

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **022964**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.03.31

(51) Int. Cl. **A61K 31/497 (2006.01)**

(21) Номер заявки
201290638

(22) Дата подачи заявки
2011.01.13

(54) **СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИРУЮЩИЕ ФЕРМЕНТЫ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗЫ, И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ДАННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**

(31) **61/294,575**

(56) **US-A1-20090048228
WO-A1-0118045**

(32) **2010.01.13**

(33) **US**

(43) **2013.02.28**

(86) **PCT/US2011/021089**

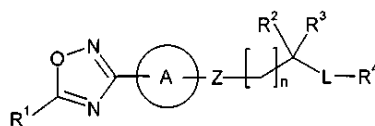
(87) **WO 2011/088181 2011.07.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ТЕМПЕРО ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Балоглу Эркан, Гхош Шомир, Лобера
Мерседес, Шмидт Дарби (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Раскрыты соединения формулы



в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, Z, L и n определены в настоящем описании, способы получения данных соединений и их применение в фармацевтических композициях для лечения опосредованных HDAC заболеваний или расстройств.

B1**022964****022964****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют ферменты гистондеацетилазы (HDAC), и фармацевтическим композициям, содержащим данные соединения.

Предпосылки к созданию изобретения

Организация хроматина включает ДНК, закрученную вокруг октамеров гистона, образующих нуклеосомы. Коровые гистоны с N-терминальными хвостами, вытянутыми из компактных нуклеосомных коровых частиц, можно ацетилировать или деацетилировать по эпсилон-лизиновым остаткам, влияя на белковые взаимодействия гистон-ДНК и гистон-не гистон. Гистондеацетилазы (HDAC) катализируют деацетилирование гистоновых и негистоновых белков и играют важную роль в эпигенетической регуляции. В настоящее время известно 18 HDAC, которые организованы в три класса: HDAC I класса (HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC8 и HDAC11), которые, главным образом, локализованы в ядре, HDAC II класса (HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC9 и HDAC10), которые перемещаются между ядром и цитоплазмой, и HDAC III класса (SIRT1-7), клеточная организация которых включает различные органеллы.

HDAC II класса дополнительно характеризуются как HDAC IIa класса и HDAC IIb класса.

HDAC9 представляют собой гистондеацетилазы IIa класса, высокоэкспрессируемые в Т-регуляторных клетках (Treg) человека. Дефицит HDAC9: 1) увеличивает экспрессию Foxp3 (и других маркеров Т-регуляторных клеток), 2) повышает ацетилирование Foxp3 и гистона 3, 3) усиливает связывание Foxp3 ДНК, 4) увеличивает число Т-регуляторных клеток, 5) повышает супрессорную активность *in vitro* и *in vivo* и 6) облегчает колит у крыс. Т-регуляторные клетки, которые являются дефицитными в HDAC9, вызывают постоянную переносимость полностью несовместимых сердечных аллотрансплантатов. Кроме того, ингибиторы HDAC9 могут быть применимы для лечения заболеваний и нарушений, связанных с аномальной клеточной пролиферацией, дифференциацией и выживанием, например опухолей молочной железы и предстательной железы.

Из предварительных данных видно, что направленное воздействие на HDAC7, гистондеацетилазу IIa класса, повышает супрессию Т-регуляторных клеток *in vitro* и *in vivo*. HDAC7 усиливает функцию Foxp3⁺ Т-регуляторных клеток и приводит к долговременному существованию аллотрансплантата.

Было показано, что ингибирование HDAC6, HDAC IIb класса повышает супрессорную функцию Т-регуляторных клеток *in vitro* наряду с повышенной экспрессией генов, ассоциированных с белком Foxp3 и Т-регуляторными клетками, включая CTLA, IL-10, TNF18. Ингибирование HDAC6 *in vivo* уменьшало тяжесть колита в модели колита, вызванного декстраном сульфата натрия, и модели адаптивного переноса колита CD4⁺CD62L^{high}. Кроме того, ингибирование HDAC6 субтерапевтической дозой рапамицина приводило к продолжительному существованию сердечного аллотрансплантата.

Исходя из упомянутых выше данных, ожидается, что перорально доступный селективный низкомолекулярный ингибитор активности HDAC II класса (более конкретно, HDAC9, или HDAC7, или HDAC6) будет модулировать аутоиммунные заболевания за счет расширения и повышения активности Т-регуляторных клеток.

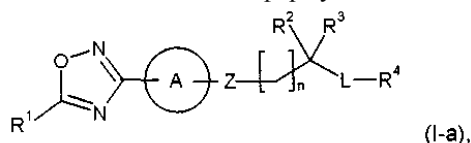
Ингибирование других HDAC II класса, например HDAC4 и 5, уменьшает миогенез за счет модулирования стабильности и активности комплексов HDAC-MeF2, и потенциально может оказаться применимым для лечения заболеваний мышц и сердца, включая гипертрофию сердца и сердечную недостаточность. Кроме того, ингибирование активности HDAC II класса представляет собой новый подход к прерыванию клеточного цикла или вмешательству в его регуляцию.

Ингибиторы HDAC II класса имеют терапевтический потенциал для изучения и/или лечения заболеваний или состояний, улучшаемых посредством модулирования активности HDAC (в частности, клеточно-пролиферативных заболеваний (таких как рак), диабета (диабет I и/или II типа), воспаления, сердечных заболеваний, ожирения, инсульта, эпилепсии, депрессии, иммунологического заболевания или вирусной или грибковой инфекции).

Однако многие ингибиторы HDAC ингибируют все изоформы HDAC. Было бы предпочтительно идентифицировать ингибиторы HDAC, которые ингибируют одну или более, но не все изоформы HDAC.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a



где

R¹ представляет собой галоген(C₁-C₂)алкил, где указанный галоген(C₁-C₂)алкил содержит по меньшей мере 2 атома фтора;

A представляет собой необязательно замещенный (C₃-C₆)циклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил,

где необязательно замещенный циклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из (C₁-C₄)алкила, галогена, циано и (C₁-C₄)алкокси;

Z представляет собой -C(=O)NR^X-, -NR^XC(=O)-, -SO₂NR^X-, -NR^XSO₂-, -NHCH(CF₃)-, -CH(CF₃)NH-, -(C₁-C₄)алкил, -NR^X- или -(C₁-C₃)алкил-NR^X-, где R^X представляет собой водород или необязательно замещенный (C₂-C₆)алкил, где указанный необязательно замещенный (C₂-C₆)алкил необязательно замещен цианогруппой;

n равно 0-3;

когда n равно 0, оба R² и R³ представляют собой H,

когда n равно 1-3, R² и R³ независимо выбраны из H и (C₁-C₄)алкила, или R² представляет собой -(C₁-C₄)алкил-NR^AR^B, гидроксил, или (C₁-C₃)алкокси, и R³ представляет собой H или (C₁-C₄)алкил, где R^A и R^B независимо выбирают из (C₁-C₄) алкила;

или R² и R³, взятые вместе с атомом, с которым они связаны, образуют необязательно замещенную 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную или гетероциклоалкильную группу, где указанная гетероциклоалкильная группа содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и указанная необязательно замещенная циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₄)алкила; и

L представляет собой 5-6-членный гетероарил или фенил, который замещен R⁴ и необязательно дополнительно замещен,

где, когда L дополнительно замещен, L замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₄)алкила;

R⁴ представляет собой H, галоген, ((C₁-C₄)алкил)((C₁-C₄)алкил)N(C₁-C₄)алкокси, необязательно замещенный (C₃-C₆)циклоалкил, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил,

где указанный необязательно замещенный циклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, галоген(C₁-C₄)алкила и (C₁-C₄)алкокси;

или L-R⁴, взятые вместе, образуют тетрагидроизохинолильную группу, где указанный 5-6-членный гетероарил представляет собой 5-членную гетероарильную группу, содержащую один кольцевой гетероатом азота, кислорода или серы, и необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных кольцевых атомов азота, или 6-членную гетероарильную группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов азота;

при условии, что соединение не представляет собой N-(фенилметил)-4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-амин;

или его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, и дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I-a или его соль.

Подробное описание изобретения

Подразумевается, что альтернативные определения различных групп и замещающих групп формулы I-a, приведенных в данном описании, предназначены, в частности, для описания каждого варианта соединений, раскрытых в настоящем изобретении, отдельно, а также группы одного или более вариантов соединений.

Объем настоящего изобретения включает любую комбинацию определений данных групп и замещающих групп.

В одном из вариантов осуществления R¹ собой галоген(C₁-C₂)алкильную группу, содержащую по меньшей мере 2 фторидные группы. В конкретном варианте осуществления R¹ представляет собой CF₃.

В другом варианте осуществления A представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную 1-2 группами, независимо выбранными из (C₁-C₄)алкила, галогена, циано и (C₁-C₄)алкокси. В следующих вариантах осуществления A представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную 1 группой, выбранной из метила, этила, фтора, хлора, метокси, этокси и циано. В конкретных вариантах осуществления A представляет собой незамещенную фенильную группу или фенильную группу, замещенную этильной, фторной, циано- или метоксигруппой.

В еще одном варианте осуществления A представляет собой циклопропильную, циклопентильную или циклогексильную группу, необязательно замещенную 1-2 группами, независимо выбранными из (C₁-C₄)алкила и (C₁-C₄)алкокси. В следующих вариантах осуществления A представляет собой циклопропильную, циклопентильную или циклогексильную группу, необязательно замещенную 1-2 группами, независимо выбранными из метила, этила, трет-бутила, метокси и этокси. В выбранных вариантах осуществления A представляет собой циклопропильную, циклопентильную или циклогексильную группу.

В следующих вариантах осуществления A представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-2 группами, независимо выбранными из (C₁-C₄)алкила, галогена, циано и (C₁-C₄)алкокси. В других вариантах осуществления A представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1 группой, выбранной из метила, этила и фтора, и 5-6-членный гетероарил содержит 1 гетероатом в цикле, выбранный из N, O и S, и необязательно содержит 1 дополнительный циклический атом азота. В выбранных вариантах осуществления A представляет собой оксазолил, пиразолил или тие-

нил, необязательно замещенный метильной группой. В других выбранных вариантах осуществления А представляет собой пиразолил или тиенил, необязательно замещенный метильной группой. В конкретных вариантах осуществления А представляет собой тиенил. В других конкретных вариантах осуществления А представляет собой оксазолил.

В других вариантах осуществления А представляет собой пиридинильную или пиридил-N-оксидную группу, необязательно замещенную 1-2 группами, независимо выбранными из (C₁-C₄)алкила, галогена, циано и (C₁-C₄)алкокси. В следующих вариантах осуществления А представляет собой пиридинильную или пиридил-N-оксидную группу, необязательно замещенную 1 группой, выбранной из метила, этила, фтора, хлора, метокси, этокси, циано. В выбранных вариантах осуществления А представляет собой пиридил или пиридил-N-оксид. В конкретных вариантах осуществления А представляет собой пиридил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет собой -C(=O)NR^X- или -NR^XC(=O)-. В другом варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет собой SO₂NR^X- или -NR^XSO₂-. В другом варианте осуществления Z представляет собой -NHCH(CF₃)- или -CH(CF₃)NH-. В другом варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет собой -(C₁-C₄)алкил-. В другом варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет собой -NR^X- или -(C₁-C₃)алкил-NR^X-.

Для каждого из упомянутых выше вариантов осуществления Z каждый R^X может быть независимо выбран из H, (C₁-C₄)алкила и необязательно замещенного (C₂-C₄)алкила, где указанный необязательно замещенный (C₂-C₄)алкил необязательно замещен цианогруппой. Для каждого из упомянутых выше вариантов осуществления Z, R^X каждый R^X может быть независимо выбран из H, метила, этила, трет-бутила и цианоэтила-. В конкретных вариантах осуществления каждый R^X независимо представляет собой H, метил или цианоэтил, более конкретно, R^X представляет собой H или метил.

В конкретных вариантах осуществления Z представляет собой -C(=O)NR^X-, -SO₂NR^X-, -CH(CF₃)NH-, метил (метиленил), этил (этиленил), -NR^X- или (C₁-C₃)алкил-NR^X-, где каждый R^X независимо представляет собой H, метил или этил. В конкретных вариантах осуществления каждый R^X независимо представляет собой H. В выбранных вариантах осуществления Z представляет собой -C(=O)NH-, -SO₂NH-, -CH(CF₃)NH-, этил (этиленил), -CH₂NH-, -CH₂N(CH₂CH₃)-, -CH(CH₃)N(CH₂CH₃)- или -CH(CH₃)NH-. В конкретных вариантах осуществления Z представляет собой -C(=O)NH- или -CH₂NH-.

В другом варианте осуществления n равно 0-3. В конкретных вариантах осуществления n равно 1 или n равно 0.

