне от 0°C до точки кипения используемой системы растворителей, более предпочтительно в диапазоне 20-150°C и наиболее предпочтительно в диапазоне 25-120°C. Предпочтительно время реакции находится в интервале от 30 минут до 24 часов, более предпочтительно в интервале от 1 часа до 18 часов и наиболее предпочтительно 2-6 часов.

В альтернативном предпочтительном воплощении реакцию конденсации и дегидратации проводят в присутствии органического или неорганического основания. Подходящие предпочтительные основания включают триэтиламин, трибутиламин, 2,6-лутидин, N-метилморфолин, пиридин, имидазол, N-метилимидазол и 4-диметиламинопиридин. Особенно предпочтительные основания включают пиридин, N-

метилимидазол и 4-диметиламинопиридин.

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения конденсацию и дегидратацию проводят в ходе двух отдельных реакционных стадий. В этом конкретном воплощении разные агенты конденсации и дегидратации и системы растворителей можно использовать, чтобы оптимизировать выход и чистоту получаемого продукта.

В альтернативном предпочтительном воплощении настоящего изобретения конденсацию и дегидратацию проводят последовательно в одном и том же сосуде без выделения О-ацилированных промежуточных соединений. В этом конкретном воплощении реагенты, осуществляющие конденсацию и дегидратацию, могут быть одинаковыми или разными, но предпочтительно идентичными.

Количество реагентов, осуществляющих конденсацию и дегидратацию, не является определяющим. Обычные количества реагентов, осуществляющих конденсацию и дегидратацию, включают по меньшей мере количество в 1 моль, предпочтительно 2,1 моль до 5 моль, более предпочтительно 2,2-4 моль и наиболее предпочтительно 2,3 моль до 3 моль на моль пиридинового производного. В тех случаях, когда реагенты, осуществляющие конденсацию и дегидратацию, также служат в качестве растворителя или соразтворителя, избыточное количество может быть намного больше.

Как упоминалось выше, в предпочтительных воплощениях изобретение включает стадию, на которой атом азота пиридинного фрагмента VIA, VIB или VIB окисляют при подходящих условиях до соответствующего производного пиридил-N-оксида IVA, IVB или IVB после реакции циклизации.

В настоящем изобретении окислительные условия, пригодные для получения пиридил-N-оксида, включают условия, которые дают производное пиридил-N-оксида с высоким выходом и чистотой. Предпочтительно выход требуемого производного пиридил-N-оксида составляет по меньшей мере 90%, более предпочтительно 92-99%, даже более предпочтительно 94-98% и наиболее предпочтительно 95-97%. Предпочтительно чистота требуемого производного пиридил-N-оксида составляет по меньшей мере 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, даже более предпочтительно по меньшей мере 99% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99,5%. Исходя из предмета настоящего изобретения квалифицированный специалист может обычным путем установить наиболее подходящие реакционные условия, чтобы оптимизировать выход и чистоту пиридил-N-оксида. Параметры, которые следует учитывать квалифицированному специалисту, включают, но не ограничиваются этим, окислитель, количество окислителя, выбор защитных групп, систему растворителей, температуру реакции и время реакции, и растворимость реагентов.

Предпочтительные окислители включают пероксид водорода, MnO_2 , надуксусную кислоту, трифторнадуксусную кислоту, трет-бутилгидропероксид, метаклорпероксибензойную кислоту, надсерную кислоту, Оксон®, комплекс мочевины с пероксидом водорода и трифторуксусный ангидрид, хлорхромат пиридиния и перманганат ионы. Особенно предпочтителен комплекс мочевины с пероксидом водорода и трифторуксусный ангидрид.

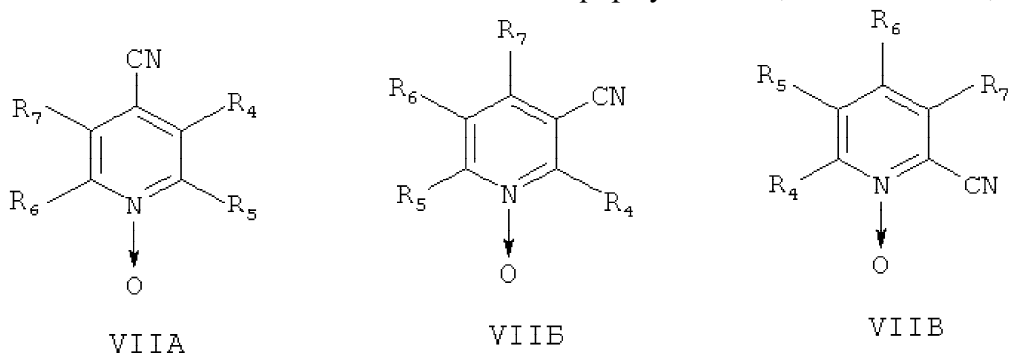
Предпочтительное количество окислителя находится в интервале эквимольных количеств до 20-кратного избытка относительно пиридинового производного. Предпочтительно количество окислителя находится в интервале от 1,2-кратного до 10-кратного избытка, более предпочтительно от 1,5-кратного до 8-кратного избытка и наиболее предпочтительно от 2-кратного до 5-кратного избытка.

Предпочтительные системы растворителей для проведения окисления представляют собой растворители, которые инертны к окислителю. Особенно предпочтительны галогенированные растворители, такие как дихлорметан, хлороформ, хлорбензол и тетрахлорид углерода, ароматические растворители, такие как бензол и толуол, алканы, такие как циклогексан и гексан, и эфиры, такие как ТГФ, 1,4-диоксан и трет-бутилметилловый эфир.

Подходящие температуры реакции и времена реакции зависят от реакционной способности используемого окислителя. Предпочтительно температура реакции находится в диапазоне от 0°C до точки кипения используемой системы растворителей, более предпочтительно в диапазоне 20-100°C и наиболее предпочтительно в диапазоне 40-80°C. Предпочтительно время реакции находится в интервале от 30 минут до 24 часов, более предпочтительно в интервале от 1 часа до 18 часов и наиболее предпочтительно 2-6 часов.

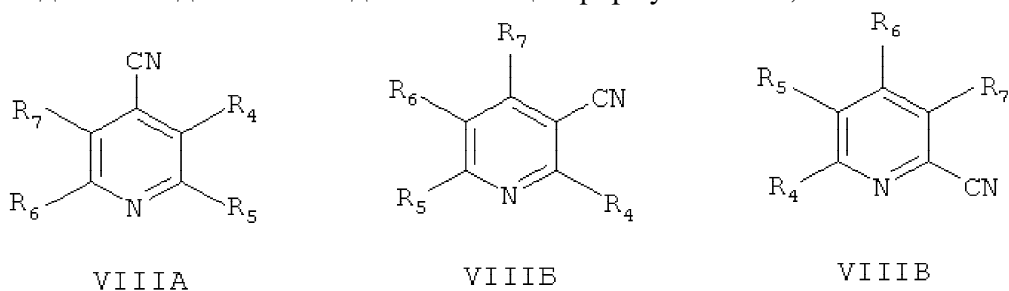
Окисление пиридиньного атома азота можно выполнить на любой стадии процесса получения соединений согласно общей формуле I. Предпочтительно окисление проводят до образования соединений формул IIА-IIВ или альтернативно после образования оксадиазольного кольца как в соединениях формул VIА-VIВ.

В другом аспекте изобретения соединения формулы IIА, IIБ или IIВ получают в ходе взаимодействия соединений общей формулы VIIА, VIIБ или VIIВ,



с гидроксиламином в присутствии хелатообразующего агента при подходящих условиях реакции.

В другом аспекте изобретения соединения формулы VA, VB или VC получают в ходе взаимодействия соединений общей формулы VIIIА, VIIIБ или VIIIВ,



с гидроксиламином в присутствии хелатообразующего агента при подходящих условиях реакции.

В настоящем изобретении подходящие реакционные условия вышеприведенных реакций включают условия, которые дают производное амидоксима с высоким выходом и чистотой. Предпочтительно выход требуемого производного амидоксима составляет по меньшей мере 70%, более предпочтительно 72-95%, даже более предпочтительно 75-90% и наиболее предпочтительно 78-85%. Предпочтительно чистота требуемого производного амидоксима составляет по меньшей мере 90%,

более предпочтительно по меньшей мере 95%, даже более предпочтительно по меньшей мере 96% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 97%. Исходя из предмета настоящего изобретения квалифицированный специалист может обычным путем установить наиболее подходящие реакционные условия, чтобы оптимизировать выход и чистоту амидоксима. Параметры, которые следует учитывать квалифицированному специалисту, включают, но не ограничиваются этим, количество гидроксилamina, выбор катализатора, природу заместителей R₄-R₇, систему растворителей, температуру реакции и время реакции, и растворимость реагентов.

Предпочтительное количество гидроксилamina находится в интервале эквимолярных количеств до 50-кратного избытка относительно пиридинового производного. Предпочтительно количество гидроксилamina находится в интервале от 1,2-кратного до 20-кратного избытка, более предпочтительно от 1,5-кратного до 10-кратного избытка и наиболее предпочтительно от 3-кратного до 5-кратного избытка.

Предпочтительные хелатообразующие агенты включают 8-гидроксихинолин, орто-фенантролин и их гидраты и производные. Предпочтительное количество хелатообразующего агента находится в интервале 0,1-10 молярных %, более предпочтительно 0,5-5 молярных %, более предпочтительно 0,75-3 молярных % и наиболее предпочтительно 1-1,5 молярных %.

Система растворителей особенно не ограничена и включает воду, спирты, такие как метанол, этанол или изопропанол, эфиры, такие как ТГФ или 1,4-диоксан, и диполярные апротонные растворители, такие как диметилсульфоксид и тому подобные или смеси этих растворителей.

Предпочтительно температура реакции находится в диапазоне от 0°C до точки кипения используемой системы растворителей, более предпочтительно в диапазоне 20-100°C и наиболее предпочтительно в диапазоне 40-80°C. Предпочтительно время реакции находится в интервале от 30 минут до 24 часов, более предпочтительно в интервале от 1 часа до 18 часов и наиболее предпочтительно 2-8 часов.

Для получения фармацевтических композиций общей формулы (I) инертные фармацевтически приемлемые носители смешивают с активными соединениями. Фармацевтически приемлемые носители могут быть либо твердыми, либо жидкими. Препараты твердой формы включают порошки, таблетки, диспергируемые гранулы и капсулы. Твердый носитель может представлять собой одно или более веществ, которые также могут действовать как разбавители, ароматизаторы, солюбилизаторы, смазывающие вещества, суспендирующие агенты, связывающие вещества или дезинтегрирующие агенты для таблеток; он также может представлять собой капсулирующий материал.

Предпочтительно фармацевтический препарат находится в стандартной лекарственной форме, например упакованный препарат, упаковка содержит отдельные количества препарата, такие как пакетированные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах.

Дозировки могут изменяться в зависимости от потребности пациента, тяжести заболевания и конкретного применяемого соединения. Для удобства общую ежедневную дозировку можно разделить и вводить частями в течение дня. Надлежащая дозировка в конкретной ситуации определяется квалификацией специалиста в медицинской области.

Материалы и способы

Анализ активности КОМТ мышей

Образцы печени мышей NMRI в возрасте 60 дней и весом 20-30 г (Harlan-Interfauna

Ibérica, Барселона, Испания), содержащихся по десять в клетке при регулируемых условиях окружающей среды (12-часовой цикл день/ночь и комнатная температура 24°C), использовали во всех экспериментах. Перфузированные солевым раствором ткани, полученные из анестезированных пентобарбитоном (60 мг/кг) мышей, использовали во всех экспериментах. Ткани немедленно удаляли и гомогенизировали в 5 мМ фосфатном буфере, pH 7,8, и хранили при -80°C.

Активность КОМТ оценивали по способности метилировать адреналин до метанефрина, как прежде описано (Vieira-Coelho M.A., Soares-da-Silva P., Brain Res, 1999, 821, 69-78). Аликвоты по 0,5 мл гомогенатов печени предварительно инкубировали в течение 20 минут с 0,4 мл фосфатного буфера (5 мМ); затем реакцию смесь инкубировали в течение 10 минут с адреналином (500 мкМ; 0,1 мл) в присутствии насыщенной концентрации S-аденозил-L-метионина, метильного донора (250 мкМ). Инкубационная среда также содержала паргиллин (100 мкМ), MgCl₂ (100 мкМ) и ЭГТА (1 мМ). Предварительную инкубацию и инкубацию проводили при 37°C в условиях защиты от света с непрерывным встряхиванием и без насыщения кислородом. В конце периода инкубации пробирки переносили в лед и реакцию останавливали, добавляя 200 мкл 2 М перхлорной кислоты. Затем образцы центрифугировали (200×g, 4 минуты, 4°C) и 500 мкл аликвот супернатанта, фильтрованного через фильтровальные трубки Spin-X с размером пор 0,22 мкм (Costar), использовали для анализа метанефрина с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектированием.

В экспериментах, предназначенных для оценки воздействий исследуемых соединений на КОМТ печени, исследуемые соединения (в 5% карбоксиметилцеллюлозе) по желудочному зонду вводили с вечера голодным мышам. Затем в определенные промежутки времени печень удаляли и использовали для определения активности КОМТ, как описано выше.

Анализ активности КОМТ крыс

Печень самцов крыс Уистара в возрасте 60 дней и весом 240-260 г (Harlan-Interfauna Ibérica, Барселона, Испания), содержащихся по две в клетке при регулируемых условиях окружающей среды (12-часовой цикл день / ночь и комнатная температура 24°C), использовали во всех экспериментах. После декапитации органы немедленно удаляли и гомогенизировали в 5 мМ фосфатном буфере с pH 7,8. Активность КОМТ оценивали по способности метилировать адреналин до метанефрина. Аликвоты по 0,5 мл гомогенатов печени предварительно инкубировали в течение 20 минут с 0,4 мл фосфатного буфера (5 мМ); затем реакцию смесь инкубировали в течение 5 минут с эпинефрином (1000 мкМ; 0,1 мл) в присутствии насыщенной концентрации S-аденозил-L-метионина (500 мкМ), метильного донора; инкубационная среда также содержала паргиллин (100 мкМ), MgCl₂ (100 мкМ) и ЭГТА (1 мМ). Предварительную инкубацию и инкубацию проводили при 37°C в условиях защиты от света с непрерывным встряхиванием и без насыщения кислородом.

В экспериментах, предназначенных для оценки биодоступности исследуемых соединений при пероральном введении, соединения по желудочному зонду вводили голодным с вечера крысам. Затем в определенные промежутки времени животных убивали декапитацией, печень удаляли и использовали для определения активности КОМТ, как описано выше. В конце периода инкубации (5 минут) пробирки переносили в лед и реакцию останавливали, добавляя 200 мкл 2 М перхлорной кислоты. Затем образцы центрифугировали (200×g, 4 минуты, 4°C) и 500 мкл аликвот супернатанта, фильтрованного через фильтровальные трубки Spin-X с размером

пор 0,22 мкм (Costar), использовали для анализа метанефрина. Анализ метанефрина проводили посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектированием. Нижние пределы детектирования метанефрина составляли от 350 до 500 фмоль (от 0,5 до 1,0 пмоль/мг белка/ч).