В другом варианте осуществления один из R² и R³ отличается от водорода. В еще одном варианте осуществления оба R² и R³ представляют собой (C₁-C₄)алкил (например, метил). В еще одном варианте осуществления один из R² и R³ представляет собой H, и другой из R² и R³ представляет собой C₁₋₄алкил (например, метил). В следующем варианте осуществления R² и R³, взятые вместе с атомом, с которым они связаны, образуют необязательно замещенную 4-, 5- или 6-членную циклоалкильную или гетероциклоалкильную группу, где указанная гетероциклоалкильная группа содержит 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, и указанная необязательно замещенная циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа необязательно замещена заместителем, выбранным из (C₁-C₄)алкила.

В другом варианте осуществления, когда n равно 2-3, R² и R³ независимо выбраны из H и (C₁-C₄)алкила.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, когда n равно 1-3, R² выбирают из (C₁-C₃)алкиламино(C₁-C₄)алкила, гидроксила и (C₁-C₄)алкокси, и R³ представляет собой H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, когда n равно 1-3, R² выбирают из гидроксила и (C₁-C₄)алкокси, и R³ выбирают из H. В другом варианте осуществления настоящего изобретения (для любого значения n) R² и R³ независимо выбраны из H и необязательно замещенного (C₁-C₄)алкила.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения (для любого значения n) R² выбирают из H и необязательно замещенного (C₁-C₄)алкила, и R³ выбирают из H и метила.

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения (для любого значения n) R² и R³ независимо выбраны из H и метила. В более конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения оба R² и R³ представляют собой H, или оба R² и R³ представляют собой метил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R² и R³, взятые вместе с атомом, с которым они связаны, образуют необязательно замещенную 4-, 5- или 6-членную циклоалкильную или гетероциклоалкильную группу, где указанная гетероциклоалкильная группа содержит 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, и указанная необязательно замещенная циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа необязательно замещена заместителем, выбранным из (C₁-C₄)алкила.

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения R² и R³, взятые вместе с атомом, с которым они связаны, образуют необязательно замещенную 4-, 5- или 6-членную циклоалкильную или гетероциклоалкильную группу, где указанная гетероциклоалкильная группа содержит 1 гетероатом, выбранный из N и O, и указанная необязательно замещенная циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа необязательно замещена заместителем, выбранным из (C₁-C₄)алкила.

В выбранных вариантах осуществления настоящего изобретения R² и R³, взятые вместе с атомом, с

которым они связаны, образуют тетрагидропиранильную, 2,2-диметилтетрагидропиранильную, циклопентильную, 1-метилпиперидинильную, циклопропильную, циклогексильную, 1-этилпиперидинильную, тетрагидрофуранильную, пиперидинильную, 1-метилпирролидинильную, 1-бензилпирролидинильную, 1-циклопропилметилпирролидинильную, оксетанильную, азетидинильную, 1-метилазетидинильную, 1-бензилазетидинильную или 1-циклопропилметилазетидинильную группу.

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом, с которым они связаны, образуют тетрагидропиранильную, 2,2-диметилтетрагидропиранильную, циклопентильную, 1-метилпиперидинильную группу.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения L представляет собой 5-6-членный гетероарил или фенил, который замещен R^4 и необязательно дополнительно замещен, где в случае, когда L дополнительно замещен, L замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из метила.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения L представляет собой 5-членный гетероарил, пиридил или фенил, который замещен R^4 и необязательно дополнительно замещен, где в случае, когда L дополнительно замещен, L замещен 1 заместителем, выбранным из метила.

В выбранных вариантах осуществления L представляет собой пиразолил, оксадиазолил, 1-метилимидазолил, тиазолил, тиенил, триазолил, пиридил, фенил, оксазолил или изоксазолил, любой из которых дополнительно замещен метильной группой.

В конкретных вариантах осуществления L представляет собой тиазолил, тиенил, триазолил, пиридил, фенил или оксазолил, который замещен метильной группой.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^4 представляет собой H, галоген, $((C_1-C_2)алкил)((C_1-C_2)алкил)N(C_1-C_3)алкокси-$, необязательно замещенный $(C_3-C_6)циклоалкил$, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, где указанный необязательно замещенный циклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена, циано, галоген $(C_1-C_2)алкила$ и $(C_1-C_2)алкокси$.

В выбранных вариантах осуществления R^4 представляет собой H, бром, диметиламиноэтокси- и необязательно замещенный пиридил, циклогексил, имидазолил, тиенил или фенил, где пиридил, циклогексил, имидазолил, тиенил или фенил необязательно замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из хлора, брома, фтора, трифторметила, метокси и циано.

В выбранных вариантах осуществления R^4 представляет собой H, бром, трифторметил, диметиламиноэтокси-, фенил, 4-хлорфенил, 2-бромфенил, 4-фторфенил, 4-цианофенил, 3-трифторметилфенил, 4-метоксифенил, циклогексил, имидазолил, тиенил, пирид-2-ил, пирид-3-ил или пирид-4-ил.

В выбранных вариантах осуществления настоящего изобретения $L-R^4$, взятые вместе, образуют тетрагидроизохинолильную группу.

Использованный в настоящем описании термин "алкил" представляет собой насыщенную, линейную или разветвленную углеводородную группу, которая может быть не замещена или замещена одним или более заместителями, определенными в настоящем описании. Примеры алкилов включают без ограничения метил (Me), этил (Et), н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил (3-метилбутил), неопентил (2,2-диметилпропил) и т.п. Термин " C_1-C_4 " относится к алкилу, содержащему от 1 до 4 атомов углерода.

Когда используется термин "алкил" в комбинации с другими замещающими группами, такой как "галогеналкил", или "циклоалкилалкил", или "арилалкил", подразумевается, что термин "алкил" включает двухвалентный линейный или разветвленный углеводородный радикал. Например, подразумевается, что "арилалкил" обозначает радикал-арилалкил, в котором алкильная группа представляет собой двухвалентный линейный или разветвленный углеродный радикал, и арильная группа определена в настоящем описании и представлена структурой связывания, имеющей место в бензильной группе ($-CH_2$ -фенил).

Кроме того, термин "алкил" можно использовать для определения двухвалентного заместителя, такого как группа, связанная с двумя другими группами. В этом случае подразумевается, что термин "алкил" включает двухвалентный линейный или разветвленный углеродный радикал. Например, подразумевается, что "пентил" представляет собой пентиленовый дирадикал, в котором пентильная группа представляет собой любой двухвалентный линейный ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$) или разветвленный ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $CH_3CH_2CH(CH_2CH_3)-$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$) радикал из 5 атомов углерода.

Использованный в настоящем описании термин "циклоалкил" представляет собой неароматический, насыщенный, циклический углеводородный цикл. Термин " $(C_3-C_8)циклоалкил$ " относится к неароматическому циклическому углеводородному циклу, содержащему от трех до восьми атомов углерода в цикле. Примеры " $(C_3-C_8)циклоалкильных$ " групп, используемых в настоящем изобретении, включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

"Алкокси" относится к группе, содержащей алкильный радикал, присоединенный через связывающий атом кислорода. Термин " $(C_1-C_4)алкокси$ " относится к линейному или разветвленному углеводородному радикалу, содержащему по меньшей мере от 1 до 4 атомов углерода, присоединенных через связывающий атом кислорода. Примеры " $(C_1-C_4)алкокси$ " групп, используемых в настоящем изобретении, включают без ограничения метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси и трет-бутокси.

"Арил" представляет собой группу или фрагмент, содержащий ароматический, одновалентный моноциклический или бициклический углеводородный радикал, содержащий от 6 до 10 атомов углерода цикла, которые могут быть не замещены или замещены одним или более заместителями, определенными в настоящем описании, и с которым может быть конденсировано одно или более циклоалкильных колец, которые могут быть не замещены или замещены одним или более заместителями, определенными в настоящем описании.

Как правило, в соединениях настоящего изобретения арил представляет собой фенил.

Гетероциклические группы могут представлять собой гетероарильные или гетероциклоалкильные группы.

"Гетероциклоалкил" представляет собой группу или фрагмент, включающий стабильный, неароматический моновалентный моноциклический или бициклический радикал, который является насыщенным или частично ненасыщенным, содержащий от 3 до 10 атомов в цикле, которые включают от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и который может быть не замещен или замещен одним или более заместителями, определенными в настоящем описании. Гетероциклоалкил может быть связан через любой атом моноциклического или бициклического радикала, что приводит к образованию устойчивой структуры. Данный термин включает бициклические гетероциклоалкильные группы, в которых циклы соединены через два атома каждого цикла, примером чего является структура связывания в 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептильной, 2-азабицикло[2.2.1]гептильной, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептильной, 7-окса-2-азабицикло[2.2.1]гептильной, 2-тиа-5-азабицикло[2.2.1]гептильной, 7-азабицикло[2.2.1]гептильной, 2,6-дизатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]децильной, 2-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]децильной, 2,4,9-триазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]децильной, 8-азабицикло[3.2.1]октильной, 2,5-диазабицикло[2.2.2]октильной, 2-азабицикло[2.2.2]октильной, 3-азабицикло[3.2.1]октильной, 8-азабицикло[3.2.1]октильной, октагидро-1Н-пиррол[3.2-b]пиридильной группе. Более точно, данный термин исключает бициклические гетероциклоалкильные группы, в которых циклы объединены через один атом каждого цикла (спиро), примером чего является структура связывания в 1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ильной группе. Иллюстративные примеры гетероциклоалкилов включают без ограничения азетидинил, пирролидил (или пирролидинил), пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тетрагидро-2Н-1,4-тиазинил, тетрагидрофурил (или тетрагидрофуранил), дигидрофурил, оксазолинил, тиазолинил, пиразолинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, 1,3-диоксоланил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил, 1,3-оксатиоланил, 1,3-оксатианил, 1,3-дитианил, азабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[3.3.1]нонил, азабицикло[4.3.0]нонил, оксабицикло[2.2.1]гептил и 1,5,9-триазабициклододецил.

Как правило, в соединениях настоящего изобретения гетероциклоалкильные группы представляют собой 5-членные и/или 6-членные гетероциклоалкильные группы, такие как пирролидил (или пирролидинил), тетрагидрофурил (или тетрагидрофуранил), тетрагидротиенил, дигидрофурил, оксазолинил, тиазолинил или пиразолинил, пиперидил (или пиперидинил), пиперазинил, морфолинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, 1,3-диоксанил, тетрагидро-2Н-1,4-тиазинил, 1,4-диоксанил, 1,3-оксатианил и 1,3-дитианил.

"Гетероарил" представляет собой группу или фрагмент, включающий ароматический моновалентный моноциклический или бициклический радикал, содержащий от 5 до 10 атомов в цикле, включающих от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, который может быть не замещен или замещен одним или более заместителями, определенными в настоящем описании. Данный термин также включает бициклические гетероциклические арильные соединения, содержащие арильный циклический фрагмент, конденсированный с гетероциклоалкильным циклическим фрагментом, содержащим от 5 до 10 атомов в цикле, включая от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, которые могут быть не замещены или замещены одним или более заместителями, определенными в настоящем описании. Кроме того, данный термин включает гетероциклические группы, содержащие азот и/или серу, где гетероатомы азота или серы необязательно окислены. Иллюстративные примеры гетероариллов включают без ограничения тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, фурил (или фуранил), изотиазолил, фуразанил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиазолил, пиридил (или пиридинил), пиридил-N-оксид, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, тетразинил, триазолил, тетразолил, бензо[b]тиенил, изобензофурил, 2,3-дигидробензофурил, хроменил, хроманил, индолизинил, изоиндолил, индолил, индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтридинил, хиназолинил, бензотиазолил, бензимидазолил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, изоиндолинил, индолинил, циннолинил, птеридинил, изотиазолил.

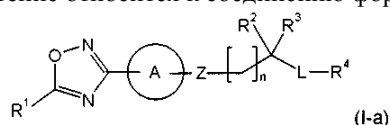
Некоторые из гетероарильных групп, присутствующих в соединениях настоящего изобретения, представляют собой 5-6-членные моноциклические гетероарильные группы. Выбранные 5-членные гетероарильные группы содержат один циклический гетероатом азота, кислорода или серы и необязательно содержат 1, 2 или 3 дополнительных циклических атома азота. Выбранные 6-членные гетероарильные группы содержат 1, 2, 3 или 4 циклических гетероатома азота. Выбранные 5- или 6-членные гетероарильные группы включают тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, фурил, изотиазолил, фуразанил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиазолил, триазолил и тетразолил или пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил и тиадиазолил.

Некоторые из гетероарильных групп, присутствующих в соединениях настоящего изобретения, представляют собой 9-10-членные бициклические гетероарильные группы. Выбранные 9-членные гетероарильные группы содержат один циклический гетероатом азота, кислорода или серы и необязательно содержат 1, 2 или 3 дополнительных циклических атома азота. Выбранные 10-членные гетероарильные группы содержат один циклический гетероатом азота, кислорода или серы и необязательно содержат 1, 2, 3 или 4 дополнительных циклических атома азота. Выбранные 9-10-членные гетероарильные группы включают бензо[b]тиенил, изобензофурил, 2,3-дигидробензофурил, хроменил, хроманил, индолизинил, изоиндолил, индолил, индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридирил, хиназолил, бензотиазолил, бензимидазолил, тетрагидрохинолинил, циннолинил, птеридинил.

Термины "галоген" и "гало" представляют собой хлор, фтор, бром или йод-заместители. Подразумевается, что "гидроксид" или "гидроксил" обозначает радикал -ОН. Подразумевается, что термин "оксо" обозначает кето-дирадикал (=О), такой, как присутствующий в пирролидин-2-оновом цикле.

Как будет понятно специалистам в данной области, соединениями настоящего изобретения являются только те соединения, для которых предполагается "химическая стабильность".

Конкретно, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-a)



где

R^1 представляет собой $-CF_3$;

A представляет собой необязательно замещенный (C_3 - C_6)циклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил,

где любой необязательно замещенный циклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из (C_1 - C_4)алкила, галогена, циано и (C_1 - C_4)алкокси;

Z представляет собой $-C(=O)NR^X$ -, $-NR^XC(=O)-$ -, $-SO_2NR^X$ -, $-NR^XSO_2$ -, $-NHCH(CF_3)-$ -, $-CH(CF_3)NH$ -, $-(C_1-C_4)$ алкил-, $-NR^X$ - или $-(C_1-C_3)$ алкил- NR^X -, где R^X представляет собой водород или необязательно замещенный (C_2 - C_6)алкил, где указанный необязательно замещенный (C_2 - C_6)алкил необязательно замещен цианогруппой;

n равно 0-3;

когда n равно 0, оба R^2 и R^3 представляют собой H,

когда n равно 1-3, R^2 и R^3 независимо выбраны из H и (C_1 - C_4)алкила, или R^2 выбирают из гидроксид и (C_1 - C_4)алкокси, и R^3 представляет собой H или (C_1 - C_4)алкил,

или R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом, с которым они связаны, образуют необязательно замещенную 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную или гетероциклоалкильную группу, где указанная гетероциклоалкильная группа содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и указанная необязательно замещенная циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из (C_1 - C_4)алкила; и

L представляет собой 5-6-членный гетероарил или фенил, который замещен R^4 и необязательно дополнительно замещен,

где, когда L дополнительно замещен, L замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C_1 - C_4)алкила;

R^4 представляет собой H, галоген, $((C_1-C_4)$ алкил) $((C_1-C_4)$ алкил)N(C_1-C_4)алкокси, необязательно замещенный (C_3 - C_6)циклоалкил, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил,

где указанные необязательно замещенные циклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, галоген(C_1 - C_4)алкила и (C_1 - C_4)алкокси;

или L- R^4 , взятые вместе, образуют тетрагидроизохинолильную группу, где любой указанный 5-6-членный гетероарил представляет собой 5-членную гетероарильную группу, содержащую один кольцевой гетероатом азота, кислорода или серы, и необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных кольцевых атомов азота или 6-членную гетероарильную группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов азота; и

при условии, что данное соединение не представляет собой N-(фенилметил)-4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-амин;

или к его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли.

Соответственно, изобретение также относится к соединению формулы I-a, где

R^1 представляет собой CHF_2 или CF_3 ;

A представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную 1 группой, выбранной из метила, этила, фтора, хлора, метокси, этокси и циано; или

A представляет собой циклопропильную, цикlopентильную или циклогексильную группу, обяза-

тельно замещенную 1-2 группами, независимо выбранными из метила, этила, трет-бутила, метокси или этокси; или

A представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1 группой, выбранной из метила, этила и фтора, где 5-6-членный гетероарил содержит 1 гетероатом в цикле, выбранный из N, O и S, и необязательно содержит 1 дополнительный атом азота в цикле,

Z представляет собой $-C(=O)NR^X$ -, $-NR^XC(=O)-$, $-NHCH(CF_3)-$, $-CH(CF_3)NH-$, $-(C_1-C_4)$ алкил- или $-(C_1-C_3)$ алкил- NR^X -, где R^X представляет собой H, (C_1-C_4) алкил- или необязательно замещенный (C_2-C_4) алкил, где указанный необязательно замещенный (C_2-C_4) алкил необязательно замещен цианогруппой;

n равно 0-3, и R^2 и R^3 независимо выбраны из H и необязательно замещенного (C_1-C_4) алкила, или

n равно 1-3, и R^2 представляет собой гидроксил, и R^3 представляет собой H, или

n равно 0-3, и R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом, с которым они связаны, образуют необязательно замещенную 4-, 5- или 6-членную циклоалкильную или гетероциклоалкильную группу, где указанная гетероциклоалкильная группа содержит 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, и указанная необязательно замещенная циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа необязательно замещена заместителем, выбранным из (C_1-C_4) алкила;

L представляет собой 5-6-членный гетероарил или фенил, который замещен R^4 и необязательно дополнительно замещен, где, когда L дополнительно замещен, L замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из метила; и

R^4 представляет собой H, галоген, $((C_1-C_2)$ алкил) $((C_1-C_2)$ алкил)N (C_1-C_3) алкокси, необязательно замещенный (C_3-C_6) циклоалкил, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, где указанные необязательно замещенные циклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещены 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена, циано, галоген (C_1-C_2) алкила, (C_1-C_2) алкокси;

или к его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, изобретение также относится к соединению, которое определено в настоящем описании, где

n равно 0-3, и R^2 и R^3 независимо выбраны из H и необязательно замещенного (C_1-C_4) алкила, или

n равно 1-3, R^2 представляет собой гидроксил, и R^3 представляет собой H, или

n равно 0-3, и R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом, с которым они связаны, образуют необязательно замещенную 4-, 5- или 6-членную циклоалкильную или гетероциклоалкильную группу, где указанная гетероциклоалкильная группа содержит 1 гетероатом, выбранный из N и O, и указанная необязательно замещенная циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа необязательно замещена заместителем, независимо выбранным из (C_1-C_4) алкила;

L представляет собой 5-членный гетероарил, пиридил или фенил, который замещен R^4 и необязательно дополнительно замещен, где, когда L дополнительно замещен, L замещен 1 заместителем, выбранным из метила; и

R^4 представляет собой H, бром, диметиламиноэтокси- и необязательно замещенный пиридил, циклогексил, имидазолил, тиенил или фенил, где пиридил, циклогексил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолил, тиенил или фенил необязательно замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из хлора, брома, фтора, трифторметила, метокси и циано;

или к его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединению согласно формуле I-a, где

R^1 представляет собой CHF_2 или CF_3 ;

A представляет собой незамещенную фенильную группу или фенильную группу, замещенную этильной, фторидной, циано или метоксигруппой, или тиенильную, пиридинную, циклопропильную, циклопентильную или циклогексильную группу;

Z представляет собой $-C(=O)NH-$ или $-CH_2NH-$;

n равно 0 или 1, и оба R^2 и R^3 представляют собой H, или оба R^2 и R^3 представляют собой метил, или

n равно 1, и R^2 представляет собой гидроксил, и R^3 представляет собой H или метил, или

n равно 0 или 1, и R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом, с которым они связаны, образуют тетрагидропиранильную группу;

L представляет собой триазолил, тиенил, триазолил, пиридил, фенил или оксазолил, любой из которых необязательно замещен метильной группой;

R^4 представляет собой H, бром, диметиламиноэтокси-, фенил, 4-хлорфенил, 2-бромфенил-, 4-фторфенил, 4-цианофенил, 3-трифторметилфенил, 4-метоксифенил, циклогексил, имидазолил, тиенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил или пиридин-4-ил; или

L- R^4 , взятые вместе, образуют тетрагидроизохинолильную группу;

или к его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединению согласно формуле I-a, где

R^1 представляет собой CHF_2 или CF_3 ;

A представляет собой незамещенную фенильную или пиридинную группу;

Z представляет собой $-C(=O)NH-$ или $-CH_2NH-$;
 n равно 1;
 оба R^2 и R^3 представляют собой метил, или
 R^2 представляет собой гидроксил, и R^3 представляет собой метил, или
 оба R^2 и R^3 представляют собой водород, или
 R^2 представляет собой метил, и R^3 представляет собой водород, или
 R^2 представляет собой гидроксил, и R^3 представляет собой водород, или
 R^2 представляет собой диметиламино, и R^3 представляет собой H, или
 R^2 представляет собой N,N-диметиламиноэтил, и R^3 представляет собой H, или
 R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом, с которым они связаны, образуют тетрагидропиранильную группу;
 L представляет собой тиазолил, тиенил, триазолил, пиридил, фенил или оксазолил, любой из которых необязательно замещен метильной группой;
 R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном (хлором или фтором), циано, галоген(C_1 - C_2)алкилом или (C_1 - C_2)алкокси;
 или к его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли.

Использованный в настоящем описании термин "соединение(ия) настоящего изобретения" обозначает соединение формулы (I-a) (определенное выше) в любой форме, то есть любую солевую или несолеую форму (например, форму свободной кислоты или основания или в виде его фармацевтически приемлемой соли) и любую его физическую форму (например, включая нетвердые формы (например, жидкие или полужидкие формы) и твердые формы (например, аморфные или кристаллические формы, конкретные полиморфные формы, сольваты, включая гидраты (например, моно-, ди- и полугидраты)), и смеси различных форм.

Использованный в настоящем описании термин "необязательно замещенный" обозначает незамещенные группы или циклы (например, циклоалкильный, гетероциклический и гетероарильный циклы) и группы или циклы, замещенные одним или более конкретными заместителями.

Соединения формулы I-a могут иметь один или более асимметрических центров (называемых также хиральными центрами) и могут, следовательно, существовать в виде индивидуальных энантиомеров, диастереомеров или других стереоизомерных форм, или их смесей. Хиральные центры, такие как хиральные атомы углерода, могут также находиться в заместителе, таком как алкильная группа. Когда стереохимия хирального центра, присутствующего в формуле I-a или в любой приведенной в настоящем описании химической структуре, не определена, подразумевается, что данная структура включает все индивидуальные стереоизомеры и все смеси. Таким образом, соединения формулы I-a, содержащие один или более хиральных центров, можно использовать в виде рацемических смесей, скалемических смесей или в виде диастереомерно или энантиомерно чистых веществ.

Индивидуальные стереоизомеры соединения формулы I-a, содержащие один или более асимметрических центров, можно разделить способами, которые известны специалистам в данной области. Например, такое разделение можно осуществить (1) путем образования диастереомерных солей, комплексов или других производных; (2) путем селективной реакции со стереоизомер-специфическим реагентом, например, при помощи ферментативного окисления или восстановления; или (3) при помощи газожидкостной или жидкостной хроматографии в хиральном окружении, например на хиральном носителе, таком как силикагель со связанным хиральным лигандом, или в присутствии хирального растворителя. Опытному специалисту будет понятно, что, когда требуемый стереоизомер превращают в другой химический объект при помощи одной из описанных выше методик разделения, необходима дополнительная стадия для высвобождения требуемой формы. Альтернативным образом, можно синтезировать конкретные стереоизомеры при помощи асимметрического синтеза с использованием оптически активных реагентов, веществ, катализаторов или растворителей или превращением одного энантиомера в другой путем асимметрического превращения.

Когда раскрытое соединение или его соль названо или изображено при помощи структуры, понятно, что данное соединение или его соль, включая сольваты (в частности, гидраты), может существовать в виде кристаллических форм, некристаллических форм или их смесей. Соединение, или его соль, или сольваты (в частности, гидраты), может также проявлять полиморфизм (то есть способность существовать в виде различных кристаллических форм). Такие различные кристаллические формы обычно известны как "полиморфы". Следует понимать, что описанное соединение или его сольваты (в частности, гидраты), будучи названным или изображенным при помощи структуры, включает также все полиморфы. Полиморфы имеют одинаковый химический состав, но различаются упаковкой, геометрическим окружением и другими описательными свойствами кристаллического твердого состояния. Следовательно, полиморфы могут иметь разные физические свойства, такие как форма, плотность, твердость, деформируемость, устойчивость и растворимость. Как правило, полиморфы имеют разные температуры плавления, ИК-спектры и порошковые рентгенограммы, которые можно использовать для идентификации. Специалист в данной области поймет, что можно получить различные полиморфы, например, изменяя или регулируя условия, используемые при кристаллизации/перекристаллизации соединения.