5 Уровни L-ДОПА и 3-О-метил-L-ДОПА в плазме

Голодным с вечера крысам вводили перорально толкапон, энтакапон и соединения общей формулы I (всех по 3 мг/кг) или наполнитель (0,5% карбоксиметилцеллюлозу, 4 мл/кг). Спустя 1, 6 или 23 часа крысам вводили перорально L-ДОПА (12 мг/кг) плюс бензеразид (3 мг/кг) или только наполнитель (0,5% карбоксиметилцеллюлозу, 4 мл/кг). 10 Через один час крысам делали анестезию с пентобарбитоном натрия (60 мг/кг, интраперитонеально), кровь отбирали из полой вены и весь головной мозг быстро удаляли. Пробы крови центрифугировали в течение 15 минут при 3000 g (4°C) и образцы плазмы хранили при -80°C до анализа L-ДОПА и 3-О-метил-L-ДОПА. Все 15 эксперименты с животными осуществляли согласно Европейской Директиве номер 86/609 и правилам «Руководства по уходу и использованию лабораторных животных» (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals), 7-е издание, 1996, Institute for Laboratory Animal Research (ILAR), Washington, DC.

20 Анализ L-ДОПА и производных катехола

L-ДОПА и 3-О-метил-L-ДОПА в пробах крови анализировали с помощью ВЭЖХ с электрохимическим детектированием, как описано прежде (Soares-da-Silva et al., Brain Res. 2000; 863: 293-297). Кратко аликвоты по 20 мкл вводили в хроматограф. Хроматографическая система состояла из насоса (Gilson 307) и 5 мкм колонки ODS2 из 25 нержавеющей стали (Biophase; Bioanalytical Systems, West Lafayette, IN) длиной 25 см и диаметром 4,6 мм; пробы вводили посредством автоматического дозатора образца (Gilson 231), подключенного к дилютору Gilson (Gilson 401). Подвижная фаза представляла собой дегазированный раствор лимонной кислоты 0,1 мМ; октилсульфата натрия 0,5 мМ; ацетата натрия 0,1 М; Na₂ЭДТА 0,17 мМ; 30 дибутиламина 1 мМ и метанола (10% об./об.), доведенный до pH 3,5 с 2М РСА (пирролидонкарбоновой кислотой) и подаваемый насосом со скоростью 1,0 мл мин⁻¹. Детектирование проводили электрохимически со стеклоуглеродным электродом, электродом сравнения Ag/AgCl и амперометрическим детектором (Gilson 142); ячейкой 35 детектора управляли при 0,75 В. Созданный ток обрабатывали, используя программное обеспечение для ВЭЖХ Gilson Unipoint.

Клеточная токсичность

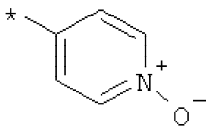
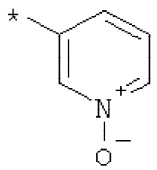
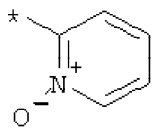
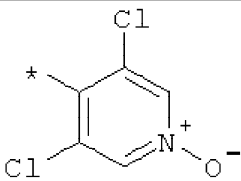
Способ, который выявляет клеточную токсичность исследуемого вещества, 40 происходит от описанного Pedrosa и Soares-da-Silva (Br.J.Pharmacol., 137, 1 1305-1313, 2002). Кратко, клетки нейробластомы мышей Neuro 2A высевали на 96-луночные планшеты в 200 мкл на лунку культуральной среды для присоединения клеток (СМА, кальциево-магниевый ацетат) во влажной атмосфере CO₂/воздух (5%/95%) при 37°C. Контроль за тест-системой до инкубации заключался в морфологическом контроле 45 (оптическая микроскопия) за культивируемыми клетками: присоединение, распространение и плотность. Через пять дней после посева (после 24 часов клетки становились слившимися) исследуемые соединения инкубировали в течение 24 часов с культивируемыми клетками. Культивирование без тестового образца или с этанолом 50 выполняли параллельно как отрицательный и положительный контроль. Все инкубации содержали одинаковый процент растворителя, необходимого для исследуемого соединения.

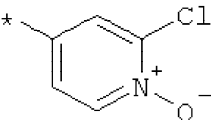
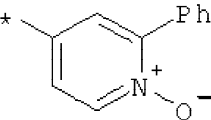
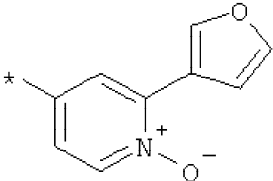
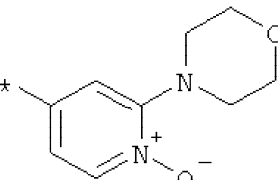
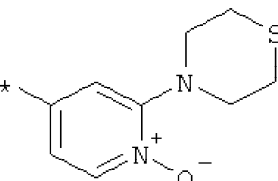
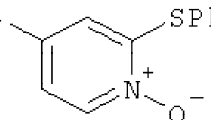
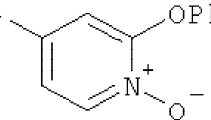
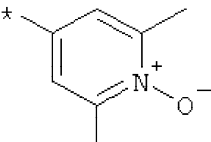
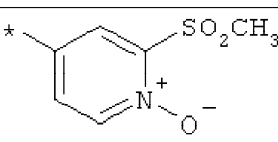
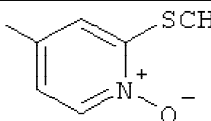
Жизнеспособность клеток измеряли, используя кальцеин-АМ (Molecular Probes,

Eugene, OR, США). Проникающий в мембрану кальцеин-АМ, нефлуоресцентный краситель, поглощали и превращали под действием внутриклеточных эстераз в непроникающий в мембрану кальцеин, который излучает зеленую флуоресценцию. После обработки с тестовым образцом или наполнителем в течение 24 часов клетки дважды промывали средой Хэнкса (состав среды, в мМ: NaCl 137; KCl 5; MgSO₄ 0,8; Na₂HPO₄ 0,33; KH₂PO₄ 0,44; CaCl₂ 0,25; MgCl₂ 1,0; Tris HCl 0,15 и бутират натрия 1,0, pH=7,4) и помещали с 2 мкМ кальцеином-АМ в среду Хэнкса при комнатной температуре на 30 минут. Флуоресценцию измеряли на длинах волн возбуждения 485 нм и эмиссии 530 нм на аппарате для прочтения планшетов. Чтобы определить минимальное окрашивание для кальцеина-АМ (кальцеин_{мин}), восемь лунок обрабатывали с этанолом в течение 30 минут перед добавлением кальцеина-АМ. Процент жизнеспособности затем рассчитывали как $[(\text{кальцеин}_{\text{проба}} - \text{кальцеин}_{\text{мин}})] / [(\text{кальцеин}_{\text{контроль}} - \text{кальцеин}_{\text{мин}})] \times 100$.

Результаты

Таблица 1 показывает воздействия стандартных ингибиторов КОМТ, толкапона и энтакапона, и соединений общей формулы I на активность КОМТ печени мышей через 3 часа после их перорального введения (3 мг/кг). Также в таблице 1 показана жизнеспособность клеток через 24 часа после воздействия толкапона, энтакапона и соединений общей формулы I (все по 30 мкМ) на клетки Neuro 2A.

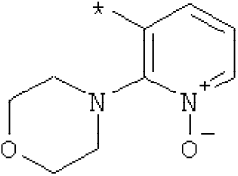
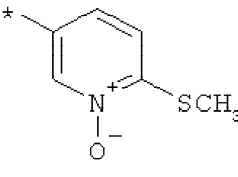
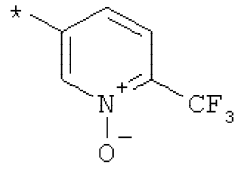
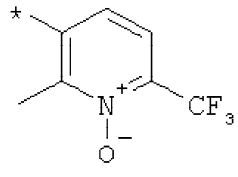
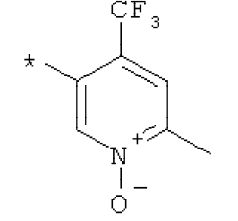
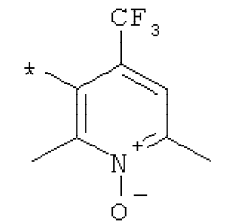
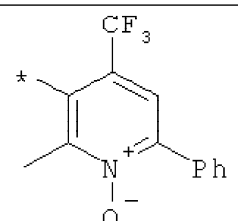
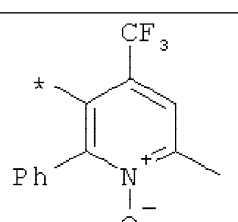
№	(X)n, (Y)n	R ₃	активность КОМТ (% контроля)	% жизнеспособных клеток
Толкапон			13,9	27,2
Энтакапон			79,8	81,4
1	n=m=0	-CH ₃	59,9	55,1
2	n=m=0	-CH ₃	78,8	92,5
3	n=m=0	-CH ₃	63,6	100,5
4	n=m=0		42,1	98,3
5	n=m=0		58,4	93,8
6	n=m=0		101,0	107,1
7	n=m=0		14,2	56,9

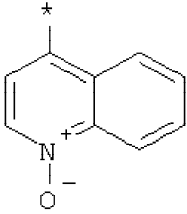
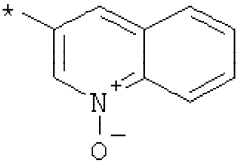
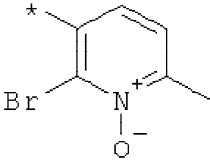
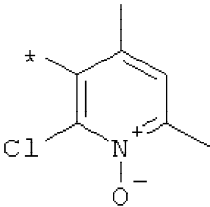
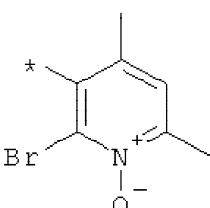
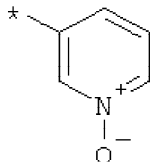
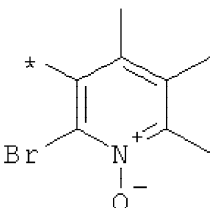
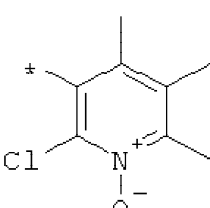
8	n=m=0		55,4	106,7
9	n=m=0		80,6	79,7
10	n=m=0		95,2	69,3
11	n=m=0		63,9	105,7
12	n=m=0		92,9	91,7
13	n=m=0		102,3	
14	n=m=0		76,8	83,5
15	n=m=0		79,2	97,1
16	n=m=0		85,9	64,6
17	n=m=0		89,9	96,0

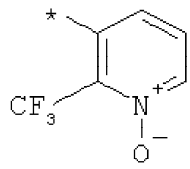
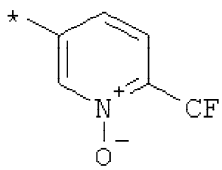
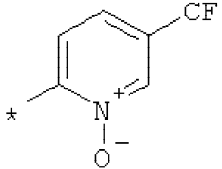
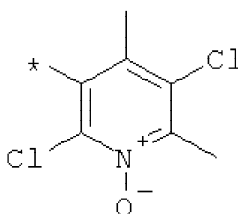
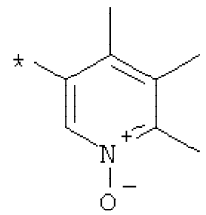
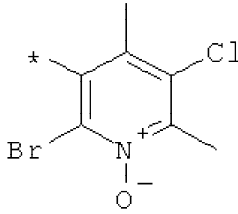
50

5	18	n=m=0		21,2	93,4
10	19	n=m=0		45,2	100,1
15	20	n=m=0		56,6	
20	21	n=m=0		95,6	
25	22	n=m=0		111,6	
30	23	n=m=0		43	41,1
35	24	n=m=0		71,8	93,7
40	25	n=m=0		23,1	100,2

50

5	26	n=m=0		35,5	110,9
10	27	n=m=0		47,5	95,7
15	28	n=m=0		11,3	87,0
20	29	n=m=0		10,9	62,2
25	30	n=m=0		8,8	81,8
30	31	n=m=0		0,8	37,2
35	32	n=m=0		9,7	26,6
40	33	n=m=0		39,8	45,0
45					
50					

5	34	n=m=0		88,6	89,0
10	35	n=m=0		81,2	88,0
15	36	n=m=0		22,9	76,3
20	37	n=m=0		42,5	92,3
25	38	n=m=0		16,3	86,0
30	39	X=CH ₂ , n=1, m=0		53,8	94,9
35	40	n=m=0		55,2	69,1
40	41	n=m=0		14	95,1

5	42	$n=m=0$		9,4	96,4
10	43	$X=CH_2,$ $n=1, m=0$		27,2	101,5
15	44	$X=CH_2,$ $n=1,$ $Y=0,$ $m=1$		24,5	
20	45	$n=m=0$		30,4	86,6
25	46	$n=m=0$		43,1	53,0
30	47	$n=m=0$		25,2	81,2
35	Примечание: * показывает место присоединения заместителя N-оксид пиридина к молекуле				

40

Также было обнаружено, что соединения общей формулы I являются эффективными ингибиторами КОМТ печени крыс, наибольший ингибирующий эффект достигается в пределах 1-3 часов после их перорального введения (Таблица 2). Максимальный ингибирующий эффект энтакапона (Энт) и толкапона (Толк) наблюдался в пределах 1 часа после введения (Таблица 2). Через девять часов после введения энтакапон не оказывает ингибирующих КОМТ эффектов и толкапон проявляет минимальные ингибирующие эффекты (~16% ингибирования), тогда как соединения общей формулы I продолжают ингибировать активность КОМТ на 22%-90% контрольных уровней (Таблица 2).

50

Таблица 2. Активность КОМТ печени крыс (% контроля) после введения 3 мг/кг (перорально) перечисленных соединений

Соединение	Время (ч)			
	1	3	6	9
Энтакапон	32,0	74,5	95,2	100,0
Толкапон	18,3	28,6	56,8	83,9
18	5,2	19,9	43,0	57,4
29	1,2	18,5	39,7	56,4
30	6,3	34,8	41,2	54,5
41	21,2	9,3	18,8	39,7
42	3,6	6,1	12,3	30,9
43	16,1	30,6	64,3	77,9
45	1,1	1,2	3,8	8,9
47	10,6	4,0	3,8	8,2

Таблица 3 показывает выраженные в процентах изменения уровней L-ДОПА и 3-О-метил-L-ДОПА (3-ОМД) в плазме крыс, обработанных с L-ДОПА плюс бензеразид, через 2 часа после введения энтакапона, толкапона и соединений общей формулы I (3 мг/кг). L-ДОПА плюс бензеразид вводили за час до сбора проб плазмы. Данный момент времени был выбран, так как он представляет собой $t_{макс}$ для L-ДОПА. Как можно заметить, соединения общей формулы I вызывали значительные увеличения L-ДОПА в плазме, сопровождаемые заметным уменьшением 3-О-метил-L-ДОПА в плазме.