Вследствие своего потенциального применения в медицине соли соединений формулы I-a предпочт-

тительно являются фармацевтически приемлемыми солями. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают соли, описанные Berge, Bighley и Monkhouse, J. Pharm. Sci (1977) 66, p. 1-19. Соли, попадающие под термин "фармацевтически приемлемые соли", относятся к нетоксичным солям соединений настоящего изобретения.

Обычно соль можно легко получить при использовании требуемой кислоты или основания, при необходимости. Соль может быть выделена осаждением из раствора и собрана фильтрованием или может быть получена выпариванием растворителя.

Когда соединение настоящего изобретения представляет собой основание (содержит основную группу), требуемую солевую форму можно получить любым подходящим способом, известным в данной области, включая обработку данного свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористо-водородная кислота, бромисто-водородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., или органической кислотой, такой как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота и т.п., или пиранозидильной кислотой, такой как глюкуроновая кислота или галактуронозная кислота, или альфа-гидроксикислотой, такой как лимонная кислота или винная кислота, или аминокислотой, такой как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, или ароматической кислотой, такой как бензойная кислота или коричная кислота, или сульфоновой кислотой, такой как п-толуосульфокислота, метансульфокислота, этансульфокислота или т.п.

Подходящие аддитивные соли получают из кислот, образующих нетоксичные соли, и примеры включают ацетат, п-аминобензоат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисметилсалицилат, бисульфат, битартрат, борат, эдетат кальция, камсилат, карбонат, клавуланат, цитрат, циклогексилсульфамат, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, этандисульфонат, этансульфонат, формиат, фумарат, глутептат, глюконат, глутамат, гликолят, гликолиларсанилат, гексилсорцинат, гидрабамина, гидробромид, гидрохлорид, дигидрохлорид, гидрофумарат, гидрофосфат, гидройодид, гидромалеат, гидросукцинат, гидроксинафтоат, изетионат, итаконат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, малеат монокальция, мукат, напсилат, нитрат, N-метилглюкамин, оксалат, оксалоацетат, памоат (эмбонат), палмат, пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, пируват, полигалактуронат, пропионат, сахарат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтилоид, трифторацетат и валерат.

Другие примеры кислотно-аддитивных солей включают пиросульфат, сульфит, бисульфит, деканонат, каприлат, акрилат, изобутират, капроат, гептаноат, пропионат, оксалат, малонат, суберат, себацат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксibenзоат, фталат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, лактат, γ -гидроксibenутират, манделат и сульфонаты, такие как ксилосульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат и нафталин-2-сульфонат.

Если основное соединение изобретения выделяют в виде соли, соответствующую форму свободного основания данного соединения можно получить любым подходящим способом, известным в данной области, включая обработку соли неорганическим или органическим основанием, подходящим неорганическим или органическим основанием, pK_a которого выше, чем у формы свободного основания данного соединения.

Если соединение изобретения представляет собой кислоту (содержит кислотную группу), требуемую соль можно получить любым подходящим способом, известным в данной области, включая обработку свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного или щелочно-земельного металла или т.п. Иллюстративные примеры подходящих солей включают органические соли, полученные из аминокислот, таких как глицин и аргинин, аммиака, первичных, вторичных и третичных аминов и циклических аминов, таких как N-метил-D-глюкамин, диэтиламин, изопропиламин, триметиламин, этилендиамин, дициклогексиламин, этаноламин, пиперидин, морфолин и пиперазин, и также неорганические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Некоторые из соединений настоящего изобретения могут образовывать соли с одним или более эквивалентами кислоты (если соединение содержит основную группу) или основания (если соединение содержит кислотную группу). В объем настоящего изобретения включены все возможные стехиометрические и нестехиометрические солевые формы.

Соединения настоящего изобретения, содержащие и основную, и кислотную группу, могут быть в виде цвиттерионов, кислотно-аддитивной соли основной группы или основных солей кислотной группы.

В изобретении также предоставлено превращение одной фармацевтически приемлемой соли соединения настоящего изобретения, например гидрохлоридной соли, в другую фармацевтически приемлемую соль соединения настоящего изобретения, например соль натрия.

В отношении сольватов соединений формулы I-a или их солей, находящихся в кристаллической форме, квалифицированному специалисту будет понятно, что можно получить фармацевтически приемлемые сольваты, в которых молекулы растворителя внедряются в кристаллическую решетку в процессе

кристаллизации. Сольваты могут включать неводные растворители, такие как этанол, изопропанол, ДМСО, уксусную кислоту, этаноламин и этилацетат, или они могут включать воду в качестве растворителя, который включается в кристаллическую решетку. Сольваты, в которых растворителем, включенным в кристаллическую решетку, является вода, обычно называют "гидратами". Гидраты включают стехиометрические гидраты, и также составы, содержащие переменные количества воды. Настоящее изобретение включает все подобные сольваты.

Представленное изобретение включает также меченные радиоактивными изотопами соединения, идентичные соединениям, перечисленным в формуле (I-a), за исключением того факта, что один или более атомов замещены атомом, атомная масса или массовое число которого отличается от атомной массы или массового числа, наиболее распространенного в природе. Примеры изотопов, которые можно ввести в соединения настоящего изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора, йода и хлора, такие как ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I или ^{125}I .

Соединения настоящего изобретения и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений, содержащие упомянутые выше изотопы и/или другие изотопы других атомов, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Меченные радиоактивными изотопами соединения настоящего изобретения, например соединения, в которые ввели радиоактивные изотопы, такие как ^3H или ^{14}C , применимы в анализе распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Меченные тритием, то есть ^3H , и углеродом-14, то есть ^{14}C , изотопы, особенно предпочтительны вследствие простоты их получения и детектируемости. Изотопы ^{11}C и ^{18}F особенно применимы для ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии).

Поскольку соединения формулы (I-a) предназначены для применения в фармацевтических композициях, легко понять, что каждое из них предпочтительно предоставлено, по существу, в чистом виде, например, с чистотой по меньшей мере 60%, более подходящим образом с чистотой по меньшей мере 75% и предпочтительно по меньшей мере 85%, в особенности с чистотой по меньшей мере 98% (% приведены по массе исходя из массы основного вещества). Препараты соединений с примесями можно использовать для получения более чистых форм, используемых в фармацевтических композициях.

Соединения формулы I-a можно получить с использованием методик синтеза, показанных на приведенных далее схемах, или пользуясь знаниями квалифицированного химика-органика. Способы синтеза, представленные на данных схемах, применимы для получения соединений изобретения, имеющих множество различных групп R^1 и R^2 , с использованием соответствующих предшественников, которые защищены подходящим образом в случае необходимости для достижения совместимости с описанными здесь реакциями. В результате последующего снятия защиты, где это необходимо, получают соединения описанной в общем виде природы. Несмотря на то что приведены схемы только с соединениями формулы I-a, они являются иллюстрацией способов, которые можно применять для получения соединений согласно изобретению.

Промежуточные соединения (соединения, применяемые для получения соединений настоящего изобретения) могут также присутствовать в виде солей. Так, в отношении промежуточных соединений фраза "соединение(ия) формулы (номер)" обозначает соединение, имеющее данную структурную формулу или его фармацевтически приемлемую соль.

Конкретные соединения настоящего изобретения включают соединения примеров 1-138.

Репрезентативные соединения настоящего изобретения включают

N-((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,

N-(4-(2-диметиламино)этоксипензил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,

N-(2-(2-диметиламино)этоксипензил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,

N-(4-(1Н-имидазол-1-ил)бензил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,

N-(2-цианоэтил)-N-(пиридин-3-илметил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,

3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-((4-(4-(трифторметил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)бензамид

1-(4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-N-(3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензил)метанамина,

N-((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,

N-((4-(4-фенилтиофен-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,

N-((1-(4-фенилтиазол-2-ил)циклопентил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,

N-((4-(3-фенил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,

N-((4-(2-фенилтиазол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,

N-((4-(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-

[illegible]

N-(2-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропил)-6-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пи-
 колинамид,
 N-(2-(диметиламино)-2-(4-фенилтиазол-2-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бен-
 замид,
 N-(2-(3-фенил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-((1-(4-фенилтиазол-2-ил)циклопропил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бенза-
 мид,
 3-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)-N-(3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пропанамид,
 N-(2-(2-(4-хлорфенил)тиазол-4-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-((4-фенилтиазол-2-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)этил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-(2-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)этил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-((4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-
 1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-метил-N-((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-
 оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)этил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-(2-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)ни-
 котинамид,
 2,2,2-трифтор-N-((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-(3-(5-(трифторме-
 тил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)этанамин,
 N-(2-(3-(4-фторфенил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бен-
 замид,
 N-(2-(3-(4-хлорфенил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бен-
 замид,
 N-(2-метил-2-(3-фенил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-
 ил)бензамид,
 N-(2-метил-2-(3-фенил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)пропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-
 ил)никотинамид,
 N-(2-(3-(4-фторфенил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиа-
 зол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(3-(4-фторфенил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метилпропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиа-
 зол-3-ил)никотинамид,
 N-(2-(3-(4-хлорфенил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиа-
 зол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропил)-6-метил-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-
 3-ил)никотинамид,
 N-(3-(4-фенилтиазол-2-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)этил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-(2-(5-фенилтиазол-2-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(2-(3-фторфенил)оксазол-4-ил)этил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-(2-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропил)-2-метил-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-
 3-ил)никотинамид,
 N-(2-метил-2-(5-фенилтиазол-2-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-((4-([1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-
 3-ил)бензамид,
 N-((4-([1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-
 3-ил)никотинамид,
 N-((2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-((4-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-ок-
 садиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-метил-2-(2-фенилоксазол-4-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метил-N-(3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бен-
 зил)пропан-1-амин,
 3-(3-(4-(4-фенилтиазол-2-ил)бутил)фенил)-5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол,
 N-(2-метил-2-(5-фенилоксазол-2-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(2-фенилтиазол-5-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-метил-2-(2-фенилтиазол-5-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-((4-(2-(4-хлорфенил)тиазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-окса-

[illegible]

N-(2-(2-(4-хлорфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-метил-2-(3-фенил-1Н-пиразол-5-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)пропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-(2-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-((4-([1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-гидроксипропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 и их соли, в частности фармацевтически приемлемые соли.
 Конкретные соединения настоящего изобретения включают
 N-((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-метил-2-(2-фенилоксазол-4-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(3-(4-фторфенил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метилпропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(диметиламино)-2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-гидроксиэтил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(4-(диметиламино)-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)бутил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-гидроксипропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 3-(5-(4-фторфенил)оксазол-2-ил)пиперидин-1-ил)(3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)метанон,
 и их соли, в частности фармацевтически приемлемые соли.

Названия соединений получали при помощи компьютерной программы ChemDraw 11.0, доступной от CambridgeSoft Corporation, 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140, США (<http://cambridgesoft.com>).

Соединения формулы I-a можно получить способами, описанными в общих чертах далее.

Схема 2

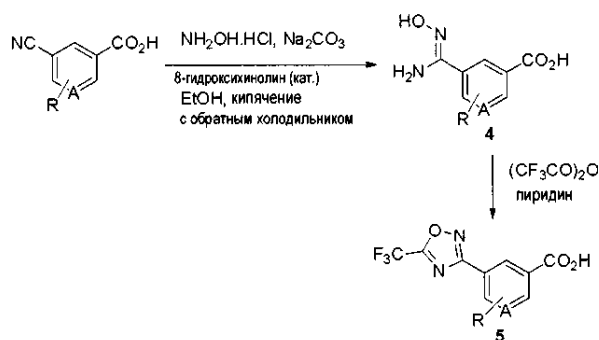
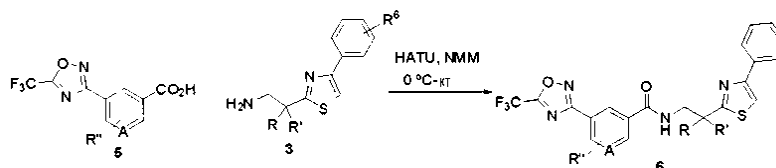


Схема 3



Настоящее изобретение включает также различные дейтерированные формы соединений формулы I-a. Каждый подходящий атом водорода, связанный с атомом углерода, можно независимо заменить на атом дейтерия. Специалисту стандартной квалификации известно, как синтезировать дейтерированные формы соединений формулы I-a. Например, дейтерированные алкильные группы (например, N-(дейтерометил)амины) можно получить согласно стандартным методикам (см., например, метил-d₃-амин, доступный от Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, Cat. No. 489, 689-2). Использование таких соедине-

ний позволяет получать соединения формулы I-a, в которых различные атомы водорода в N-метильных группах замещены атомом дейтерия.

Подразумевается, что терапевтически "эффективное количество" означает такое количество соединения, которое при введении пациенту, нуждающемуся в подобном лечении, является достаточным для оказания лечебного эффекта, определенного в настоящем описании. Так, например, терапевтически эффективное количество соединения формулы I-a или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой такое количество агента изобретения, которое при введении нуждающемуся в этом человеку является достаточным для ингибирования активности HDAC таким образом, что болезненное состояние, которое опосредуется этой активностью, уменьшается, облегчается или предупреждается. Количество данного соединения, которое будет соответствовать данному количеству, будет изменяться в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение (например, активность (pXC_{50}), эффективность (EC_{50}) и биологический период полураспада конкретного соединения), болезненное состояние и его тяжесть, индивидуальные особенности (например, возраст, размер и вес тела) пациента, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, может быть просто определено специалистом в данной области. Аналогичным образом, продолжительность лечения и период времени введения (промежуток времени между дозами и выбор времени введения, например, до/во время/после приема пищи) соединения будет изменяться в соответствии с индивидуальными особенностями нуждающегося в лечении млекопитающего (например, весом), конкретным соединением и его свойствами (например, фармацевтическими характеристиками), заболеванием или состоянием и его тяжестью, и конкретной композицией и используемым способом, но, тем не менее, может быть просто определена специалистом в данной области.

Подразумевается, что "лечить" или "лечение" обозначает, по меньшей мере, ослабление болезненного состояния у пациента, где болезненное состояние вызвано или опосредовано HDAC. Способ лечения для ослабления болезненного состояния включает использование соединений настоящего изобретения любым общепринятым приемлемым способом, например, для предупреждения, замедления, профилактики, терапии или лечения заболевания.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения, облегчения или предупреждения аутоиммунного нарушения, иммунологического заболевания, воспалительного нарушения, реакции отторжения трансплантата/аллотрансплантата, лимфопении или заболевания трансплантат-против-хозяина (GvHD) у пациента, в особенности у человека, включающему введение пациенту соединения настоящего изобретения, в количестве, достаточном для повышения концентрации и/или активности Т-регуляторных клеток или популяции Т-регуляторных клеток у пациента, таким образом, проводя лечение, облегчая или предупреждая аутоиммунное нарушение, воспалительное нарушение, реакцию отторжения трансплантата/аллотрансплантата, лимфопению или GvHD у пациента.

Дополнительные примеры заболеваний и состояний, которые можно лечить при помощи соединений настоящего изобретения, включают без ограничения сахарный диабет II типа, ишемическую болезнь сердца, аллергии и аллергические реакции и септический/токсический шок.

Примеры аутоиммунных заболеваний включают без ограничения рассеянный склероз, юношеский идиопатический артрит, псориаз, псориатический артрит, смешанную криоглобулинемию, связанную с вирусом гепатита С, полимиозит, дерматомиозит, плетигландулярный синдром II типа, аутоиммунное заболевание печени, болезнь Кавасаки, миастению гравис, X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX (синдром)), диабет I типа, псориаз, гипотиреоз, гемолитическую анемию, аутоиммунную полиэндокринопатию-кандидоз-эктодермальную дистрофию (APCED), тромбоцитопению, спондилоартрит, синдром Сьегрена, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, экзему, гастрит или тиреоидит. Как часть неограничивающего перечня, воспалительное нарушение может представлять собой контактную гиперчувствительность, атопический дерматит или болезнь Стилла.

Дополнительные примеры аутоиммунных заболеваний включают без ограничения аутоиммунные заболевания, включая остеоартрит, системный склероз, саркоидоз, инсулинозависимый сахарный диабет (IDDM, диабет I типа), реактивный артрит, склеродермию, васкулит, гранулематоз Вегенера, болезнь Хашимото, оофорит, системную красную волчанку (SLE), болезнь Грейвса, астму, криоглобулинемию, первичный билиарный склероз, вульгарную пузычатку, гемолитическую анемию и злокачественную анемию.

Примерами реакций отторжения трансплантата/имплантата (например, аллотрансплантата), лимфопении или заболевания трансплантат-против-хозяина (GvHD) являются реакции отторжения, происходящие в результате процедур трансплантации клеток, тканей и органов, такие как трансплантаты терапевтических клеток, например стволовых клеток, мышечных клеток, таких как клетки сердца, островковые клетки, клетки печени, трансплантаты костного мозга, трансплантаты кожи, костные трансплантаты, легочные трансплантаты, трансплантаты почек, трансплантаты печени и трансплантаты сердца.

Другие примеры заболеваний и состояний, которые можно лечить при помощи соединений настоящего изобретения, включают без ограничения муковисцидоз, остеопороз, ожирение, эпилепсию, депрессию, талассемию, серповидно-клеточную анемию, боковой амиотрофический склероз (ALS) и гиперальгезию, заболевание сердца (например, инсульт, гипертензию, атеротромботические заболевания, атеро-

склероз или ограничение области инфаркта при остром коронарном синдроме), заболевания или нарушения, включающие мышечную атрофию, вызванную гентамицином потерю слуха, резистентность к лекарственному средству (например, резистентность к лекарственному средству у клеток остеосаркомы и рака ободочной кишки), инфекционные заболевания и иммунодефицит/ослабленный иммунодефицит у пациентов. Примеры инфекционных заболеваний относятся к различным патогенным инфекциям, таким как вирусные, грибковые, бактериальные, микоплазматические, и инфекциям моноклеточных и многоклеточных эукариотических организмов. Обычные патогены человека включают, но не ограничиваются ими, вирусы HIV, HSV, HPV, гепатита A, B и C, вирус гриппа, вирус денге, zosterella, вирус краснухи, RSV, ротавирус, грамположительные, грамотрицательные бактерии, стрептококки, стафилококки и патогены, вызывающие столбняк, туберкулез, листерию и малярию.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к ингибиторам HDAC и к их применению для прекращения или снижения роста неопластических клеток, например раковых клеток и опухолевых клеток.

Посредством лечения при помощи соединения настоящего изобретения может быть снижен рост раковых клеток и/или опухолевых клеток, обнаруженный при следующих видах рака: карциноме (например, аденокарциноме), гепатоклеточной карциноме, саркоме, миеломе (например, множественной миеломе), лечения костных заболеваний при множественной миеломе, лейкозе, остром детском лимфобластическом лейкозе и лимфоме (например, лимфоме клеток кожи), и смешанных видах рака, таких как аденосквамозная карцинома, смешанная мезодермальная опухоль, карциносаркома и тератокарцинома.

В одном из аспектов изобретения рак или опухоль молочной железы или предстательной железы лечат при помощи ингибиторов HDAC по настоящему изобретению.

Другие виды рака, которые можно лечить, используя соединения настоящего изобретения, включают, но не ограничиваясь этим, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак желудка, рак легких, рак ободочной кишки, рак прямой кишки, колоректальный рак, рак печени, рак эндометрия, рак поджелудочной железы, рак шейки матки, рак яичника, рак головы и шеи и меланому.

Ингибиторы по настоящему изобретению можно применять отдельно или в комбинации со стандартными противораковыми режимами для лечения неопластических клеток, например опухоли и рака.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить любым подходящим способом введения, включая как системное введение, так и местное введение. Системное введение включает пероральное введение, парентеральное введение, чрескожное введение, ректальное введение и введение при помощи ингаляции. Парентеральное введение относится к способам введения, отличающимся от энтерального, чрескожного, или путем ингаляции и обычно представляет собой инъекцию или инфузию. Парентеральное введение включает внутривенную, внутримышечную и подкожную инъекцию или инфузию. Ингаляция относится к введению в легкие пациента при вдыхании либо через рот или через носовые ходы. Местное введение включает нанесение на кожу.

Соединения настоящего изобретения можно вводить однократно или в соответствии с режимом дозирования, при котором ряд доз вводят при переменных промежутках времени в течение заданного периода времени. Например, дозы можно вводить один, два, три или четыре раза в день. Дозы можно вводить до достижения желаемого терапевтического эффекта или в течение неопределенного времени для поддержания желаемого терапевтического эффекта. Подходящие режимы дозирования для соединения настоящего изобретения зависят от фармакокинетических свойств данного соединения, таких как абсорбция, распределение и период полувыведения, которые может определить опытный специалист. Кроме того, подходящие режимы дозирования, включая продолжительность введения таких режимов, для соединения настоящего изобретения зависят от подлежащего лечению состояния, тяжести подлежащего лечению состояния, возраста и физического состояния проходящего лечение пациента, истории болезни подлежащего лечению пациента, природы сопутствующей терапии, ожидаемого терапевтического эффекта и подобных факторов, находящихся в пределах знаний и компетенции опытного специалиста. Кроме того, опытным специалистам будет ясно, что для подходящих режимов дозирования может потребоваться корректировка в зависимости от для индивидуальной реакции пациента на режим дозирования, или по прошествии времени, когда отдельному пациенту потребуется изменение.

Лечение опосредуемых HDAC болезненных состояний можно проводить при использовании соединений настоящего изобретения в виде монотерапии или двойной или множественной комбинированной терапии, такой как комбинация с другими агентами, например, в комбинации с одним или более из числа следующих агентов: ингибиторов ДНК-метилтрансфераз, усилителей ацетилтрансферазы, ингибиторов протеасом или HSP90 и одного или более иммуносупрессантов, которые не активируют Т-супрессорные клетки, включая, но не ограничиваясь ими, кортикостероиды, рапамицин, азатиоприн, микофенолят, циклоспорин, меркаптопурин (6-MP), базиликсимаб, даклизумаб, сиролimus, такролимус, муромонаб-CD3 циклофосфамид и метотрексат, которые вводят в эффективных количествах, известных в данной области.

Перед введением пациенту из соединений настоящего изобретения обычно, но не обязательно, составляют фармацевтические композиции. Соответственно, в следующем аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение настоящего изобретения и фар-

мацевтически приемлемый эксципиент.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть получены и расфасованы в насыпную форму, из которой можно выделить эффективное количество соединения настоящего изобретения и затем дать пациенту, например, с порошками, сиропами и растворами для инъекции. Альтернативным образом, фармацевтические композиции настоящего изобретения можно получить и упаковать в виде стандартной дозированной формы. В случае перорального применения, например, можно вводить одну или более таблеток или капсул. Доза фармацевтической композиции включает, по меньшей мере, терапевтически эффективное количество соединения настоящего изобретения (то есть соединения формулы I или его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли). При получении в виде стандартной дозированной формы фармацевтическая композиция может содержать от 1 до 1000 мг соединения настоящего изобретения.

Обычно фармацевтические композиции настоящего изобретения включают одно соединение настоящего изобретения. Однако в некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции настоящего изобретения включают более одного соединения настоящего изобретения. Кроме того, фармацевтические композиции настоящего изобретения могут необязательно включать одно или более дополнительных фармацевтически активных соединений.

Как использовано в настоящем описании, "фармацевтически приемлемый эксципиент" означает вещество, композицию или носитель, принимающий участие в придании формы или консистенции данной композиции. Каждый эксципиент должен быть совместим с другими ингредиентами фармацевтической композиции при смешивании, чтобы избежать взаимодействий, которые бы существенно снизили эффективность соединения настоящего изобретения при введении пациенту, и взаимодействий, которые привели бы к фармацевтическим композициям, которые не являются фармацевтически приемлемыми. Помимо этого, каждый эксципиент, безусловно, должен иметь достаточно высокую чистоту, придающую ему фармацевтическую приемлемость.

Соединения настоящего изобретения и фармацевтически приемлемый эксципиент или эксципиенты обычно составляют в дозированную форму, адаптированную для введения пациенту путем желательного способа введения. Традиционные дозированные формы включают дозированные формы, адаптированные для (1) перорального введения, такие как таблетки, капсулы, капли, пилюли, пастилки, порошки, сиропы, эликсиры, суспензии, растворы, эмульсии, пакетики и облатки, (2) парентерального введения, такие как стерильные растворы, суспензии и порошки для восстановления, (3) чрескожного введения, такие как чрескожные пластыри, (4) ректального введения, такие как суппозитории, (5) ингаляции, такие как аэрозоли и растворы, и (6) местного введения, такие как кремы, мази, лосьоны, растворы, пасты, спреи, пены и гели.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты будут изменяться в зависимости от конкретно выбранной дозированной формы. Кроме того, подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты можно выбрать для конкретной функции, которую они должны выполнять в данной композиции. Например, некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты можно выбрать по причине их способности облегчать получение однородных дозированных форм. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты можно выбрать по причине облегчать получение устойчивых дозированных форм. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты можно выбрать по причине облегчать перенос или транспортировку соединения или соединений настоящего изобретения при введении пациенту, от одного органа или части тела к другому органу или части тела. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты можно выбрать по причине их способности улучшать соблюдение больным режима и схемы лечения.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты включают следующие типы эксципиентов: разбавители, наполнители, связывающие вещества, разрыхлители смазывающие вещества, глиданты, гранулирующие агенты, агенты для нанесения покрытия, смачивающие средства, растворители, вспомогательные растворители, суспендирующие агенты, эмульгаторы, подсластители, вкусо-ароматические агенты, агенты для маскировки вкуса, красители, агенты против спекания, увлажняющие агенты, хелатирующие агенты, пластификаторы, агенты для повышения вязкости, антиоксиданты, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и буферные вещества. Опытный специалист поймет, что некоторые фармацевтические эксципиенты могут выполнять более одной функции и могут выполнять альтернативные функции в зависимости от того, в каком количестве данный эксципиент присутствует в препарате и какой другой ингредиент присутствует в препарате.