Соединение	L-ДОПА % увеличения	3-ОМД % уменьшения	L-ДОПА/3-ОМД
Энтакапон	68,5	-55,6	3,8
Толкапон	202,4	-89,0	27,6
18	61,4	-63,9	4,5
29	105,1	-80,7	10,6
30	103,5	-75,0	8,1
41	95,2	-72,3	7,1
42	30,7	-43,4	2,3
43	74,9	-48,3	3,4
45	100,8	-54,3	4,4
47	102,9	-58,5	4,9

Вывод

Соединения общей формулы I представляют собой очень эффективные ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) со значительно сниженной токсичностью. Соединения общей формулы I обладают потенциально ценными фармацевтическими свойствами при лечении некоторых расстройств центральной и периферической нервной системы, когда ингибирование О-метилирования катехоламинов может приносить терапевтическую пользу, таких как аффективные расстройства, болезнь

Паркинсона и паркинсонические расстройства, синдром усталых ног, желудочно-кишечные заболевания, состояния образования отеков и гипертензия. Возможность применять эффективный ингибитор длительного действия с улучшенным профилем безопасности открывает новые перспективы в лечении болезни Паркинсона и паркинсонических расстройств, желудочно-кишечных заболеваний, состояний образования отеков и гипертензии, улучшая безопасность нитрокатехоловых ингибиторов КОМТ и в то же время улучшая или поддерживая длительность и селективность ингибирования КОМТ. Это особенно важно, имея в виду лечение пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, которые принимают L-ДОПА плюс ингибитор периферической ААДС, вследствие того факта, что это является длительным лечением.

Раскрытое здесь изобретение иллюстрировано следующими примерами получения, которые, как следует считать, не ограничивают объем сущности изобретения. Альтернативные способы и аналогичные структуры могут быть очевидны квалифицированному специалисту в данной области.

Пример 1

3-Нитро-5-[3-(1-окси-пиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-диол (соединение 4, Таблица 1)

а) К перемешиваемому раствору 3,4-добензилокси-5-нитробензойной кислоты (0,5 г, 1,32 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) при комнатной температуре добавляли 1,1-карбонилдиимидазол (0,246 г, 1,52 ммоль) за один раз. После перемешивания в течение одного часа за один раз добавляли N'-гидроксипиридин-4-карбоксимид (0,208 г, 1,52 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь перемешивали при 110°C в течение трех часов и потом охлаждали до комнатной температуры. Смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали 20% изопропанолом/дихлорметаном. Органические экстракты промывали водой и солевым раствором, затем высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и выпаривали до образования твердого остатка, который перекристаллизовывали из этанола. 4-[5-(3,4-Бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин получали в виде бежевого твердого вещества (0,395 г, 62%).

б) Перемешиваемый раствор вышеприведенного пиридинового соединения (0,331 г, 0,689 ммоль) в дихлорметане (15 мл) охлаждали на бане с ледяной водой и частями добавляли мета-хлорпероксибензойную кислоту (0,179 г, 1,03 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали на холоде в течение тридцати минут и затем при комнатной температуре в течение тридцати минут, после чего опять охлаждали на бане с ледяной водой. Добавляли еще мета-хлорпероксибензойную кислоту (0,17 г, 1,03 ммоль) и затем смесь перемешивали при комнатной температуре полтора часа. Воду (20 мл) добавляли и органическую фазу отделяли и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и солевым раствором, затем высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и выпаривали до получения желтого масла. Добавление диэтилового эфира приводило к образованию осадка, который отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси дихлорметана/изопропанола. 1-Оксид 4-[5-(3,4-бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридина получали в виде белых кристаллов (0,239 г, 70%).

в) Раствор вышеприведенного добензилового эфира (0,232 г, 0,468 ммоль) в дихлорметане (5 мл) охлаждали до -78°C, перемешивая в атмосфере аргона и обрабатывали трибромидом бора (0,586 г, 2,34 ммоль) по каплям. Полученную в результате темно-лиловую суспензию затем перемешивали при комнатной

температуре в течение одного часа перед повторным охлаждением до -78°C .

Смесь гасили, осторожно добавляя метанол. После перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа летучие компоненты выпаривали и остаток обрабатывали этанолом/толуолом и вторично выпаривали. Желтый остаток
 5 растирали с кипящим этанолом и фильтровали еще теплым, получая указанный в заголовке продукт в виде желтого твердого вещества (0,102 г, 69%), т.пл. $280-282^{\circ}\text{C}$.

Пример 2

3-Нитро-5-[3-(1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-диол
 10 (соединение 5, Таблица 1)

а) К перемешиваемому раствору 3,4-диметокси-5-нитробензойной кислоты (0,232 г, 1,022 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) при комнатной температуре добавляли 1,1-карбонилдимидазол (0,174 г, 1,073 ммоль) за один раз. Полученную в результате смесь перемешивали в течение девяноста минут, после чего 1-оксид N'-
 15 гидроксипиридин-3-карбоксимидамида (0,156 г, 1,022 ммоль) добавляли за один раз. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов, затем при 75°C всю ночь. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в воду (100 мл) и осадок отфильтровывали, промывали водой, затем
 20 высушивали на воздухе и перекристаллизовывали из диэтилового эфира. 1-Оксид 3-[5-(3,4-диметокси-5-нитро-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридина получали в виде белого твердого вещества (0,162 г, 46%).

б) К перемешиваемому раствору вышеприведенного диметилового эфира (0,153 г, 0,445 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли
 25 трибромид бора по каплям (0,445 г, 1,779 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение девяноста минут перед осторожным выливанием в воду (100 мл). После перемешивания в течение двадцати минут смесь экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой
 30 и соевым раствором, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали. 2-Метокси-3-нитро-5-[3-(1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-фенол получали в виде желтого твердого вещества (0,12 г, 82%).

в) Перемешиваемую суспензию вышеприведенного метилового эфира (0,108 г, 0,327 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона
 35 обрабатывали хлоридом алюминия (0,087 г, 0,654 ммоль), потом пиридином (0,207 г, 2,62 ммоль) по каплям. Затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение семи часов, после чего добавляли еще хлорид алюминия (0,087 г, 0,654 ммоль) и пиридин (0,207 г, 2,62 ммоль) и смесь перемешивали при нагревании с обратным
 40 холодильником в течение дополнительных семи часов. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в холодную 1 н соляную кислоту (30 мл). Полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали при 50°C под вакуумом. Требуемый продукт получали в виде оранжевого твердого вещества (0,075 г, 72%), т.пл. $278-280^{\circ}\text{C}$.

Пример 3

3-Нитро-5-[3-(1-окси-пиридин-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-диол
 45 (соединение 6, Таблица 1)

а) К перемешиваемому раствору 3,4-диметокси-5-нитробензойной кислоты (1,0 г, 4,40 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) при комнатной температуре добавляли 1,1-карбонилдимидазол (0,821 г, 5,06 ммоль) за один раз. Полученную в результате желтую смесь перемешивания в течение девяноста минут, после чего 1-оксид N'-
 50 гидроксипиридин-2-карбоксимидамида (0,775 г, 5,06 ммоль) добавляли за один раз.

Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и затем выливали в воду (100 мл). Полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой и затем переносили в дихлорметан (30 мл). Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и
5 выпаривали до белого твердого вещества (1,37 г, 86%).

б) К перемешиваемой суспензии полученного выше твердого вещества (1,365 г, 3,77 ммоль) в тетрагидрофуране (14 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли 1 н раствор фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (3,8 мл, 3,8
10 ммоль). Полученный в результате прозрачный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение семи часов, за это время образовывался новый осадок. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали несколькими частями холодного тетрагидрофурана. 1-Оксид 2-[5-[3,4-диметокси-5-нитро-фенил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридина получали в виде белого твердого вещества (0,97 г, 75%).

в) К перемешиваемой суспензии полученного выше диметилового эфира (0,961 г, 2,79 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли трибромид бора (3,5 г, 13,97 ммоль) по каплям. Полученную в результате лиловую суспензию затем перемешивали при комнатной температуре в течение семи часов,
20 прежде чем охладить на бане с ледяной водой. Смесь осторожно гасили, добавляя метанол. Полученную в результате желтую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, после чего осадок отфильтровывали и промывали метанолом. Твердое вещество растирали с кипящим этанолом и фильтровали еще теплым. После сушки требуемое соединение получали в виде оранжевого твердого
25 вещества (0,712 г, 81%), т.пл. 168°C .

Пример 4

5-(5-Метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-3-нитро-бензол-1,2-диол (соединение 2, Таблица 1)

а) К перемешиваемому раствору 3,4-бис-бензилокси-N'-гидрокси-5-нитро-бензамидина (1,0 г, 2,54 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) при комнатной температуре добавляли 1,1-карбонилдимидазол (0,494 г, 3,048 ммоль) за один раз и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение девяноста минут. После этого уксусную кислоту (0,184 г, 3,067 ммоль) добавляли по каплям и смесь
35 перемешивали в течение двух часов при комнатной температуре, затем при 155°C в течение трех часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду (100 мл). Солевой раствор (10 мл) добавляли и полученный в результате осадок удаляли в ходе фильтрования, промывали водой и высушивали на воздухе. Затем твердое вещество растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли
40 активированный уголь на кончике шпателя. После перемешивания в течение двадцати минут суспензию фильтровали через целит и фильтрат выпаривали, получая желтое масло, которое затвердевало на подложке. После перекристаллизации из дихлорметана/петролейного эфира 3-(3,4-бис-бензилокси-5-нитрофенил)-5-метил-[1,2,4]
45 оксадиазол получали в виде бледно-желтого твердого вещества (0,537 г, 51%).

б) К перемешиваемому раствору полученного выше твердого вещества (0,128 г, 0,307 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли трибромид бора (0,318 г, 1,269 ммоль) по каплям. Полученную в результате лиловую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, затем
50 опять охлаждали до -78°C . Смесь гасили, осторожно добавляя метанол, и после перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа растворители выпаривали. Желтый остаток растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали и

высушивали. Требуемое соединение получали в виде желтого твердого вещества (0,070 г, 96%), т.пл. 169,8-172°C.

Пример 5

5-(-5-Метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-3-нитро-бензол-1,2-диол (соединение 3, Таблица 1)

а) К перемешиваемому раствору 3,4-диметокси-5-нитробензойной кислоты (0,438 г, 1,93 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при комнатной температуре добавляли 1,1-карбонилдимидазол (0,343 г, 2,12 ммоль) за один раз и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, затем при 70°C в течение двух часов, после чего добавляли гидразид уксусной кислоты (0,157 г, 2,12 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение тридцати минут, затем при 70°C в течение двух часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в ледяную воду (100 мл), осадок отфильтровывали и промывали водой. N'-ацетил-гидразид 3,4-диметокси-5-нитро-бензойной кислоты получали в виде белого твердого вещества (0,296 г, 54%).

б) Суспензию полученного выше твердого вещества (0,288 г, 1,017 ммоль) в оксихлориде фосфора (7 мл) перемешивали при 120°C в течение двух часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Потом раствор выливали в ледяную воду (200 мл), вызывая образование белого осадка. Экстрагировали дихлорметаном и органические экстракты промывали водой и солевым раствором, затем высушивали, фильтровали и выпаривали, получая белое твердое вещество. Перекристаллизация из дихлорметана/петролейного эфира давала 2-(3,4-диметокси-5-нитро-фенил)-5-метил-[1,3,4]оксадиазол в виде белых кристаллов (0,151 г, 56%).

в) К перемешиваемому раствору полученного выше твердого вещества (0,145 г, 0,547 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли трибромид бора (0,685 г, 2,74 ммоль) по каплям. Полученную в результате лиловую суспензию перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем опять охлаждали до -78°C. Реакцию гасили, добавляя метанол, и после перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа летучие компоненты выпаривали. Толуол (20 мл) добавляли к остатку и вторично выпаривали. Остаток растирали с кипящим этанолом и фильтровали еще теплым, получая требуемый продукт в виде оранжевого твердого вещества (0,107 г, 82%), т.пл. 245-246°C.

Пример 6

5-[3-(3,5-Дихлор-1-окси-пиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол (соединение 7, Таблица 1)

а) К перемешиваемому раствору 3,4-дибензилокси-5-нитробензойной кислоты (0,50 г, 1,32 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) при комнатной температуре добавляли 1,1-карбонилдимидазол (0,246 г, 1,52 ммоль) за один раз и смесь перемешивали в течение девяноста минут, после чего 3,5-дихлор-N'-гидрокси-1-оксиизоникотинамидин (0,337 г, 1,52 ммоль) добавляли за один раз. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и затем выливали в ледяную воду (100 мл). Солевой раствор (10 мл) добавляли и осадок отфильтровывали, промывали водой и растворяли в 30% изопропанол/дихлорметане. Затем дихлорметан отгоняли и полученную в результате изопропанольную суспензию оставляли при 0°C на один час. Твердое вещество затем отфильтровывали, промывали холодным изопропанолом и высушивали, получая белое твердое вещество (0,756 г, 98%).

б) Часть данного твердого вещества (0,664 г, 1,14 ммоль) и 1,1-карбонилдимидазол (0,185 г, 1,14 ммоль) растворяли в диметилформамиде (10 мл) и

перемешивали при 100°C в течение девяти часов, затем при комнатной температуре всю ночь. Полученную в результате смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и затем подкисляли до pH 1-2, по каплям добавляя 2 н соляную кислоту. Желтый осадок, который образовывался, отфильтровывали, промывали водой и растворяли в 10% изопропанол/дихлорметане (50 мл). Органическую фазу высушивали, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя смесь растворителей этилацетат/петролейный эфир (1:1). Однородные фракции объединяли и выпаривали и остаток перекристаллизовывали из дихлорметана/изопропанола, получая 2-бензилокси-4-[3-(3,5-дихлор-1-окси-пиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-6-нитро-фенол в виде желтого твердого вещества (0,263 г, 49%).

в) К перемешиваемой суспензии полученного выше твердого вещества (0,24 г, 0,505 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли трибромид бора (0,371 г, 1,5 ммоль) по каплям. Полученную в результате лиловую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, затем опять охлаждали до -78°C и гасили, добавляя метанол. После перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа растворители удаляли выпариванием. Полученную в результате желтую пену перекристаллизовывали из дихлорметана/изопропанола, получая требуемый продукт в виде желтого твердого вещества (0,153 г, 79%), т.пл. 252-253°C.

Пример 7

5-[3-(2-Хлор-1-окси-пиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол (соединение 8, Таблица 1)

а) К перемешиваемому раствору 3,4-дибензилокси-5-нитробензойной кислоты (0,50 г, 1,32 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) при комнатной температуре добавляли 1,1-карбонилдимидазол (0,246 г, 1,52 ммоль) за один раз и смесь перемешивали в течение одного часа, после чего 2-хлор-N'-гидрокси-1-окси-изоникотинамидин (0,284 г, 1,52 ммоль) добавляли за один раз. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение тридцати минут, затем при 140°C в течение четырех часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в воду (100 мл) и подкисляли до pH 1-2, по каплям добавляя 2 н соляную кислоту. Смесь экстрагировали этилацетатом и органические экстракты промывали водой и соевым раствором, затем высушивали, фильтровали и выпаривали до оранжевого твердого вещества, которое перекристаллизовывали из дихлорметана/изопропанола, получая 1-оксид 4-[5-(3,4-бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-хлор-пиридина в виде бледно-оранжевых кристаллов (0,265 г, 38%).

б) К перемешиваемому раствору полученного выше твердого вещества (0,25 г, 0,471 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли трибромид бора (0,59 г, 2,36 ммоль) по каплям. Полученную в результате темно-лиловую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, затем опять охлаждали до -78°C. Реакцию гасили, добавляя метанол, и после перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа растворители удаляли выпариванием. Этанол (5 мл) и толуол (20 мл) добавляли к остатку и вторично выпаривали. Остаток растирали с кипящим этанолом и фильтровали еще теплым, получая требуемый продукт в виде желтых кристаллов (0,12 г, 72%), которые разлагались выше 300°C.

Пример 8

1-Оксид 2,5-дихлор-3-(5-(3,4-дигидрокси-2-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4,6-диметилпиридина

а) К перемешиваемой суспензии 3-гидрокси-4-метокси-2-нитробензойной кислоты (0,900 г, 4,22 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (10,35 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям 1,1-карбонилдимидазол (1,540 г, 9,506 ммоль) в 7,65 мл N,N-диметилацетамида. После перемешивания в течение трех часов (Z)-2,5-дихлор-N'-гидрокси-4,6-диметилникотинимидаид (1,19 г, 5,107 ммоль) добавляли в 2,7 мл N,N-диметилацетамида за один раз. Полученную в результате смесь перемешивали в течение одного часа и сорока пяти минут, затем нагревали при 135°C в течение одного часа. Реакционную смесь выливали в смесь льда с 2 н HCl. Осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали под вакуумом, получая желтое твердое вещество. Перекристаллизация из дихлорметана/изопропанола давала 3-(3-(2,5-дихлор-4,6-диметилпиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6-метокси-2-нитрофенол в виде желтого твердого вещества (0,317 г, 18%).

б) К перемешиваемой суспензии полученного выше твердого вещества (0,315 г, 0,766 ммоль) в дихлорметане (4,3 мл) при комнатной температуре добавляли комплекс присоединения мочевины и пероксида водорода (0,231 г, 2,451 ммоль). Полученную в результате суспензию охлаждали до 0°C и трифторукусный ангидрид (0,483 г, 2,30 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двадцати четырех часов, затем добавляли воду и перемешивали в течение одного часа. Осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Неочищенный продукт хроматографировали в смеси дихлорметана/метанола (99:1). Выпаривание чистых фракций давало 1-оксид 2,5-дихлор-3-(5-(3-гидрокси-4-метокси-2-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4,6-диметилпиридина в виде желтых кристаллов (0,195 г, 59%).

в) К перемешиваемой суспензии полученного выше твердого вещества (0,143 г, 0,335 ммоль) в N-метилпирролидоне (2,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли хлорид алюминия (0,056 г, 0,42 ммоль) за один раз, после чего добавляли пиридин (0,106 г, 1,34 ммоль). Полученный в результате раствор нагревали при 60°C в течение двадцати пяти минут, затем опять охлаждали до комнатной температуры и выливали в смесь льда с 2 н HCl. После перемешивания при комнатной температуре в течение сорока пяти минут осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали под вакуумом. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из смеси дихлорметана/изопропанола. После сушки требуемое соединение получали в виде желтых кристаллов (0,101 г, 73%), т.пл. 230°C (разл.).

Пример 9-17

Применяя вышеописанный способ и родственные процедуры, известные квалифицированному специалисту в данной области, и используя соответствующие N-гидрокси-1-окси-изоникотинамидины, получали следующие соединения:

3-нитро-5-[3-(1-окси-2-фенил-пиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-диол, т.пл. 264-264,8°C (соединение 9, Таблица 1);

5-[3-(2-фуран-3-ил-1-окси-пиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, т.пл. 304-305°C (соединение 10, Таблица 1);

5-[3-(2-морфолин-4-ил-1-окси-пиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, т.пл. 277-280°C (соединение 11, Таблица 1);

3-нитро-5-[3-(1-окси-2-тиоморфолин-4-ил-пиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-диол, т.пл. 260-262°C (соединение 12, Таблица 1);

3-нитро-5-[3-(1-окси-2-фенилсульфанил-пиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-диол, т.пл. 299-301°C (соединение 13, Таблица 1);

3-нитро-5-[3-(1-окси-2-фенокси-пиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-

диол, т.пл. 245-246°C (соединение 14, Таблица 1);

5-[3-(2,6-диметил-1-окси-пиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, т.пл. 280-282°C (соединение 15, Таблица 1);

5-[3-(2-метансульфонил-1-окси-пиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, т.пл. 282-285°C (соединение 16, Таблица 1);

5-[3-(2-метилсульфанил-1-окси-пиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, т.пл. 239-240°C (соединение 17, Таблица 1).

Пример 18

3-Нитро-5-[3-(1-окси-4-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-диол (соединение 18, Таблица 1)

а) К перемешиваемому раствору 3,4-дибензилокси-5-нитробензойной кислоты (0,291 г, 0,769 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) при комнатной температуре добавляли 1,1-карбонилдиимидазол (0,131 г, 0,808 ммоль) за один раз. После перемешивания в течение девяти минут N'-гидрокси-1-окси-4-трифторметил-никотинамидин (0,17 г, 0,769 ммоль) добавляли за один раз. Полученную в результате смесь перемешивали в течение двух часов и затем выливали в ледяную воду (100 мл). Осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе, получая белое твердое вещество (0,192 г, 43%).

б) К перемешиваемому раствору полученного выше твердого вещества (0,192 г, 0,33 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли по каплям 1 н раствор фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (1,2 мл, 1,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре всю ночь смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и выпаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя смесь растворителей дихлорметан/метанол (99:1) в качестве элюента. Однородные фракции объединяли и выпаривали и остаток затем перекристаллизовывали из дихлорметана/изопропанола. 1-Оксид 3-[5-(3,4-бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-4-трифторметил-пиридина получали в виде белого твердого вещества (0,092 г, 49%).

в) К перемешиваемому раствору полученного выше твердого вещества (0,09 г, 0,16 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли трибромид бора (0,16 г, 0,64 ммоль) по каплям. Полученную в результате лиловую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, затем опять охлаждали до -78°C и осторожно гасили, добавляя метанол. После перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали при 50°C под вакуумом, получая требуемое соединение в виде желтых кристаллов (0,048 г, 79%), т.пл. 239-240°C.

Пример 19-35

Применяя вышеописанный способ и родственные процедуры, известные квалифицированному специалисту в данной области, и используя соответствующие N'-гидрокси-1-окси-изоникотинамидины, получали следующие соединения:

5-[3-(5-бром-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, т.пл. 258-260°C (соединение 19, Таблица 1);

5-[3-(6-метил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, т.пл. 325-326°C (соединение 20, Таблица 1);

5-[3-(4-метил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, т.пл. 297°C (соединение 21, Таблица 1);

3-нитро-5-[3-(1-окси-5-фенил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-диол, т.пл. 288-289°C (соединение 22, Таблица 1);

5-[3-(6-хлор-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, т.пл. 268-270°C (соединение 23, Таблица 1);

5-[3-(2-хлор-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, т.пл. 265-267°C (соединение 24, Таблица 1);

5-[3-(2-хлор-6-метил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, т.пл. 218-220°C (соединение 25, Таблица 1);

5-[3-(2-морфолин-4-ил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, т.пл. 175-177°C (соединение 26, Таблица 1);

5-[3-(6-метилсульфанил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, т.пл. 264-266°C (соединение 27, Таблица 1);

3-нитро-5-[3-(1-окси-6-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-диол, т.пл. 269,5-271,3°C (соединение 28, Таблица 1);

5-[3-(2-метил-1-окси-6-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, т.пл. 240-242°C (соединение 29, Таблица 1);

5-[3-(6-метил-1-окси-4-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, т.пл. 250-252,5°C (соединение 30, Таблица 1);

5-[3-(2,6-диметил-1-окси-4-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, т.пл. 252-253°C (соединение 31, Таблица 1);

5-[3-(2-метил-1-окси-6-фенил-4-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, т.пл. 256-256,5°C (соединение 32, Таблица 1);

5-[3-(6-метил-1-окси-2-фенил-4-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, т.пл. 237-239°C (соединение 33, Таблица 1);

3-нитро-5-[3-(1-окси-хинолин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-диол, т.пл. 306-307°C (соединение 34, Таблица 1);

3-нитро-5-[3-(1-окси-хинолин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-диол, т.пл. 276-277°C (соединение 35, Таблица 1);

3-нитро-5-[3-(1-окси-2-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-диол, т.пл. 253-254°C (соединение 42, Таблица 1).

Пример 36

5-[3-(2-Бром-6-метил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол (соединение 36, Таблица 1)

а) К перемешиваемому раствору 3,4-дибензилокси-5-нитробензойной кислоты (1,355 г, 3,576 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) при комнатной температуре добавляли 1,1-карбонилдиимидазол (0,667 г, 4,113 ммоль) за один раз. После перемешивания в течение девяноста минут 2-бром-N¹-гидрокси-6-метилникотинамидин (0,946 г, 4,113 ммоль) добавляли и смесь перемешивали всю ночь, после чего выливали в воду (100 мл). Добавляли солевой раствор (10 мл) и осадок отфильтровывали, промывали водой и растворяли в дихлорметане (50 мл). Органический слой промывали водой и солевым раствором, затем высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и выпаривали до образования белой пены (1,91 г, 90%).

б) К раствору полученного выше твердого вещества (1,91 г, 3,23 ммоль) в диметилформамиде (30 мл) добавляли 1,1-карбонилдиимидазол (0,576 г, 3,55 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 120°C в течение трех часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Выливали в ледяную воду (150 мл) и подкисляли до pH 1-2, по каплям добавляя 2 н соляную кислоту. Смесь экстрагировали дихлорметаном и органические экстракты промывали водой и

солевым раствором, затем высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали до оранжевого твердого вещества. Перекристаллизация из дихлорметана/этанола давала 3-[5-(3,4-бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-бром-6-

5 в) К перемешиваемому раствору полученного выше твердого вещества (0,609 г, 1,063 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при комнатной температуре добавляли комплекс присоединения мочевины и пероксида водорода (0,525 г, 5,579 ммоль). Полученную в результате суспензию охлаждали до 0°C и трифторуксусный ангидрид (1,12 г, 5,314 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение пяти часов, затем нерастворимый продукт отфильтровывали и промывали 10 небольшим объемом дихлорметана. Объединенный фильтрат перемешивали с 10% водным раствором метабисульфита натрия (10 мл) в течение пятнадцати минут до разрушения избытка пероксидов, затем фазы разделяли. Органическую фазу 15 промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, снова водой и солевым раствором, затем высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали до образования белого твердого вещества. Перекристаллизация дважды из дихлорметана/этанола давала 1-оксид 3-[5-(3,4-бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-[1,2,4] оксадиазол-3-ил]-2-бром-6-метил-пиридина в виде белых кристаллов (0,344 г, 55%).

г) К перемешиваемому раствору полученного выше твердого вещества (0,337 г, 0,572 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли трибромид бора (0,717 г, 2,86 ммоль) по каплям. Полученную в результате лиловую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, затем 25 опять охлаждали до -78°C и гасили, добавляя метанол. После перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа растворители выпаривали. Этанол (5 мл) и толуол (20 мл) добавляли к остатку и вторично выпаривали. Остаток перемешивали в кипящем этаноле и фильтровали еще теплым. После сушки требуемое 30 соединение получали в виде оранжевых кристаллов (0,187 г, 80%), т.пл. $246-247^\circ\text{C}$.

Пример 37-41

Применяя вышеописанный способ и родственные процедуры, известные квалифицированному специалисту в данной области, и используя соответствующие N'-гидрокси-никотинамидины, получали следующие соединения:

35 5-[3-(2-хлор-4,6-диметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, т.пл. $234-235^\circ\text{C}$ (соединение 37, Таблица 1);

5-[3-(2-бром-4,6-диметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, т.пл. $205-207^\circ\text{C}$ (соединение 38, Таблица 1);

40 3-нитро-5-[3-(1'-окси-пиридин-3-илметил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензолдиол, т.пл. 232°C (соединение 39, Таблица 1);

3-нитро-5-[3-(1'-окси-6-трифторметил-пиридин-3-илметил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-диол, т.пл. $195,2^\circ\text{C}$ (соединение 43, Таблица 1);

45 3-нитро-5-[3-(1'-окси-5-трифторметил-пиридин-2-илоксиметил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-диол, т.пл. 222°C (соединение 44, Таблица 1).

Пример 42

5-[3-(2-Бром-4,5,6-триметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диол (соединение 40, Таблица 1)

50 а) К перемешиваемому раствору 3,4-дихлорбензойной кислоты (0,945 г, 2,49 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) при комнатной температуре добавляли 1,1-карбонилдимидазол (0,465 г, 2,87 ммоль) за один раз и полученную в результате смесь перемешивали в течение двух часов, после чего 2-бром-N'-гидрокси-4,5,6-

триметил-никотинамидин (0,74 г, 2,87 ммоль) добавляли за один раз. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и затем выливали в воду (150 мл). Добавляли солевой раствор (10 мл) и полученный в результате осадок отфильтровывали и промывали водой. Твердое вещество затем
5 растворяли в дихлорметане (50 мл) и органическую фазу промывали водой и солевым раствором, затем высушивали, фильтровали и выпаривали до образования грязно-белого твердого вещества (1,40 г, 91%).

б) К перемешиваемому раствору полученного выше твердого вещества (1,39 г, 2,245 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли 1 н раствор фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (2,47 мл, 2,47 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре всю ночь почти черную
10 реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали дихлорметаном.

Органические экстракты промывали водой и солевым раствором, затем высушивали, фильтровали и выпаривали до образования коричневого масла. Добавление
15 дихлорметана (4 мл) и диэтилового эфира (4 мл) приводило к образованию осадка, который отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропанола. 3-[5-(3,4-Бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-бром-4,5,6-триметил-пиридин
20 получали в виде бежевого твердого вещества (0,879 г, 65%).

в) К перемешиваемому раствору полученного выше пиридина (0,621 г, 1,033 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при комнатной температуре добавляли комплекс мочевины с пероксидом водорода (1,018 г, 10,82 ммоль) за один раз. Полученную в результате суспензию охлаждали на бане с ледяной водой и трифторуксусный ангидрид (2,23 г,
25 10,62 ммоль) добавляли по каплям. Полученную в результате суспензию перемешивали на холоде в течение пятнадцати минут и затем перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Нерастворимый продукт затем отфильтровывали и промывали небольшим объемом дихлорметана. Объединенный фильтрат
30 перемешивали с 10% водным раствором метабисульфита натрия в течение пятнадцати минут и затем фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, снова водой и солевым раствором, затем высушивали, фильтровали и выпаривали до образования пенообразного бледно-оранжевого твердого вещества. Данное твердое вещество хроматографировали на
35 силикагеле, используя смесь петролейного эфира/этилацетата (1:1) в качестве элюента. Однородные содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали. 1-Оксид 3-[5-(3,4-бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-бром-4,5,6-триметил-пиридина получали в виде пенообразного бледно-желтого твердого вещества (0,342 г,
40 54%).