Опытные специалисты, обладающие знаниями и умениями в данной области, способны выбрать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты в соответствующем количестве для использования в данном изобретении. Кроме того, имеется ряд источников, доступных опытным специалистам, в которых описаны фармацевтически приемлемые эксципиенты и которые могут быть полезны при выборе подходящих фармацевтически приемлемых эксципиентов. Примеры включают Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) и The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Фармацевтические композиции настоящего изобретения получают с использованием методик и способов, которые известны специалистам в данной области. Некоторые способы, обычно используемые в данной области, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к твердой пероральной дозированной форме, та-

кой как таблетка или капсула, содержащая эффективное количество соединения изобретения и разбавитель или наполнитель. Подходящие разбавители или наполнители включают лактозу, сахарозу, декстрозу, маннит, сорбит, крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал и прежелатинизированный крахмал), целлюлозу и ее производные (например, микрокристаллическую целлюлозу), сульфат кальция и двухосновный фосфат кальция. Кроме того, пероральная твердая дозированная форма может содержать связывающее вещество. Подходящие связывающие вещества включают крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал и прежелатинизированный крахмал), желатин, аравийскую камедь, альгинат натрия, альгиновую кислоту, трагакант, гуаровую смолу, повидон и целлюлозу и ее производные (например, микрокристаллическую целлюлозу). Пероральная твердая дозированная форма может также содержать разрыхлитель. Подходящие разрыхлители включают кросповидон, натрий гликолят крахмал, кроскармеллозу, альгиновую кислоту и карбоксиметилцеллюлозу натрия. Пероральная твердая дозированная форма может также содержать смазывающее средство. Подходящие смазывающие средства включают стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция и тальк.

Примеры

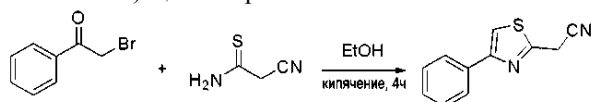
Изобретение проиллюстрировано следующими примерами. Данные примеры не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения, а предназначены для предоставления руководства специалисту в получении и применении данных соединений, композиций и способов настоящего изобретения. Несмотря на то что описаны конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, опытному специалисту будет понятно, что можно осуществить различные изменения и модификации, не выходя за рамки объема и сущности настоящего изобретения.

В следующих экспериментальных описаниях могут быть использованы следующие сокращения:

Сокращение	Значение
AcOH	уксусная кислота
водн.	водный
насыщенный раствор соли	насыщенный водный NaCl
CH ₂ Cl ₂	хлористый метилен
CH ₃ CN или MeCN	ацетонитрил
CH ₃ NH ₂	метиламин
д.	день
DMFA	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
экв.	эквиваленты
Et	этил
Et ₃ N	триэтиламин
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
ч	час
HCl	хлороводородная кислота
i-Pr ₃ Net	N',N'-диизопропилэтиламин
KOt-Bu	трет-бутилат калия
ЖХМС	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
Me	метил
MeOH или CH ₃ OH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
мин	минута
МС	масс-спектр
μw	микроволновое излучение
NaBH ₄	боргидрид натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
NaHCO ₃	гидрокарбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NiCl ₂ ·6H ₂ O	гексагидрат хлорида никеля(II)
NMP	N-метил-2-пирролидон
Ph	фенил
КТ	комнатная температура
насыщ.	насыщенный
SCX	сильный катионнообменник
SPE	твердофазная экстракция
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
τ _к	время удерживания

Пример 1

Стадия 1. 2-(4-Фенилтиазол-2-ил)ацетонитрил

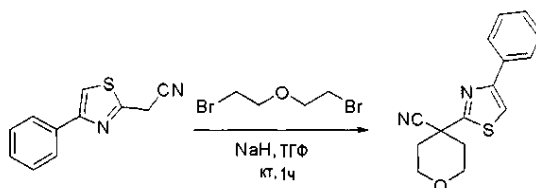


Смесь 2-бромацетона (2 г, 10 ммоль) и 2-цианотиоацетамида (1 г, 10 ммоль) в EtOH (25 мл) нагревали до 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в водный раствор аммиака (конечный pH составлял >7). Затем смесь экстрагировали EtOAc и органический слой промывали H₂O и насыщенным раствором соли. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, элюент 8% EtOAc в петролейном эфире), получая 2-(4-фенилтиазол-2-ил)ацетонитрил (1,5 г, выход 75%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,88-7,91 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,27-7,48 (м, 3H), 4,19 (с, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₁₁H₈N₂S: 200,04, найдено: 201,2 (M+H)⁺.

Стадия 2. 4-(4-Фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил

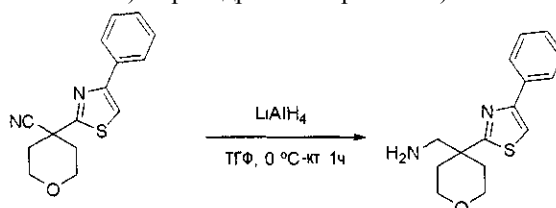


Раствор 2-(4-фенилтиазол-2-ил)ацетонитрила (0,84 г, 4,19 ммоль) в ТГФ (25 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли NaH (0,5 г, 60% суспензия в масле) порциями в течение 10 мин. Полученную смесь оставляли нагреваться для комнатной температуры и перемешивали в течение 20 мин. Добавляли по каплям 2-бромэтиловый эфир (1,58 мл, 12,5 ммоль). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем гасили насыщенным раствором NH₄Cl. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и органический слой промывали H₂O и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 4-8% EtOAc в петролейном эфире), получая 4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил (0,97 г, выход 85%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,91-7,94 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,37-7,48 (м, 3H), 4,07-4,14 (м, 2H), 3,87-3,96 (м, 2H), 2,32-2,43 (м, 4H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₁₅H₁₄N₂OS: 270,08, найдено: 271,2 (M+H)⁺.

Стадия 3. (4-(4-Фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин

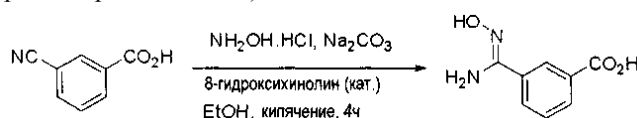


К суспензии LiAlH₄ (220 мг, 5,9 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) добавляли раствор 4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрила (400 мг, 1,47 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем осторожно гасили водой и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (нейтральная окись алюминия, элюент 5% MeOH в CHCl₃), получая (4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин (150 мг, выход 37%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,89-7,91 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,33-7,46 (м, 3H), 3,89-3,93 (м, 2H), 3,63-3,69 (м, 2H), 3,03 (с, 2H), 2,30-2,33 (м, 2H), 1,90-1,97 (м, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₁₅H₁₈N₂OS: 274,11, найдено: 275,2 (M+H)⁺.

Стадия 4. 3-(N'-Гидроксикарбамимидоил)бензойная кислота



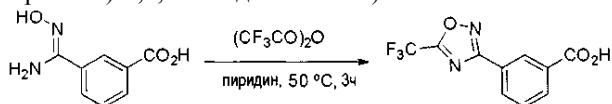
К раствору 3-цианобензойной кислоты (1 г, 6,8 ммоль) в 50 мл этанола добавляли 8-гидроксихинолин (5 мг, 0,03 ммоль). К реакционной смеси добавляли сначала гидроклорид гидросиламина (950 мг, 13,6 ммоль) в воде (8 мл), затем карбонат натрия (1,2 г, 10,9 ммоль) в воде (12 мл). Смесь кипя-

тили с обратным холодильником в течение 4 ч. После удаления этанола при пониженном давлении остаток разбавляли водой и подкисляли водный раствор 10%-ной HCl до pH ~3. Белый осадок отфильтровывали, промывали водой и ацетоном и затем сушили при пониженном давлении, получая соединение 3-(N'-гидроксикарбамимидоил)бензойной кислоты (1 г, выход 82%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 13,03 (ушир.с, 1H), 9,76 (с, 1H), 8,27-8,26 (м, 1H), 7,95-7,89 (м, 2H), 7,53 (т, J=7,8 Гц, 1H), 5,94 (ушир.с, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$: 180,05, найдено: 180,9 (M+H) $^+$.

Стадия 5. 3-(5-(Трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота

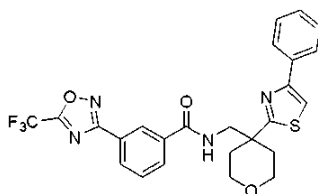


Раствор соединения 3-(N'-гидроксикарбамимидоил)бензойной кислоты (1 г, 5,6 ммоль) в безводном пиридине (15 мл) охлаждали до 0°C и добавляли по каплям ангидрид трифторуксусной кислоты (2,3 мл, 16,7 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и затем нагревали до 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и доводили до pH ~4 добавлением 1,5 N HCl. Продукт экстрагировали EtOAc и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 10% EtOAc в петролейном эфире), получая 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойную кислоту (400 мг, выход 28%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 13,44 (ушир.с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,30 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,78 (т, J=1,8 Гц, 1H).

МС (ESI) m/z: вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: 258,03, найдено: 257 (M+H) $^+$.

Стадия 6. N-((4-(4-Фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



Смесь 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойную кислоты (52 мг, 0,202 ммоль), (4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина (50 мг, 0,184 ммоль) и EDCI (38,5 мг, 0,202 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом (10 мл), промывали водой (5 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ISCO (силикагель, элюент 2% метанола в CH_2Cl_2), получая N-((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид в виде твердого продукта белого цвета (59 мг, выход 62%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): 8,49 (с, 1H), 8,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8 Гц, 2H), 7,56-7,53 (м, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,369-7,31 (м, 3H), 3,97-3,93 (м, 2H), 3,91 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,77-3,74 (м, 2H), 2,36-2,28 (м, 2H), 2,06-2,04 (м, 2H).

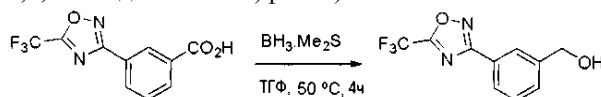
МС (ESI) m/z: вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 514,13, найдено: 515,1 (M+H) $^+$.

Примеры 2-6 получали из 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты и легкодоступных аминов аналогичным образом как часть скрининговой коллекции и охарактеризовывали посредством ЖХМС и ^1H ЯМР.

Пример №	Структура соединения	Название соединения
2		N-((4-(2-(диметиламино)этокси)-бензил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид
3		N-((2-(2-(диметиламино)этокси)-бензил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид
4		N-((4-(1H-имидазол-1-ил)бензил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид
5		N-((2-цианоэтил)-N-(пиридин-3-илметил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид
6		3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-((4-(4-(трифторметил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензамид

Пример 7

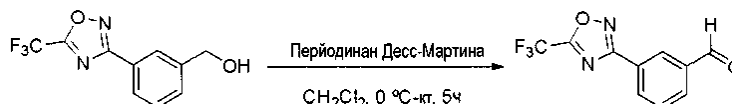
(3-(5-(Трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)метанол



К перемешиваемому раствору 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты (0,5 г, 1,9 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) добавляли при 0°C комплекс борана с диметилсульфидом (0,3 мл, 2,9 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и дополнительно нагревали при 50°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь осторожно гасили сухим MeOH и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 10-15% EtOAc в петролейном эфире), получая соединение чистого спирта 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)метанол (190 мг, выход 41%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,14 (м, 1H), 8,06 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 2H), 4,81 (с, 2H).

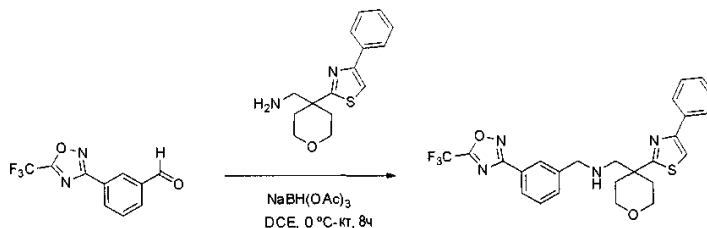
(3-(5-(Трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензальдегид



Раствор соединения 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)метанола (150 мг, 0,6 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (10 мл) продували аргонem в течение 10 мин и добавляли к данному раствору периодинан Десс-Мартина (0,39 г, 0,9 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Затем реакционную смесь осторожно гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия и экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель концентрировали при пониженном давлении, получая 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензальдегид (140 мг, сырой), который использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,13 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,41-8,39 (дт, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 8,13-8,11 (дт, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,76 (т, J=7,7 Гц, 1H).