г) К перемешиваемому раствору полученного выше твердого вещества (0,325 г, 0,527 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли трибромид бора (0,66 г, 2,633 ммоль) по каплям. Полученную в результате темно-лиловую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа,
45 затем опять охлаждали до -78°C и осторожно гасили, добавляя по каплям метанол. После перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа растворители удаляли выпариванием. Толуол (20 мл) и этанол (5 мл) добавляли к остатку и вторично выпаривали. Полученное в результате желтое твердое вещество
50 растирали с кипящим этанолом (15 мл) и фильтровали еще теплым. Требуемый продукт получали в виде желтого твердого вещества (0,172 г, 75%), т.пл. $242-243^{\circ}\text{C}$.

Пример 43-46

Применяя вышеописанный способ и родственные процедуры, известные

квалифицированному специалисту в данной области, и используя соответствующий N'-гидрокси-никотинамидин, получали следующие соединения:

5-[3-(2-хлор-4,5,6-триметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диол, т.пл. 246-247,3°C (соединение 41, Таблица 1);

5-[3-(2,5-дихлор-4,6-диметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диол, т.пл. 237-240°C (соединение 45, Таблица 1);

3-нитро-5-[3-(4,5,6-триметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-диол, т.пл. 255-256°C (соединение 46, Таблица 1);

5-[3-(2-бром-5-хлор-4,6-диметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диол, т.пл. 227-228°C (соединение 47, Таблица 1).

Пример 47

В качестве примера соединения общей формулы (I), имеющего 2Н-пиразол-1,5-диил фрагмент в качестве центральной части, 3-нитро-5-[2-(1-окси-2-трифторметил-пиридин-3-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензол-1,2-диол получали по следующей процедуре:

а) К перемешиваемому раствору 1-(3,4-диметокси-5-нитро-фенил)-3-диметиламино-проп-2-ен-1-она (0,5 г, 1,79 ммоль) и (2-трифторметил-пиридин-3-ил)-гидразина (0,33 г, 1,87 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли 10 капель концентрированной соляной кислоты и смесь нагревали с обратным холодильником в течение двух часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали, получая 3-[5-(3,4-диметокси-5-нитро-фенил)-пиразол-1-ил]-2-трифторметил-пиридин, 0,58 г (82%).

б) К раствору 3-[5-(3,4-диметокси-5-нитро-фенил)-пиразол-1-ил]-2-трифторметил-пиридина (0,50 г, 1,27 ммоль) в дихлорметане (10 мл), охлажденному на бане с ледяной водой, добавляли комплекс мочевины с пероксидом водорода (0,26 г, 2,76 ммоль) за один раз, затем трифторуксусный ангидрид (0,53 г, 2,52 ммоль) по каплям.

Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и затем нерастворимый продукт отфильтровывали. Фильтрат промывали водой и солевым раствором, затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до образования грязно-белого твердого вещества. Перекристаллизация из этанола давала 1-оксид 3-[5-(3,4-диметокси-5-нитро-фенил)-пиразол-1-ил]-2-трифторметил-пиридина, 0,34 г (65%).

в) Суспензию 1-оксида 3-[5-(3,4-диметокси-5-нитро-фенил)-пиразол-1-ил]-2-трифторметил-пиридина (0,3 г, 0,73 ммоль) в 48% водной бромисто-водородной кислоте (10 мл) перемешивали при 140°C в течение одного часа и затем охлаждали до комнатной температуры. Потом смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и полученный в результате желтый осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали, получая 3-нитро-5-[2-(1-окси-2-трифторметил-пиридин-3-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-бензол-1,2-диол, 0,16 г (57%).

Пример 48

В качестве примера соединения общей формулы (I), имеющего 1,3,4-оксадиазол-2,5-диил фрагмент в качестве центральной части, 3-нитро-5-[5-(1-окси-2-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-бензол-1,2-диол получали по следующей процедуре:

а) Смесь 3,4-диметокси-5-нитробензойной кислоты (0,53 г, 2,34 ммоль) и 1,1-карбонилдимидазола (0,42 г, 2,59 ммоль) нагревали в тетрагидрофуране (10 мл) с обратным холодильником в течение трех часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Гидразид 2-трифторметил-никотиновой кислоты (0,53 г, 2,57 ммоль) добавляли за один раз и желтоватую смесь перемешивали при нагревании с обратным

холодильником всю ночь и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь выливали в холодную воду (100 мл) и обильный осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали, получая N'-(3,4-диметокси-5-нитро-бензоил)-гидразид 2-трифторметил-никотиновой кислоты, 0,71 г (73%).

5 б) Суспензию N'-3,4-диметокси-5-нитро-бензоил)-гидразида 2-трифторметил-никотиновой кислоты (0,60 г, 1,44 ммоль) в оксихлориде фосфора (10 мл) перемешивали при 130°C в течение трех часов, получая бледно-желтый раствор. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выливали в ледяную воду (200 мл).
10 Белый осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали, получая 3-[5-(3,4-диметокси-5-нитро-фенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-трифторметил-пиридин, 0,48 г (84%).

15 в) К перемешиваемому раствору 3-[5-(3,4-диметокси-5-нитро-фенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-трифторметил-пиридина (0,45 г, 1,13 ммоль) в дихлорметане (10 мл), охлажденному на бане с ледяной водой, добавляли комплекс мочевины с пероксидом водорода (0,23 г, 2,45 ммоль) за один раз, затем трифторуксусный ангидрид (0,47 г, 2,24 ммоль) по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и затем нерастворимый продукт
20 отфильтровывали. Фильтрат промывали водой и солевым раствором, затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до образования грязно-белого твердого вещества. Перекристаллизация из этанола давала 1-оксид 3-[5-(3,4-диметокси-5-нитро-фенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-трифторметил-пиридина, 0,39 г (83%).

25 г) Суспензию 1-оксида 3-[5-(3,4-диметокси-5-нитро-фенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-трифторметил-пиридина (0,30 г, 0,73 ммоль) в смеси 48% бромисто-водородной кислоты (5 мл) и 30% бромоводорода в уксусной кислоте (5 мл) нагревали при 140°C всю ночь и затем охлаждали до комнатной температуры. После выпаривания досуха при пониженном давлении толуол (10 мл) добавляли к остатку и повторно
30 выпаривали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество перекристаллизовывали из изопропанола, получая 3-нитро-5-[5-(1-окси-2-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-бензол-1,2-диол в виде желтого твердого вещества, 0,19 г (68%).

35 Пример 49

В качестве примера соединения общей формулы (I), имеющего пиримидин-2,4-диил фрагмент в качестве центральной части, 3-нитро-5-[2-(1-окси-2-трифторметил-пиридин-3-ил)-пиримидин-4-ил]-бензол-1,2-диол получали по следующей процедуре:

40 а) Перемешиваемую суспензию 1-(3,4-диметокси-5-нитро-фенил)-3-диметиламино-проп-2-ен-1-она (0,28 г, 1,0 ммоль), 1-окси-2-трифторметил-никотинамида (0,31 г, 1,5 ммоль) и трет-бутоксиды калия (0,17 г, 1,5 ммоль) в абсолютном этаноле (5 мл) нагревали при 80°C в закрытой пробирке в течение одного часа и затем охлаждали до
45 комнатной температуры. Смесь выливали в холодную воду (100 мл) и полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали, получая 4-(3,4-диметокси-5-нитро-фенил)-2-(1-окси-2-трифторметил-пиридин-3-ил)-пиримидин, 0,31 г (73%).

50 б) Суспензию 4-(3,4-диметокси-5-нитро-фенил)-2-(1-окси-2-трифторметил-пиридин-3-ил)-пиримидина (0,25 г, 0,59 ммоль) в 48% бромисто-водородной кислоте (5 мл) перемешивали при 140°C в течение четырех часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и полученный в результате фильтрат отфильтровывали, промывали водой и высушивали, получая 3-нитро-5-[2-(1-

окси-2-трифторметил-пиридин-3-ил)-пиридин-4-ил]-бензол-1,2-диол, 0,21 г (90%).

Пример 50

В качестве примера соединения общей формулы (I), имеющего бензол-1,3-диил фрагмент в качестве центральной части, 5-нитро-3'-(1-окси-6-трифторметил-пиридин-2-ил)-бифенил-3,4-диол получали по следующей процедуре:

а) К перемешиваемому раствору 4-бензилокси-3-метоксибифенилбороновой кислоты (1,0 г, 3,87 ммоль) и 1-оксида 2-(3-бром-фенил)-6-трифторметил-пиридина (1,12 г, 3,52 ммоль) в толуоле (10 мл) и этаноле (1 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли 2 н водный раствор карбоната натрия (5,41 мл, 10,82 ммоль), затем тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0,22 г, 0,19 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение двух часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали толуолом (5 мл). Объединенные органические фазы промывали водой и соевым раствором, затем высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Выпаривание растворителя давало коричневое масло, которое хроматографировали на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 9:1), получая 1-оксид 2-(4'-бензилокси-3'-метоксибифенил-3-ил)-6-трифторметил-пиридина в виде прозрачного масла, 1,11 г (70%).

б) К раствору 1-оксида 2-(4'-бензилокси-3'-метоксибифенил-3-ил)-6-трифторметил-пиридина (1,10 г, 2,44 ммоль) в дихлорметане (20 мл), охлажденному на бане с ледяной водой, добавляли 30% раствор бромоводорода в уксусной кислоте (4 мл, 20 ммоль) по каплям. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение шести часов, затем выливали в ледяную воду (100 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, затем высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Выпаривание растворителя давало коричневое масло, которое хроматографировали на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 4:1), получая 3-метокси-3'-(1-окси-6-трифторметил-пиридин-2-ил)-бифенил-4-ол в виде прозрачного масла, 0,57 г (65%).

в) К раствору 3-метокси-3'-(1-окси-6-трифторметил-пиридин-2-ил)-бифенил-4-ола (0,50 г, 1,38 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) при комнатной температуре добавляли 60% азотную кислоту (0,12 мл, 1,52 ммоль) по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали в течение тридцати минут, затем выливали в ледяную воду (100 мл) и полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. После хроматографирования на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 2:1) 5-метокси-3-нитро-3'-(1-окси-6-трифторметил-пиридин-2-ил)-бифенил-4-ол получали в виде желтого твердого вещества, 0,34 г (60%).

г) К перемешиваемому раствору 5-метокси-3-нитро-3'-(1-окси-6-трифторметил-пиридин-2-ил)-бифенил-4-ола (0,30 г, 0,738 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (10 мл), охлажденному на бане с ледяной водой, добавляли хлорид алюминия (0,123 г, 0,922 ммоль) за один раз, затем пиридин (0,233 г, 2,95 ммоль) по каплям. Полученную в результате красную суспензию перемешивали при 80°C в течение двух часов, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в холодную 2 н водную соляную кислоту (100 мл). Осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали, получая 5-нитро-3'-(1-окси-6-трифторметил-пиридин-2-ил)-бифенил-3,4-диол, 0,17 г (59%).

Пример 51

В качестве примера соединения общей формулы (I), имеющего карбонильный

фрагмент в качестве центральной части, (3,4-дигидрокси-5-нитро-фенил)-(1-окси-2-трифторметил-пиридин-3-ил)-метанон получали в ходе следующей процедуры:

а) К раствору 4-бензилокси-3-метокси-бромбензола (2,0 г, 6,82 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли 2 н раствор бутиллития в гексанах (3,75 мл, 7,5 ммоль) по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали в течение одного часа, после чего раствор N-метокси-N-метил-2-трифторметил-никотинамида (1,76 г, 7,5 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли по каплям. Затем смесь доводили до комнатной температуры в течение двух часов, потом выливали в холодную 2 н водную соляную кислоту (150 мл). Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром, объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Выпаривание растворителя давало коричневое масло, которое хроматографировали на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 2:1), получая (4-бензилокси-3-метокси-фенил)-(2-трифторметил-пиридин-3-ил)-метанон, 1,72 г (65%).

б) К перемешиваемому раствору (4-бензилокси-3-метокси-фенил)-(2-трифторметил-пиридин-3-ил)-метанона (1,60 г, 4,13 ммоль) в дихлорметане (20 мл), охлажденному на бане с ледяной водой, добавляли комплекс мочевины с пероксидом водорода (0,85 г, 9,08 ммоль) за один раз, затем трифторуксусный ангидрид (1,73 г, 8,26 ммоль) по каплям. Полученную в результате смесь затем перемешивали при комнатной температуре всю ночь, после чего нерастворимый продукт отфильтровывали и промывали дихлорметаном (5 мл). Объединенный фильтрат промывали водой и соевым раствором, затем высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Выпаривание растворителя давало оранжевое твердое вещество, которое перекристаллизовывали из этанола, получая (4-бензилокси-3-метокси-фенил)-(1-окси-2-трифторметил-пиридин-3-ил)-метанон, 1,0 г (60%).

в) К перемешиваемому раствору (4-бензилокси-3-метокси-фенил)-(1-окси-2-трифторметил-пиридин-3-ил)-метанона (0,95 г, 2,36 ммоль) в дихлорметане, охлажденному на бане с ледяной водой, добавляли по каплям 30% раствор бромоводорода в уксусной кислоте (3,54 мл, 17,7 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем выливали в ледяную воду (100 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, затем высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Выпаривание растворителя давало коричневое масло, которое хроматографировали на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 1:1), получая (4-гидрокси-3-метокси-фенил)-(1-окси-2-трифторметил-пиридин-3-ил)-метанон в виде бесцветного твердого вещества, 0,59 г (80%).

г) К раствору (4-гидрокси-3-метокси-фенил)-(1-окси-2-трифторметил-пиридин-3-ил)-метанона (0,50 г, 1,59 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) при комнатной температуре добавляли 60% азотную кислоту (0,14 мл, 1,75 ммоль) по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали в течение тридцати минут, затем выливали в ледяную воду (100 мл) и полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Перекристаллизация из этанола давала (4-гидрокси-3-метокси-5-нитро-фенил)-(1-окси-2-трифторметил-пиридин-3-ил)-метанон в виде желтого твердого вещества, 0,33 г (58%).

д) К перемешиваемому раствору (4-гидрокси-3-метокси-5-нитро-фенил)-(1-окси-2-трифторметил-пиридин-3-ил)-метанона (0,30 г, 0,84 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (10 мл), охлажденному на бане с ледяной водой, добавляли хлорид алюминия (0,14 г, 1,05

ммоль) за один раз, затем пиридин (0,26 г, 3,35 ммоль) по каплям. Полученную в результате красную суспензию перемешивали при 80°C в течение двух часов, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в холодную 2 н водную соляную кислоту (100 мл). Осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали, получая (3,4-дигидрокси-5-нитро-фенил)-(1-окси-2-трифторметил-пиридин-3-ил)-метанон, 0,19 г (66%).