1-(4-(4-Фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-(3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензил)метанамин



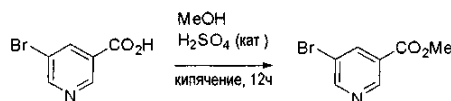
К раствору 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензальдегида (140 мг, 0,6 ммоль) и 1-(4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина (170 мг, 0,6 ммоль) в сухом дихлорэтане (20 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (200 мг, 0,9 ммоль) при 0°C в атмосфере азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь осторожно гасили 10% раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 20-25% EtOAc в петролейном эфире), получая 1-(4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-(3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензил)метанамин (65 мг, выход 22%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,98 (м, 2H), 7,89 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,46-7,27 (м, 5H), 3,86-3,81 (м, 4H), 3,69-3,64 (м, 2H), 2,91 (с, 2H), 2,36 (м, 2H), 2,03-1,97 (ддд, J=13,7, 9,7, 4 Гц, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₂₅H₂₃F₃N₄O₂S: 500,15, найдено: 501,0 (M-H)⁺.

Пример 8

Метил-5-бромникотинат

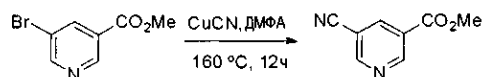


Раствор 5-бромникотиновой кислоты (10 г, 49,5 ммоль) в MeOH (200 мл) охлаждали до 0°C и добавляли по каплям конц. H₂SO₄ (5 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой и водный слой промывали EtOAc. Полученную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ для доведения pH до 7-8, затем экстрагировали EtOAc и органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, получая твердый продукт метил 5-

бромникотинат в виде твердого вещества не совсем белого цвета (7 г, выход 66%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,14 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 3,98 (с, 3H).

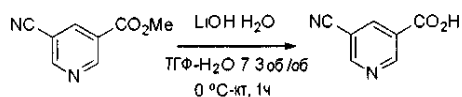
Метил 5-цианоникотинат



К раствору метил 5-бромникотината (6 г, 27,8 ммоль) в сухом ДМФА (150 мл) добавляли CuCN (5,22 г, 58,3 ммоль). Раствор продували аргоном и нагревали при 160 °C в течение 12 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем гасили насыщенным раствором NH_4Cl . Добавляли дополнительно EtOAc и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли и сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали при пониженном давлении, получая метил 5-цианоникотинат в виде твердого вещества зеленовато-белого цвета (2,7 г, выход 60%).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,29-9,27 (м, 2H), 8,77 (с, 1H), 3,91 (с, 3H).

3-Цианоникотиновая кислота

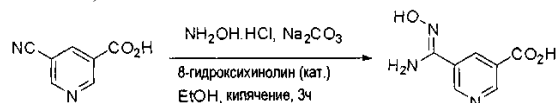


К раствору метил 5-цианоникотината (1 г, 6,17 ммоль) в смеси ТГФ- H_2O (7:3 об./об., 50 мл) добавляли LiOH (150 мг, 6,2 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем ТГФ удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь разбавляли водой и промывали EtOAc. Полученную реакционную смесь подкисляли 1,5 N HCl до pH 3-4. Смесь экстрагировали EtOAc и органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали при пониженном давлении, получая 3-цианоникотиновую кислоту в виде твердого вещества не совсем белого цвета (0,7 г, выход 78%).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,9 (ушир.с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,23 (с, 2H), 8,71 (с, 1H).

МС (ESI) m/z: Вычислено для $\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$: 148,03, найдено: 147,0 (M-H) $^-$.

5-(N'-Гидрокарбамимидоил)никотиновая кислота

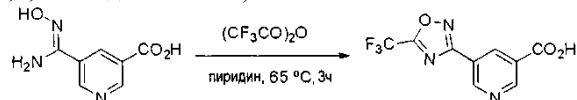


Данное соединение синтезировали из 5-цианоникотиновой кислоты, как описано на стадии 4 примера 1 (330 мг, выход 54%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,54 (ушир.с, 1H), 9,98 (с, 1H), 9,16 (м, 2H), 8,49 (с, 1H), 6,11 (ушир.с, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$: 181,05, найдено: 182,2 (M+H) $^+$.

5-(5-(Трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновая кислота

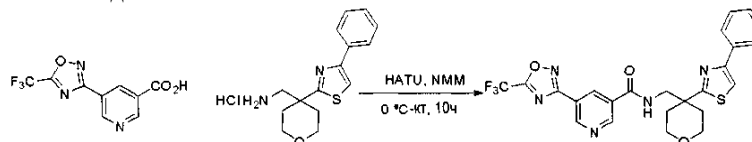


Данное соединение синтезировали из 5-(N'-гидрокарбамимидоил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 5 примера 1 (260 мг, выход 63%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,93 (ушир.с, 1H), 9,43 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,31 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,77 (т, J=2,1 Гц, 1H).

МС (ESI) m/z: вычислено для $\text{C}_9\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: 259,02, найдено: 258,0 (M-H) $^-$.

Стадия 6. N-((4-(4-Фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



К перемешиваемому раствору соединения 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,4 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли HATU (180 мг, 0,46 ммоль), затем гидроксидную соль (4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина (120 мг, 0,4 ммоль) и NMM (0,12 мл, 1,1 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (сили-

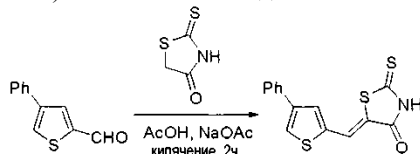
кагель 60-120 меш, элюент 50-60% EtOAc в петролейном эфире), получая чистый продукт N-((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамида (70 мг, выход 37%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,43 (д, $J=2$ Гц, 1H), 9,21 (ушир.с, 1H), 8,76 (ушир.с, 1H), 7,87 (д, $J=7$ Гц, 2H), 7,75 (ушир.с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,41-7,32 (м, 3H), 3,99-3,95 (м, 2H), 3,79-3,74 (м, 2H), 2,35-2,32 (м, 2H), 2,07-2,03 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 515,12, найдено: 516,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 9

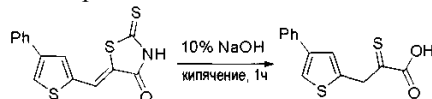
5-((4-Фенилтиофен-2-ил)метил)-2-тиоксотиазолидин-4-он



Раствор 4-фенилтиофен-2-карбоксальдегида (1 г, 5,3 ммоль) и роданина (700 мг, 5,3 ммоль) в 10 мл ледяной уксусной кислоты нагревали с безводным ацетатом натрия (1,22 г, 14,8 ммоль) в течение 2 ч. После этого реакционную смесь выливали в холодную воду. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили при пониженном давлении, получая 5-((4-фенилтиофен-2-ил)метил)-2-тиоксотиазолидин-4-он (1,4 г, выход 87%).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NOS}_3$: 302,98, найдено: 302,0 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

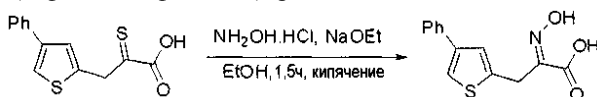
3-(4-Фенилтиофен-2-ил)-2-тиоксопропановая кислота



Суспензию продукта 5-((4-фенилтиофен-2-ил)метил)-2-тиоксотиазолидин-4-она (1,4 г, 4,6 ммоль) в 12 мл 10% водного NaOH нагревали при 95°C в течение 1 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Водную фазу промывали EtOAc и подкисляли 10% HCl. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили при пониженном давлении, получая продукт 3-(4-фенилтиофен-2-ил)-2-тиоксопропановой кислоты (0,9 г, выход 74%).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$: 262,01, найдено: 261,0 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

2-(Гидроксиимино)-3-(4-фенилтиофен-2-ил)пропановая кислота

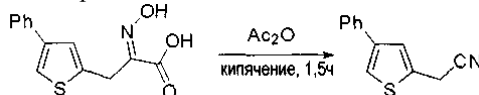


3-(4-Фенилтиофен-2-ил)-2-тиоксопропановую кислоту (0,9 г, 3,4 ммоль), гидрохлорид гидроксиланамина (740 мг, 10,6 ммоль) и раствор этилата натрия в этаноле (полученный из 0,4 г натрия и 30 мл абсолютного этанола) кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли водой и подкисляли 1,5 N HCl для доведения pH до ~3. Твердый продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , затем в результате удаления растворителя при пониженном давлении получали 2-(гидроксиимино)-3-(4-фенилтиофен-2-ил)пропанкарбоновую кислоту (0,8 г, выход 89%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,59-7,57 (м, 2H), 7,37-7,33 (м, 3H), 7,24-7,23 (м, 2H), 3,31 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$: 262,05, найдено: 262,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

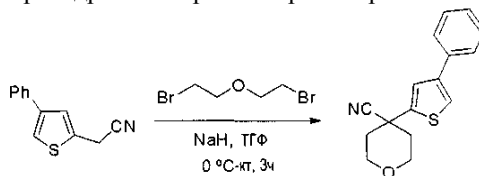
2-(4-Фенилтиофен-2-ил)ацетонитрил



2-(Гидроксиимино)-3-(4-фенилтиофен-2-ил)пропановую кислоту (0,8 г, 3,1 ммоль) нагревали в уксусном ангидриде (5 мл) в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали водой. Продукт экстрагировали EtOAc и органический слой промывали H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 10-15% EtOAc в петролейном эфире), получая 2-(4-фенилтиофен-2-ил)ацетонитрил (0,45 мг, выход 73%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,57-7,53 (м, 2H), 7,43-7,39 (м, 2H), 7,37-7,36 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 1H), 3,96 (с, 2H).

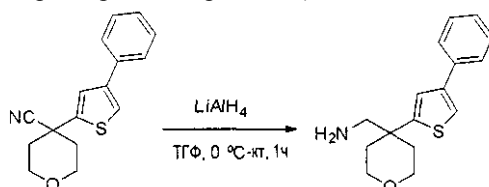
4-(4-Фенилтиофен-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрил



Данное соединение синтезировали из 2-(4-фенилтиофен-2-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 2 примера 1 (0,32 г, выход 68%), в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,59-7,57 (дд, $J=8,2, 1,1$ Гц, 2H), 7,45-7,40 (м, 4H), 7,35-7,31 (м, 1H), 4,11-4,07 (м, 2H), 3,93-3,86 (тд, $J=12, 2,4$ Гц, 2H), 2,29-2,15 (м, 4H).

(4-(4-Фенилтиофен-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамин

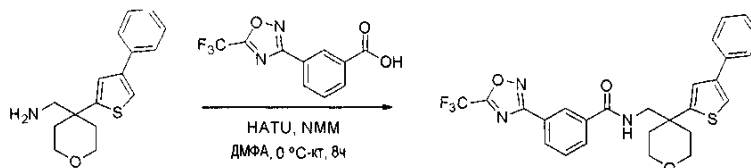


Данное соединение синтезировали из 4-(4-фенилтиофен-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (210 мг, выход 65%), в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,61-7,59 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,43-7,30 (м, 4H), 7,19-7,18 (д, $J=1$ Гц, 1H), 3,86-3,82 (м, 2H), 3,62-3,57 (м, 2H), 2,69 (ушир.с, 2H), 2,11-1,96 (м, 2H), 1,81-1,74 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NOS}$: 273,12, найдено: 274,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-((4-(4-Фенилтиофен-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиа-зол-3-ил)бензамид



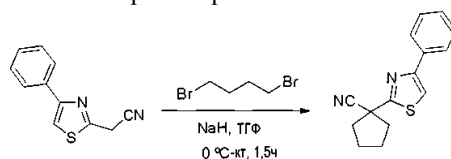
Данное соединение синтезировали из (4-(4-фенилтиофен-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (80 мг, выход 20%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,43 (м, 1H), 8,25 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,62-7,58 (м, 3H), 7,45 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,40 (т, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,31 (м, 1H), 7,23 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,15 (т, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,96-3,91 (дт, $J=11,9, 4,2$ Гц, 2H), 3,74 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,71-3,66 (м, 2H), 2,18-2,14 (м, 2H), 2,08-2,03 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 513,13, найдено: 514,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 10

1-(4-Фенилтиазол-2-ил)циклопентанкарбонитрил

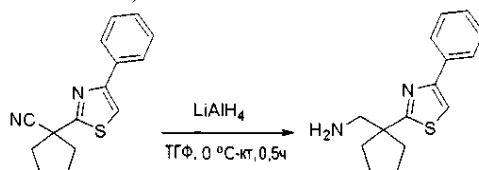


Данное соединение синтезировали из 2-(4-фенилтиазол-2-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 2 примера 1, с использованием 1,4-дибромбутана (580 мг, выход 91%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,93-7,92 (м, 2H), 7,90-7,33 (м, 4H), 2,58-2,49 (м, 4H), 2,06-2,00 (м, 4H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$: 254,09, найдено: 255,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(1-(4-Фенилтиазол-2-ил)циклопентил)метанамин

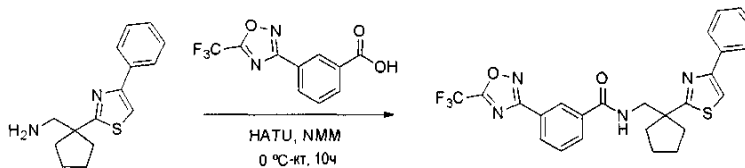


Данное соединение синтезировали из 1-(4-фенилтиазол-2-ил)циклопентанкарбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (250 мг, выход 42%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,96-7,93 (м, 3H), 7,44-7,40 (м, 2H), 7,33-7,29 (м, 1H), 2,85 (с, 2H), 2,06-3,01 (м, 2H), 1,94-1,87 (м, 2H), 1,73-1,66 (м, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{15}H_{18}N_2S$: 258,12, найдено: 259,2 ($M+H$)⁺.