Пример 52

В качестве примера соединения общей формулы (I), имеющего (Z)-1-цианоэтен-1,2-диил фрагмент в качестве центральной части, 3-(3,4-дигидрокси-5-нитро-фенил)-2-(1-окси-6-трифторметил-пиридин-3-ил)-акрилонитрил получали в ходе следующей процедуры:

а) Суспензию ванилина (1,0 г, 6,57 ммоль), (1-окси-6-трифторметил-пиридин-3-ил)-ацетонитрила (1,33 г, 6,57 ммоль) и пиперидина (0,71 мл, 7,23 ммоль) в абсолютном этаноле (10 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение сорока восьми часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали.

Перекристаллизация из изопропанола давала 3-(4-гидрокси-3-метокси-фенил)-2-(1-окси-6-трифторметил-пиридин-3-ил)-акрилонитрил в виде белых кристаллов, 0,95 г (43%).

б) К раствору 3-(4-гидрокси-3-метокси-фенил)-2-(1-окси-6-трифторметил-пиридин-3-ил)-акрилонитрила (0,90 г, 2,68 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) добавляли 60% азотную кислоту (0,23 мл, 2,95 ммоль) по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение тридцати минут, затем выливали в ледяную воду (100 мл). Желтый осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Перекристаллизация из изопропанола давала 3-(4-гидрокси-3-метокси-5-нитро-фенил)-2-(1-окси-6-трифторметил-пиридин-3-ил)-акрилонитрил в виде желтого твердого вещества, 0,63 г (62%).

в) К перемешиваемому раствору 3-(4-гидрокси-3-метокси-5-нитро-фенил)-2-(1-окси-6-трифторметил-пиридин-3-ил)-акрилонитрила (0,55 г, 1,44 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (10 мл), охлажденному на бане с ледяной водой, добавляли хлорид алюминия (0,24 г, 1,80 ммоль) за один раз, затем пиридин (0,46 г, 5,77 ммоль) по каплям. Полученную в результате красную суспензию перемешивали при 80°C в течение двух часов, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в холодную 2 н водную соляную кислоту (100 мл). Осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали, получая 3-(3,4-дигидрокси-5-нитро-фенил)-2-(1-окси-6-трифторметил-пиридин-3-ил)-акрилонитрил, 0,32 г (60%).

Пример 53

В качестве примера соединения общей формулы (I), имеющего 1Н-имидазол-1,5-диил фрагмент в качестве центральной части, 1-оксид 2-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1Н-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)пиридина получали в ходе следующей процедуры:

а) К перемешиваемому раствору 1-оксида 2-амино-5-(трифторметил)пиридина (0,445 г, 2,5 ммоль) в смеси этанола (12,5 мл) и уксусной кислоты (0,25 мл) при комнатной температуре добавляли 3,4-диметокси-5-нитробензальдегид (0,53 г, 2,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение двух часов, затем этанол выпаривали. Маслянистый остаток растворяли в смеси метанола (17 мл) и 1,2-диметоксиэтана (7,5 мл), после чего 1-(изоцианометилсульфонил)-4-метилбензол (TOSMIC) (0,73 г, 3,75 ммоль) и карбонат

калия (0,69 г, 5 ммоль) добавляли за один раз. Полученную в результате смесь перемешивали при температуре дефлегмации в течение 3 часов. Реакционную смесь выпаривали досуха и затем переносили в дихлорметан (50 мл). Органическую фазу промывали водой (50 мл) и затем высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и выпаривали до образования коричневого масла. Колоночная хроматография на силикагеле (петролейный эфир-этилацетат 9:1) давала 1-оксид 2-(5-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)-1Н-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)пиридина, 0,56 г (55%).

б) 1-Оксид 2-(5-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)-1Н-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)пиридина (0,41 г, 1 ммоль) нагревали при 140°C в 48% водном бромоводороде (6 мл) в течение 2,5 часов. Темный гомогенный раствор охлаждали до комнатной температуры и летучие компоненты удаляли выпариванием до образования бледно-коричневого кристаллического твердого вещества, которое высушивали над P₂O₅ под вакуумом. Растирание полученного в результате твердого вещества с диэтиловым эфиром давало 1-оксид 2-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1Н-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)пиридина в виде желтого кристаллического твердого вещества, 0,27 г (71%).

Пример 54

В качестве примера соединения общей формулы (I), имеющего изоксазол-3,5-диил фрагмент в качестве центральной части, 1-оксид 3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-2-(трифторметил)пиридина получали в ходе следующей процедуры:

а) К перемешиваемой суспензии 1-оксида (Е)-3-(3-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)акрилоил)-2-(трифторметил)пиридина (1,19 г, 3 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли 50% водный раствор гидроксиламина (0,74 мл, 4,5 ммоль) и смесь нагревали до 80°C. После перемешивания в течение 1 часа мелкодисперсный осадок начинал отделяться от реакционной смеси. После охлаждения до комнатной температуры желтый осадок отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали под вакуумом, получая 1-оксид 3-(3-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)-5-гидрокси-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 0,94 г (73%).

б) 1-Оксид 3-(3-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)-5-гидрокси-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-2-(трифторметил)пиридина (2,14 г, 5 ммоль) нагревали в 20 мл этилацетата до 70°C. К полученной в результате взвеси добавляли трифторуксусную кислоту (0,74 г, 6,5 ммоль) по каплям. Через 10 минут реакционную смесь выпаривали досуха и остаток перекристаллизовывали из изопропанола, получая 1-оксид 3-(3-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1,27 г (62%).

в) 1-Оксид 3-(3-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-2-(трифторметил)пиридина (0,81 г, 2 ммоль) помещали в дихлорметан (15 мл) и желтоватую суспензию охлаждали до -78°C в атмосфере аргона, после чего трибромид бора (4,5 г, 18 ммоль) добавляли по каплям. Красноватую реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов, затем осторожно выливали в ледяную воду (100 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Желтый осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали над P₂O₅ под вакуумом. Растирание с кипящим этанолом давало 1-оксид 3-(3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-5-ил)-2-(трифторметил)пиридина в виде желтого твердого вещества, 0,49 г (64%).

Пример 55

В качестве примера соединения общей формулы (I), имеющего фуран-2,4-диил

фрагмент в качестве центральной части, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-3-(этоксикарбонил)фуран-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина получали в ходе следующей процедуры:

5 а) К перемешиваемому раствору 3-(3-этокси-3-оксопропаноил)-2-(трифторметил)пиридин-1-оксида (1,39 г, 5 ммоль) в пиридине (25 мл) добавляли 2-бром-1-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)этанон (1,67 г, 5,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 5 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в 6 н водную HCl (100 мл). Осадок отфильтровывали, 10 промывали водой и высушивали над P₂O₅ под вакуумом. Твердое вещество перекристаллизовывали из дихлорметана/изопропанола, получая неочищенный 1-оксид 3-(4-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)-3-(этоксикарбонил)фуран-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1,05 г (43%).

15 б) 1-Оксид 3-(4-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)-3-(этоксикарбонил)фуран-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (482 мг, 1 ммоль) помещали в дихлорметан (8 мл). Желтоватую суспензию охлаждали до -78°C в атмосфере аргона и трибромид бора (0,85 мл, 9 ммоль) добавляли по каплям. Красноватую реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов, затем 20 осторожно выливали в ледяную воду (100 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Желтый осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали над P₂O₅ под вакуумом. Перекристаллизация твердого вещества из этанола давала 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-3-(этоксикарбонил)фуран-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина в виде желтого твердого вещества, 0,31 г (68%).

25 Пример 56

В качестве примера соединения общей формулы (I), имеющего оксазол-2,4-диил фрагмент в качестве центральной части, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)оксазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина получали в ходе следующей 30 процедуры:

а) К раствору 2-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)-2-оксоэтилацетата (4,24 г, 15 ммоль) в ксилоле (30 мл) добавляли 1-оксид 3-карбамоил-2-(трифторметил)пиридина (3,40 г, 16,5 ммоль) и эфират трехфтористого бора (0,18 мл, 15 ммоль). Полученный в результате желтый раствор нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов 35 и затем охлаждали до комнатной температуры. После выпаривания растворителя остаток разделяли между этилацетатом и насыщенным водным бикарбонатом натрия. Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Чистый 1-оксид 3-(4-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)оксазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина получали с 40 помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат 2:1) в виде бледно-желтого твердого вещества, 2,58 г (42%).

б) 1-Оксид 3-(4-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)оксазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (1,23 г, 3 ммоль) помещали в дихлорметан (25 мл). 45 Желтоватую суспензию охлаждали до -78°C в атмосфере аргона и трибромид бора (2,55 мл, 27 ммоль) добавляли по каплям. Красную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Затем ее осторожно выливали в ледяную воду (100 мл) и перемешивали в течение 1 часа. 50 Полученный в результате желтый осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали над P₂O₅ под вакуумом. Твердое вещество перекристаллизовывали из этанола, получая 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)оксазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина в виде желтого твердого вещества, 0,65 г (57%).

Пример 57

В качестве примера соединения общей формулы (I), имеющего 1,2,4-триазин-3,5-диил фрагмент в качестве центральной части, 1-оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-триазин-3-ил)-2-(трифторметил)пиридина получали в ходе

следующей процедуры:

а) К перемешиваемому раствору 1-оксида (Z)-3-карбамогидразоноил-2-(трифторметил)пиридина (1,10 г, 5 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли 2-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)-2-оксоацетальдегид (1,19 г, 5 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов и затем охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли выпариванием. Остаток растворяли в дихлорметане (30 мл) и органическую фазу промывали водой и высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из изопропанола, получая 1-оксид 3-(5-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)-1,2,4-триазин-3-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1,69 г (80%).

б) 1-Оксид 3-(5-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)-1,2,4-триазин-3-ил)-2-(трифторметил)пиридина (1,27 г, 3 ммоль) помещали в дихлорметан (25 мл). Желтоватый раствор охлаждали до -78°C в атмосфере аргона и трибромид бора (2,55 мл, 27 ммоль) добавляли по каплям. Красную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Затем ее осторожно выливали в ледяную воду (100 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Желтый осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали над P_2O_5 под вакуумом. Твердое вещество перекристаллизовывали из дихлорметана-этанола, получая 1-оксид 3-(5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,2,4-триазин-3-ил)-2-(трифторметил)пиридина в виде желтого твердого вещества, 0,84 г (71%).

Пример 58

В качестве примера соединения общей формулы (I), имеющего 1,3,5-триазин-2,4-диил фрагмент в качестве центральной части, 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина получали в ходе

следующей процедуры:

а) К раствору (E)-N-((диметиламино)метил)-3,4-диметокси-5-нитробензамида (1,12 г, 4 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли 1-оксид 3-карбамимидоил-2-(трифторметил)пиридина (0,82 г, 4 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов. Охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли выпариванием. Затем остаток растворяли в смеси дихлорметана/изопропанола (50 мл, 70:30) и органическую фазу промывали водой, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из этанола, получая 1-оксид 3-(4-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина, 1,27 г (75%).

б) Часть 1-оксида 3-(4-(3,4-диметокси-5-нитрофенил)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (1,269 г, 3 ммоль) помещали в дихлорметан (25 мл). Желтоватый раствор охлаждали до -78°C в атмосфере аргона и трибромид бора (2,55 мл, 27 ммоль) добавляли по каплям. Красную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов, затем осторожно выливали в ледяную воду (100 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Желтый осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали над P_2O_5 под вакуумом. Перекристаллизация из смеси дихлорметана-этанола давала 1-оксид 3-(4-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина в виде желтого твердого вещества, 1,07 г (90%).

Пример 59

В качестве примера соединения общей формулы (I), имеющего пиррол-2,5-диил фрагмент в качестве центральной части, этиловый эфир 5-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-1-метил-2-(2-трифторметил-1-оксипиридин-3-ил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты получали в ходе следующей процедуры:

а) К перемешиваемому раствору метиламина (0,63 мл, 33% EtOH раствор, 5 ммоль) в смеси этанола (25 мл) и уксусной кислоты (0,5 мл) при комнатной температуре добавляли этиловый эфир 3-оксо-3-(1-окси-2-трифторметил-пиридин-3-ил)-пропионовой кислоты (1,39 г, 5 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение двух часов, после чего растворитель удаляли выпариванием под вакуумом. К раствору неочищенного продукта в диметилформамиде (25 мл) добавляли карбонат калия (2,07 г, 15 ммоль) за один раз, потом 1-(3,4-бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-2-бром-этанон (2,51 г, 5,50 ммоль) и смесь затем перемешивали при 100°C. Как только исходное вещество переставало детектироваться с помощью ТСХ, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную 1 н водную соляную кислоту (100 мл). Полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Остаток хроматографировали на силикагеле. Гомогенные фракции объединяли и выпаривали, получая этиловый эфир 5-(3,4-бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-1-метил-2-(2-трифторметил-1-окси-пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты, 2,41 г (79%).

б) Раствор этилового эфира 5-(3,4-бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-1-метил-2-(2-трифторметил-1-окси-пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (0,2 г, 0,30 ммоль) в дихлорметане (10 мл) охлаждали до -78°C, перемешивая, и обрабатывали в атмосфере аргона трибромидом бора (0,30 г, 1,21 ммоль). Полученную в результате темно-лиловую суспензию затем перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа перед повторным охлаждением до -78°C. Смесь гасили, осторожно добавляя метанол. После перемешивания при комнатной температуре в течение тридцати минут летучие компоненты выпаривали и остаток перемешивали с 2 н соляной кислотой (5 мл) в течение тридцати минут. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (25 мл) и затем холодным изопропанолом (5 мл), получая этиловый эфир 5-(3,4-дигидрокси-5-нитро-фенил)-1-метил-2-(1-окси-2-трифторметил-пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества, 0,13 г (93%).

Пример 60

В качестве примера соединения общей формулы (I), имеющего 2Н-тетразол-2,5-диил фрагмент в качестве центральной части, 5-[2-(5-трифторметил-1-окси-пиридин-2-ил)-2Н-тетразол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диол получали в ходе следующей процедуры:

а) Смесь 3,4-бис-бензилокси-5-нитро-бензонитрила (0,54 г, 1,50 ммоль), азида натрия (0,15 г, 2,25 ммоль) и хлорида аммония (0,12 г, 2,25 ммоль) в диметилформамиде (3 мл) перемешивали при 85°C в течение 20 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и подкисляли разбавленной соляной кислотой. Полученный в результате осадок собирали, промывали водой и высушивали, получая 5-(3,4-бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-2Н-тетразол, 0,53 г (87%).

б) 2-Хлор-5-трифторметил-1-окси-пиридин (0,20 г, 1,00 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 5-(3,4-бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-2Н-тетразола (0,4 г, 1,00 ммоль) и карбоната калия (0,14 г, 1 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до окончания, затем разбавляли

дихлорметаном и промывали водой. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и выпаривали досуха до образования неочищенного остатка, который перекристаллизовывали из смеси дихлорметана/изопропанола, получая 2-[5-(3,4-бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-

тетразол-2-ил]-5-трифторметил-1-окси-пиридин, 0,40 г (71%).
в) Раствор 2-[5-(3,4-бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-тетразол-2-ил]-5-трифторметил-1-окси-пиридина (0,282 г, 0,5 ммоль) в дихлорметане (15 мл) охлаждали до -78°C , перемешивая в атмосфере аргона и обрабатывали трибромидом бора (1,00 г, 4,00 ммоль) по каплям. Полученную в результате темно-лиловую суспензию затем перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа перед повторным охлаждением до -78°C . Смесь гасили, осторожно добавляя метанол. После перемешивания при комнатной температуре в течение тридцати минут летучие компоненты выпаривали и остаток перемешивали с 2 н соляной кислотой (5 мл) в течение тридцати минут. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (25 мл) и затем холодным изопропанолом (5 мл), получая 5-[2-(5-трифторметил-1-окси-пиридин-2-ил)-2Н-тетразол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диол в виде желтого твердого вещества, 0,17 г (90%).

Пример 61

В качестве примера соединения общей формулы (I), имеющего 1,3-тиазол-2,4-диил фрагмент в качестве центральной части, 5-[2-[2-(трифторметил)-1-окси-пиридин-3-ил]-[1,3]-тиазол-4-ил]-3-нитробензол-1,2-диол получали в ходе следующей процедуры:

а) Смесь 2-(трифторметил)-1-окси-пиридин-3-карботиоамида (0,24 г, 1,10 ммоль) и 1-[3,4-бис(бензилокси)-5-нитрофенил]-2-бромэтанола (0,50 г, 1,10 ммоль) нагревали с обратным холодильником всю ночь в абсолютном этаноле (5 мл). После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (50 мл). Полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой (25 мл) и высушивали.

Перекристаллизация из дихлорметана/изопропанола давала 3-[4-(3,4-бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-[1,3]-тиазол-2-ил]-2-трифторметил-1-окси-пиридин, 0,55 г (87%).

б) Раствор 3-[4-(3,4-бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-[1,3]-тиазол-2-ил]-2-трифторметил-1-окси-пиридина (0,15 г, 0,26 ммоль) в дихлорметане (10 мл) охлаждали до -78°C и обрабатывали в атмосфере аргона трибромидом бора (0,26 г, 1,03 ммоль).

Полученную в результате темно-лиловую суспензию затем перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, после чего опять охлаждая до -78°C . Смесь гасили, осторожно добавляя метанол. После перемешивания при комнатной температуре в течение тридцати минут летучие компоненты выпаривали и остаток перемешивали с 2 н соляной кислотой (5 мл) в течение тридцати минут. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (25 мл) и затем холодным изопропанолом (5 мл), получая 5-[2-[2-(трифторметил)-1-окси-пиридин-3-ил]-[1,3]-тиазол-4-ил]-3-нитробензол-1,2-диол в виде желтого твердого вещества, 0,09 г (87%).

Пример 62

В качестве примера соединения общей формулы (I), имеющего 1,2,4-триазол-3,5-диил фрагмент в качестве центральной части, 5-[4-метил-5-(2-трифторметил-1-окси-пиридин-3-ил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол получали в ходе следующей процедуры:

а) К перемешиваемому раствору 3,4-диметокси-5-нитро-бензоилхлорида (0,50 г, 2,04 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли по каплям метиламин (1,02 мл, 2,04 ммоль, 2 М в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до

исчезновения всего исходного материала, затем разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и выпаривали досуха до образования неочищенного остатка, который перекристаллизовывали из смеси дихлорметана/изопропанола, получая 3,4-

5 диметокси-N-метил-5-нитро-бензамид, 0,44 г (89%).
б) К перемешиваемой суспензии 3,4-диметокси-N-метил-5-нитро-бензамида (0,40 г, 1,66 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли пентахлорид фосфора (0,38 г, 1,83 ммоль) частями. По завершении прибавления реакционную смесь нагревали с обратным
10 холодильником до полного исчезновения исходного материала. Выпаривание досуха приводило к неочищенному твердому веществу, которое промывали диэтиловым эфиром, получая 3,4-диметокси-N-метил-5-нитро-бензимидаилхлорид, 0,37 г (85%).

в) Смесь 2-трифторметил-1-окси-3-пиридинкарбонитрила (0,47 г, 2,50 ммоль), азида натрия (0,24 г, 3,75 ммоль) и хлорида аммония (0,20 г, 3,75 ммоль) в
15 диметилформамиде (2,5 мл) перемешивали при 85°C в течение 20 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и подкисляли разбавленной соляной кислотой. Полученный в результате осадок собирали, промывали водой и высушивали, получая 3-(2Н-тетразол-5-ил)-2-
20 трифторметил-1-окси-пиридин, 0,52 г (90%).

г) 3,4-Диметокси-N-метил-5-нитро-бензимидаилхлорид (0,26 г, 1,08 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-(2Н-тетразол-5-ил)-2-трифторметил-1-окси-
25 пиридина (0,23 г, 1 ммоль) в безводном пиридине (3 мл), предварительно нагретому до 50°C. Полученную в результате смесь осторожно нагревали до 75 -90°C и поддерживали данную температуру, пока не прекратилось выделение азота. Затем смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (25 мл).

Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный в результате остаток очищали с
30 помощью хроматографии, получая 3-[5-(3,4-диметокси-5-нитро-фенил)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил]-2-трифторметил-1-окси-пиридин, 0,25 г (59%).

д) К перемешиваемой суспензии 3-[5-(3,4-диметокси-5-нитро-фенил)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил]-2-трифторметил-1-окси-пиридина (0,20 г, 0,47 ммоль) в
35 дихлорметане (20 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли трибромид бора (0,47 г, 1,88 ммоль) по каплям. Полученную в результате лиловую суспензию затем перемешивали при комнатной температуре в течение семи часов, после чего охлаждали на бане с ледяной водой. Смесь осторожно гасили, добавляя метанол. После перемешивания при комнатной температуре в течение тридцати минут летучие
40 компоненты выпаривали и остаток перемешивали с 2 н соляной кислотой (5 мл) в течение тридцати минут. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (25 мл) и затем холодным изопропанолом (5 мл), получая после сушки 5-[4-метил-5-(2-трифторметил-1-окси-пиридин-3-ил)-4Н-[1,2,4] триазол-3-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол в виде оранжевого твердого вещества, 0,16
45 г (86%).

Пример 63

В качестве примера соединения общей формулы (I), имеющего 1,2,3-тиадиазол-4,5-
50 диил фрагмент в качестве центральной части, 5-[5-(2-трифторметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,3]тиадиазол-4-ил]-3-нитробензол-1,2-диол получали в ходе следующей процедуры:

а) Смесь 1-(3,4-бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-2-(2-трифторметил-1-окси-пиридин-3-ил)-этанона (0,50 г, 0,93 ммоль), этилкарбазата (0,11 г, 1,06 ммоль) и пара-

толуолсульфоновой кислоты (4 мг) в толуоле (10 мл) нагревали с обратным холодильником до прекращения азеотропной перегонки воды. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворители выпаривали досуха и неочищенное твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром (15 мл), фильтровали и высушивали, получая этиловый эфир N'-[1-(3,4-бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-2-(2-трифторметил-1-окси-пиридин-3-ил)-этилиден]-гидразинкарбоновой кислоты, 0,49 г (84%).

б) Смесь этилового эфира N'-[1-(3,4-бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-2-(2-трифторметил-1-окси-пиридин-3-ил)-этилиден]-гидразинкарбоновой кислоты (0,40 г, 0,64 ммоль) в тионилхлориде (2 мл) нагревали с обратным холодильником до тех пор, пока исходный материал больше не детектировался с помощью ТСХ. Избыток растворителя удаляли и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя смесь дихлорметана/этанола в качестве элюента. Гомогенные фракции объединяли и выпаривали, получая 3-[4-(3,4-бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-[1,2,3]тиадиазол-5-ил]-2-трифторметил-1-окси-пиридин, 0,19 г (51%).

в) Раствор 3-[4-(3,4-бис-бензилокси-5-нитро-фенил)-[1,2,3]тиадиазол-5-ил]-2-трифторметил-1-окси-пиридина (0,15 г, 0,26 ммоль) в дихлорметане (10 мл) охлаждали до -78°C, перемешивая, и обрабатывали в атмосфере аргона трибромидом бора (0,26 г, 1,03 ммоль). Полученную в результате темно-лиловую суспензию затем перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, после чего опять охлаждая до -40°C. Смесь гасили, осторожно добавляя метанол. После перемешивания при комнатной температуре в течение тридцати минут летучие компоненты выпаривали и остаток перемешивали с 2 н соляной кислотой (5 мл) в течение тридцати минут. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (25 мл) и затем холодным изопропанолом (5 мл), получая 5-[5-(2-трифторметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,3]тиадиазол-4-ил]-3-нитробензол-1,2-диол в виде желтого твердого вещества, 0,09 г (89%).

Пример 64

В качестве примера соединения общей формулы (I), имеющего 1,2,4-оксадиазол-3,5-диил фрагмент в качестве центральной части, 5-[5-[2-(трифторметил)-1-оксипиридин-3-ил]-[1,2,4]-оксадиазол-3-ил]-3-нитробензол-1,2-диол получали по следующей процедуре:

а) К перемешиваемому раствору 2-трифторметилникотиновой кислоты (0,38 г, 2 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) при комнатной температуре добавляли 1,1-карбонилдимидазол (0,34 г, 2,10 ммоль) за один раз. Полученную в результате желтую смесь перемешивали в течение девяноста минут, после чего 3,4-бис(бензилокси)-N'-гидрокси-5-нитробензамидин (0,79 г, 2 ммоль) добавляли за один раз. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов и затем выливали в воду (100 мл). Полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. После перекристаллизации из дихлорметана/изопропанола 3,4-бис(бензилокси)-5-нитро-N'-(2-трифторметил)никотиноилокси)бензимидаид получали в виде светло-желтого твердого вещества, 0,88 г (78%).

б) К перемешиваемому раствору полученного выше твердого вещества (0,26 г, 0,46 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли 1 н раствор фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (0,7 мл, 0,7 ммоль). Полученный в результате прозрачный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение четырех часов. Дополнительный фторид

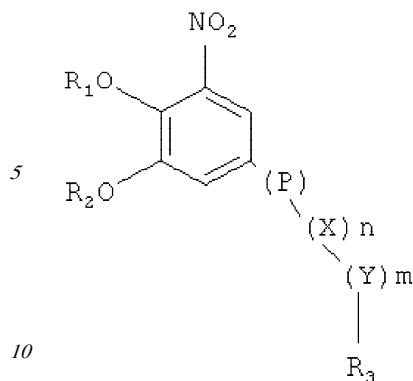
тетрабутиламмония (0,7 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение пятнадцати часов при комнатной температуре и затем десять часов при 55°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (150 мл). Полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой и
5 высушивали. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле, используя дихлорметан в качестве элюента. Гомогенные фракции объединяли и выпаривали, получая 3-[3-[3,4-бис(бензилокси)-5-нитрофенил]-[1,2,4]-оксадиазол-5-ил]-2-(трифторметил)пиридин в виде грязно-белого твердого вещества, 0,21 г (82%).

10 в) К перемешиваемому раствору 3-[3-[3,4-бис(бензилокси)-5-нитрофенил]-[1,2,4]-оксадиазол-5-ил]-2-(трифторметил)пиридина (0,33 г, 0,60 ммоль) в дихлорметане (6 мл) при 0°C добавляли комплекс мочевины с пероксидом водорода (0,28 г, 3 ммоль) и трифторукусный ангидрид (0,43 мл, 3,00 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 часов, твердые остатки
15 отфильтровывали. Органическую фазу затем последовательно обрабатывали водным раствором Na₂S₂O₅ (0,6 г, 3,45 ммоль, растворенный в 20 мл воды), 0,4 н соляной кислотой (20 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл), водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя дихлорметан/этанол в качестве элюента. Гомогенные фракции объединяли и выпаривали и остаток перекристаллизовывали из
20 дихлорметана/изопропанола, получая 3-[3-[3,4-бис(бензилокси)-5-нитрофенил]-[1,2,4]-оксадиазол-5-ил]-2-(трифторметил)-1-окси-пиридин в виде желтого твердого
25 вещества, 0,23 г (68%).

г) Раствор 3-[3-[3,4-бис(бензилокси)-5-нитрофенил]-[1,2,4]-оксадиазол-5-ил]-2-(трифторметил)-1-окси-пиридина (0,10 г, 0,18 ммоль) в дихлорметане (5 мл) охлаждали до -78°C, перемешивая в атмосфере аргона и обрабатывали трибромидом бора (0,18
30 г, 0,74 ммоль) по каплям. Полученную в результате темно-лиловую суспензию затем перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, после чего опять охлаждая до -78°C. Смесь гасили, осторожно добавляя метанол. После перемешивания при комнатной температуре в течение тридцати минут летучие компоненты
35 выпаривали и остаток перемешивали с 2 н соляной кислотой (5 мл) в течение тридцати минут. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (25 мл) и затем холодным изопропанолом (5 мл), получая 5-[5-[2-(трифторметил)-1-оксипиридин-3-ил]-[1,2,4]-оксадиазол-3-ил]-3-нитробензол-1,2-диол в виде желтого твердого вещества, 0,06 г (88%).

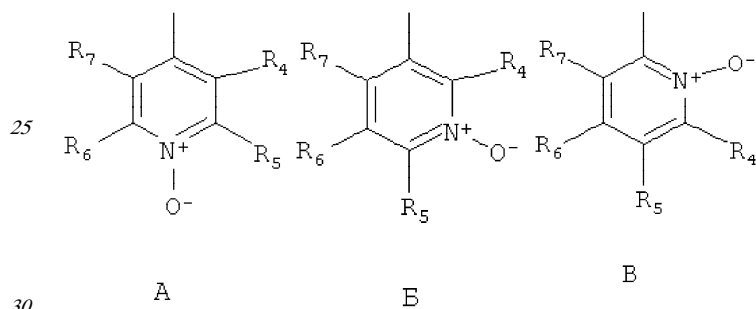
40 Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



(I)

15 где R_1 и R_2 представляют собой водород или группу, которая гидролизуется при физиологических условиях, возможно замещенный низший алканоил или ароил; X представляет собой метиленовую группу; Y представляет собой атом кислорода; n представляет собой число 0, 1, 2 или 3 и m представляет собой число 0 или 1; R_3
20 представляет собой группу N-оксида пиридина согласно формуле А, Б или В, которая присоединяется, как показано неотмеченной связью:



где R_4 , R_5 , R_6 и R_7 независимо друг от друга представляют собой арил, гетероцикл, водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкилтио, C_6 - C_{12} -арилокси или C_6 - C_{12} -арилтио группу, C_1 - C_6 -алкилсульфонил или C_6 - C_{12} -арилсульфонил, галоген, C_1 - C_6 -галоалкил,
35 трифторметил или гетероарильную группу; или где два или более взятых вместе остатка R_4 , R_5 , R_6 и R_7 представляют собой ароматическое кольцо, и где P представляет собой центральную часть, предпочтительно выбранную из региоизомеров 1,3,4-оксадиазол-2,5-диила, 1,2,4-оксадиазол-3,5-диила, 4-метил-4Н-1,2,4-
40 триазол-3,5-диила, 1,3,5-триазин-2,4-диила, 1,2,4-триазин-3,5-диила, 2Н-тетразол-2,5-диила, 1,2,3-тиадиазол-4,5-диила, 1-алкил-3-(алкоксикарбонил)-1Н-пиррол-2,5-диила, где алкил представлен метилом, тиазол-2,4-диила, 1Н-пиразол-1,5-диила, пиримидин-2,4-диила, оксазол-2,4-диила, карбонила, 1Н-имидазол-1,5-диила, изоксазол-3,5-диила, фуран-2,4-диила, бензол-1,3-диила и (Z)-1-цианоэтен-1,2-диила, и
45 где региоизомеры центральной части включают оба региоизомера, реализуемых перестановкой нитрокатехолового фрагмента и $-(X)_n-(Y)_m-R_3$ фрагмента.

2. Соединение по п.1, включающее 5-[3-(3,5-дихлор-1-окси-пиридин-4-ил)-[1,2,4] оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2-хлор-1-окси-пиридин-4-ил)-[1,2,4] оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2-морфолин-4-ил-1-окси-пиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 3-нитро-5-[3-(1-окси-4-
50 трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2-хлор-6-метил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2-

морфолин-4-ил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 3-нитро-5-[3-(1-окси-6-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2-метил-1-окси-6-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(6-метил-1-окси-4-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2,6-диметил-1-окси-4-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4] оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2-метил-1-окси-6-фенил-4-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(6-метил-1-окси-2-фенил-4-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2-бром-6-метил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2-хлор-4,6-диметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2-бром-4,6-диметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитро-бензол-1,2-диол, 5-[3-(2-бром-4,5,6-триметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диол, 5-[3-(2-хлор-4,5,6-триметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диол, 5-[3-(2,5-дихлор-4,6-диметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диол, 5-[3-(2-бром-5-хлор-4,6-диметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диол и 3-нитро-5-[3-(1-окси-2-трифторметил-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бензол-1,2-диол.

3. Способ лечения субъекта, страдающего некоторыми расстройствами центральной и периферической нервной системы, где уменьшение О-метилирования катехоламинов может представлять терапевтическую пользу, такими как болезнь Паркинсона и паркинсонические расстройства, желудочно-кишечные заболевания, состояния образования отеков и гипертензия, при котором вводят субъекту количество соединения по п.1 или 2, эффективное для лечения указанных заболеваний субъекта.

4. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью ингибитора КОМТ, включающая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 или 2 в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

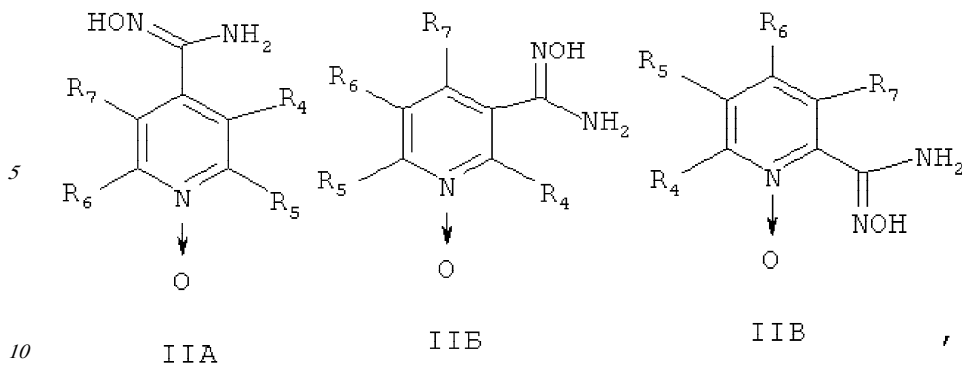
5. Применение соединения по п.1 или 2 при изготовлении лекарственного средства для лечения субъекта, страдающего расстройствами центральной или периферической нервной системы.

6. Применение соединения по п.1 или 2 при изготовлении лекарственного средства для лечения аффективных расстройств, болезни Паркинсона и паркинсонических расстройств, синдрома усталых ног, желудочно-кишечных заболеваний, состояний образования отеков и гипертензии.

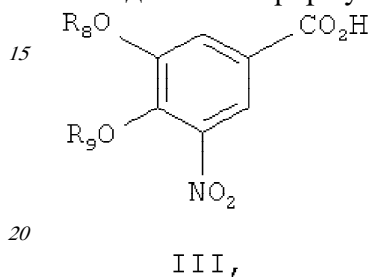
7. Применение соединения по п.1 или 2 в качестве ингибитора КОМТ.

8. Применение соединения по п.1 или 2 для изготовления лекарственного средства для применения в качестве ингибитора КОМТ.

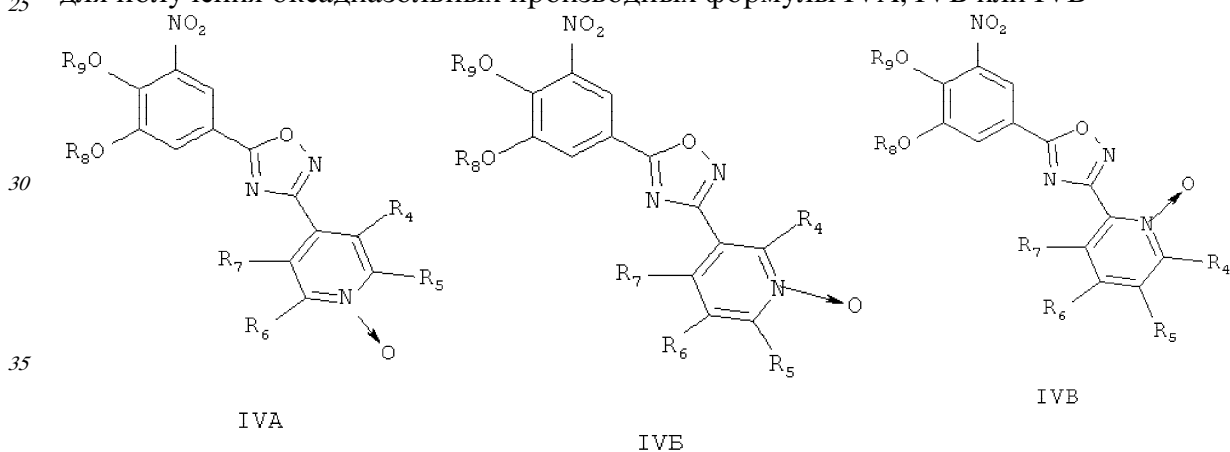
9. Способ получения соединений согласно формуле I, включающий стадии, при которых соединение формулы ПА, ПБ или ПВ



где R_4 , R_5 , R_6 и R_7 определены как в общей формуле I в п.1, подвергают циклизации с соединением формулы III

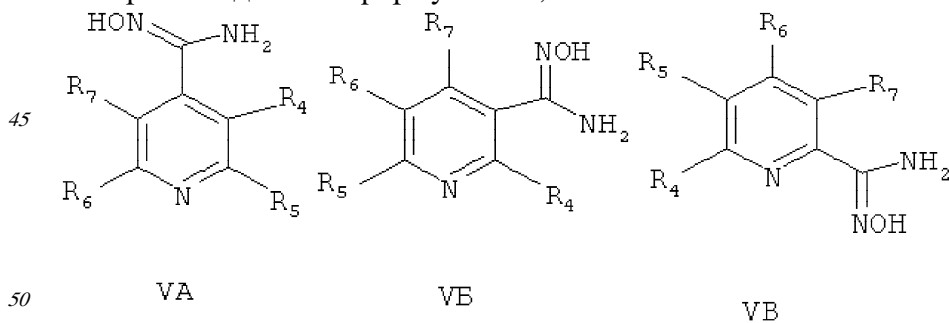


где R_8 и R_9 независимо друг от друга представляют собой водород или подходящие защитные группы для ароматических гидроксильных групп, при условиях, пригодных для получения оксадиазольных производных формулы IVA, IVB или IVB



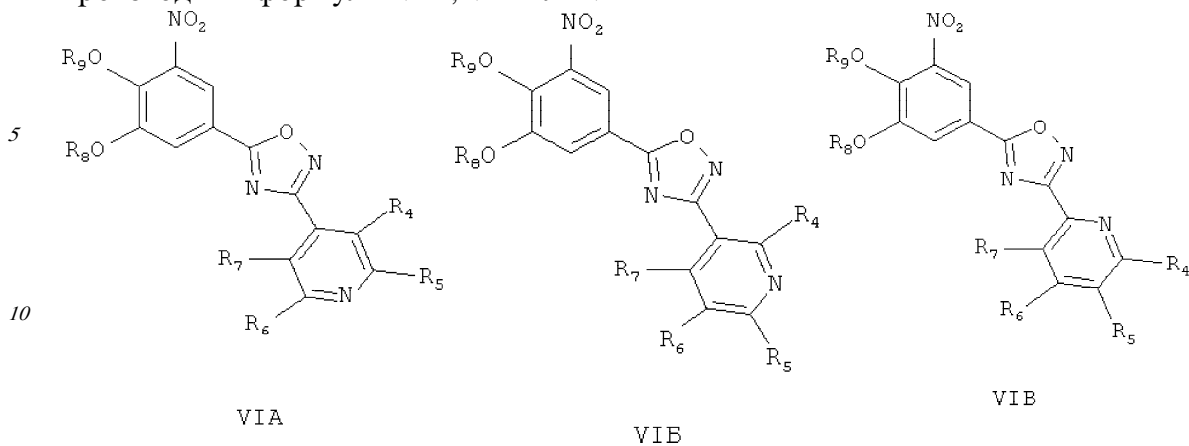
возможно с последующим удалением защитных групп R_8 и/или R_9 .

40 10. Способ получения соединений согласно формуле I, включающий стадии, при которых соединение формулы VA, VB или VB



где R_4 , R_5 , R_6 и R_7 определены как в общей формуле I в п.1, подвергают циклизации с соединением формулы III при условиях, пригодных для получения оксадиазольных

производных формулы VIA, VIБ или VIВ



15 с последующим окислением пиридинского атома азота, что дает соединение согласно формуле IVA, IVБ или IVВ, возможно с последующим удалением защитных групп R₈ и/или R₉.

11. Способ по п.9 или 10, где соединение формулы III активируют в ходе реакции с тионилхлоридом или 1,1-карбонилдиимидазолом.

12. Способ по п.9 или 10, где стадию циклизации, состоящую из конденсации и дегидратации, проводят последовательно в одном реакционном сосуде.

13. Способ по п.9 или 10, где стадию циклизации выполняют в присутствии подходящего органического основания.

14. Способ по п.13, где стадию циклизации выполняют в присутствии пиридина.

15. Способ по любому из пп.9, 10 или 14, где группы R₈ и R₉ независимо друг от друга или вместе удаляют и заменяют водородом или группой, которая гидролизуется при физиологических условиях.

16. Способ по любому из пп.9, 10 или 14, где R₈ и R₉ соединения формулы III независимо друг от друга представляют собой метил или водород.

17. Способ по п.16, где метильную группу удаляют в ходе реакции с хлоридом алюминия и пиридином в N-метилпирролидиноне.

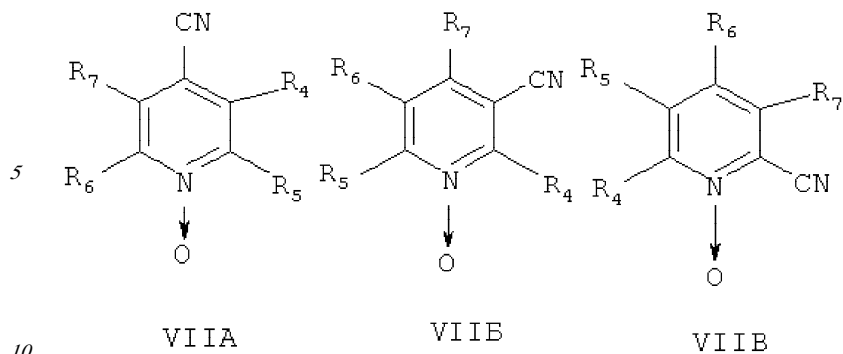
18. Способ по любому из пп.9, 10, 14 или 17, где конденсацию и дегидратацию выполняют в диполярном апротонном растворителе.

19. Способ по п.18, где конденсацию и дегидратацию выполняют в диметилацетамиде, N-метилпирролидиноне или диметилсульфоксиде.

20. Способ по любому из пп.10, 14, 17 или 19, где пиридинский атом азота оксадиазольного соединения формулы VIA, VIБ или VIВ окисляют пероксидом водорода, надуксусной кислотой, трифторнадуксусной кислотой или комплексом мочевины - пероксид водорода и трифторуксусным ангидридом.

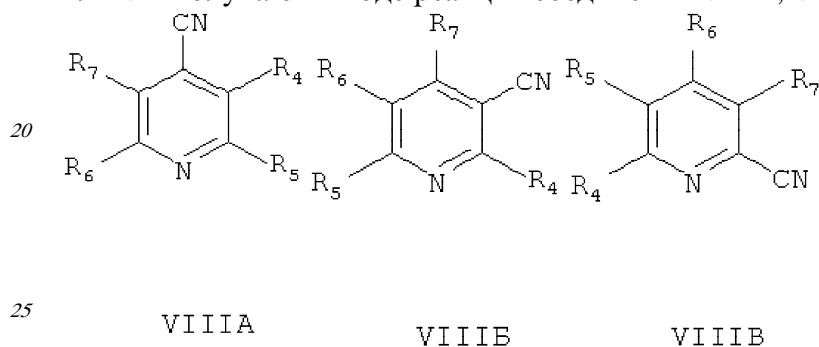
21. Способ по любому из пп.9, 14, 17 или 19, где соединение формулы IIIА, IIIБ или IIIВ получают в ходе реакции соединения VIIА, VIIБ или VIIВ соответственно

50



где R_4 , R_5 , R_6 и R_7 определены как в общей формуле 1 в п.1, с гидроксиламином в присутствии хелатообразующего агента при условиях, подходящих для получения производных амидоксима.

15 22. Способ по любому из пп.10, 14, 17 или 19, где соединение формулы VA, VB или VB получают в ходе реакции соединения VIIA, VIIБ или VIIБ соответственно



30 где R_4 , R_5 , R_6 и R_7 определены как в общей формуле I в п.1, с гидроксиламином в присутствии хелатообразующего агента при условиях, подходящих для получения производных амидоксима.

23. Способ по п.19, где хелатообразующий агент выбран из группы, состоящей из 8-гидроксихинолина, орто-фенантролина и их гидратов или производных.

35 24. Способ по п.20, где хелатообразующий агент выбран из группы, состоящей из 8-гидроксихинолина, орто-фенантролина и их гидратов или производных.

25. Способ получения соединений согласно формуле I, при котором окисляют соответствующее пиридиновое соединение до соединения N-оксида пиридина.

40

45

50