Н-((1-(4-Фенилтиазол-2-ил)циклопентил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



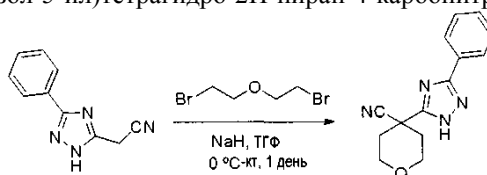
Данное соединение синтезировали из (1-(4-фенилтиазол-2-ил)циклопентил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (65 мг, выход 34%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,78 (м, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,19 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,93 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,71 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 3,69 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,19 (м, 2H), 2,07 (м, 2H), 1,76 (м, 2H), 1,64 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{25}H_{21}F_3N_4O_2S$: 498,13, найдено: 499,2 ($M+H$)⁺.

Пример 11

4-(3-Фенил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил

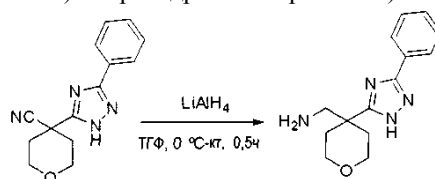


Данное соединение синтезировали из (5-фенил-2H-[1,2,4]триазол-3-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 2 примера 1 (0,22 г, выход 16%).

¹H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,96-7,92 (дд, $J=6,6, 3,1$ Гц, 2H), 7,54-7,49 (м, 3H), 4,09-4,03 (дт, $J=12,1, 3,7$ Гц, 2H), 3,95-3,87 (м, 2H), 2,44-2,38 (м, 2H), 2,29-2,25 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{14}H_{14}N_4O$: 254,12, найдено: 255,2 ($M+H$)⁺.

4-(3-Фенил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин

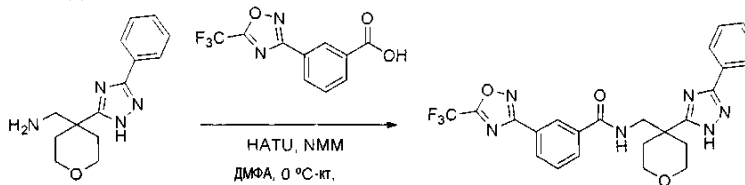


Данное соединение синтезировали из 4-(3-фенил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (170 мг, сырой).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,05-8,02 (дд, $J=8,0, 1,4$ Гц, 2H), 7,51-7,40 (м, 3H), 3,76-3,72 (м, 2H), 3,42-3,38 (м, 2H), 2,97 (ушир.с, 2H), 2,23-2,18 (д, $J=11,8$ Гц, 2H), 1,76-1,68 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{14}H_{18}N_4O$: 258,15, найдено: 259,2 ($M+H$)⁺.

Н-((4-(3-Фенил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



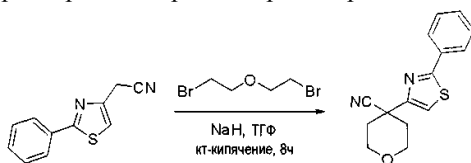
Данное соединение синтезировали из (4-(3-фенил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (80 мг, выход 24%).

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,56 (с, 1H), 8,25 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,02 (дд, $J=7,3, 1,8$ Гц, 2H), 7,89 (ушир.с, 1H), 7,62 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,46 (м, 3H), 3,97-3,92 (дт, $J=11,9, 4,5$ Гц, 2H), 3,83 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,71-3,66 (м, 2H), 2,44-2,42 (д, $J=13,6$ Гц, 2H), 1,96-1,89 (ддд, $J=13,4, 9,2, 3,5$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{24}H_{21}F_3N_6O_3$: 498,16, найдено: 499,2 ($M+H$)⁺.

Пример 12

4-(2-Фенилтиазол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрил

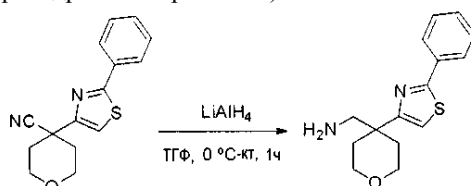


Данное соединение синтезировали из (2-фенилтиазол-4-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 2 примера 1 (0,53 г, выход 7 %), в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,98-7,94 (дд, $J=6,5, 3,2$ Гц, 2H), 7,47-7,43 (м, 3H), 7,33 (с, 1H), 4,12-4,08 (ддд, $J=12,3, 3,9, 1,5$ Гц, 2H), 3,93-3,85 (тд, $J=12,3, 2,1$ Гц, 2H), 2,49-2,38 (ддд, $J=13,7, 12,3, 4,5$ Гц, 2H), 2,18-2,13 (дд, $J=13,6, 2,0$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$: 270,08, найдено: 271,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4-(2-Фенилтиазол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамин

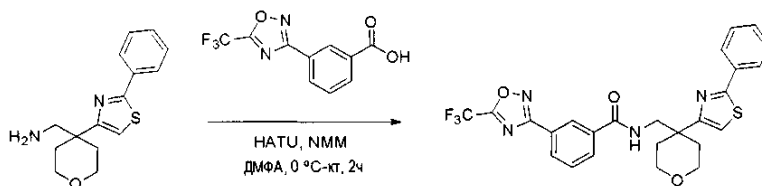


Данное соединение синтезировали из 4-(2-фенилтиазол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (380 мг, выход 72%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,96-7,94 (дд, $J=7,5, 2,0$ Гц, 2H), 7,47-7,41 (м, 3H), 6,99 (с, 1H), 3,89-3,84 (дт, $J=11,7, 4,0$ Гц, 2H), 3,58-3,52 (м, 2H), 2,91 (с, 2H), 2,31-2,28 (д, $J=13,8$ Гц, 2H), 1,87-1,80 (ддд, $J=13,9, 10,2, 4,3$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$: 274,11, найдено: 275,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-((4-(2-Фенилтиазол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиа-зол-3-ил)бензамид



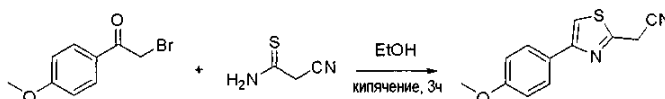
Данное соединение синтезировали из (4-(2-фенилтиазол-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (85 мг, выход 4 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,56 (т, $J=6,2$ Гц, 1H), 8,41 (м, 1H), 8,18 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,91-7,89 (м, 2H), 7,69-7,65 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,46-7,43 (дд, $J=4,8, 1,9$ Гц, 3H), 3,79-3,76 (м, 2H), 3,54-3,52 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,37 (м, 2H), 2,26-2,22 (д, $J=13,8$ Гц, 2H), 1,89-1,84 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 514,13, найдено: 515,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 13

2-(4-(4-Метоксифенил)тиазол-2-ил)ацетонитрил

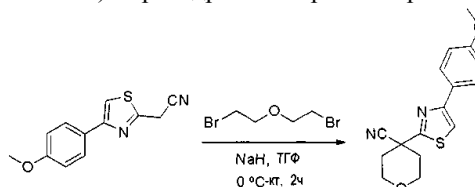


Данное соединение синтезировали из 2-бром-(1-(4-метоксифенил)этанона и 2-цианотиоацетамида, как описано на стадии 1 примера 1 (1,5 г, выход 75%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,83 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,35 (с, 1H), 6,98 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,86 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$: 230,05, найдено: 231,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4-(4-(4-Метоксифенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрил



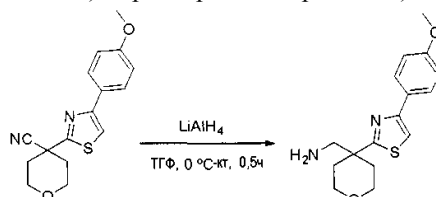
Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)ацетонитрила, как описано

на стадии 2 примера 1 (1,6 г, выход 82%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,86 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,36 (с, 1H), 6,97 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,11-4,07 (м, 2H), 3,96-3,87 (дд, $J=11,3, 2,5$ Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,41-2,31 (м, 4H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 300,09, найдено: 301,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(4-(4-(4-Метоксифенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин

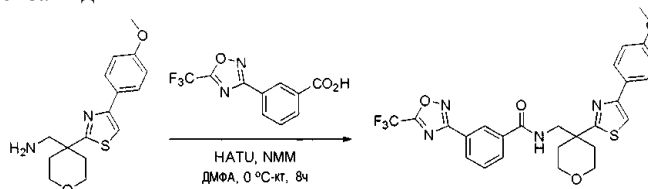


Данное соединение синтезировали из 4-(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (200 мг, выход 40%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,86 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,33 (с, 1H), 6,97 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,93-3,88 (м, 5H), 3,68-3,59 (м, 2H), 2,97 (с, 2H), 2,33 (м, 2H), 1,94-1,86 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 304,12, найдено: 305,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-((4-(4-(4-Метоксифенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



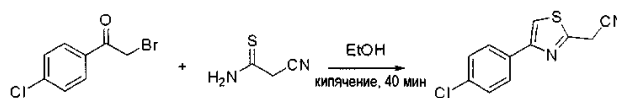
Данное соединение синтезировали из (4-(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (80 мг, выход 38%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,78 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,20 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,86 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,71 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,86 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,58 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,43 (т, $J=10,5$ Гц, 2H), 3,33 (с, 2H), 2,25 (д, $J=14$ Гц, 2H), 2,02 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 544,14, найдено: 545,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 14

2-(4-(4-Хлорфенил)тиазол-2-ил)ацетонитрил

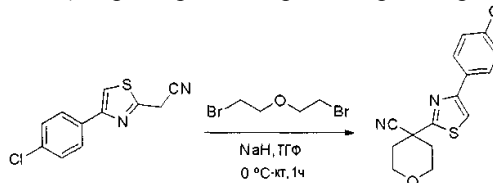


Данное соединение синтезировали из 2-бром-(1-(4-хлорфенил)этанона и 2-цианотиоацетамида, как описано на стадии 1 примера 1 (1,51 г, выход 75%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,84 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,43 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,18 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{S}$: 234,00, найдено: 235,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4-(4-(4-Хлорфенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил

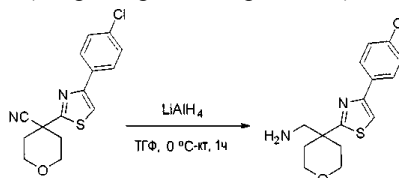


Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 2 примера 1 (1,15 г, выход 86%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,88 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,43 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,14-4,07 (дт, $J=12,3, 3,4$ Гц, 2H), 3,95-3,86 (м, 2H), 2,45-2,30 (м, 4H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{OS}$: 304,04, найдено: 305,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(4-(4-(4-Хлорфенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин



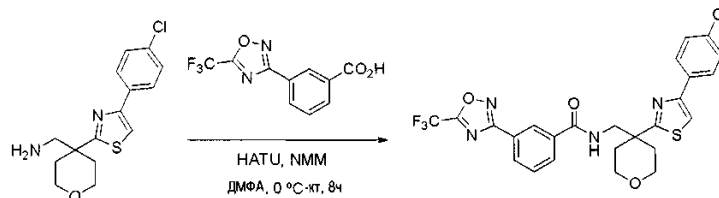
Данное соединение синтезировали из 4-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбо-

нитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (250 мг, выход 50%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,14 (с, 1H), 7,99 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,52 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,79-3,75 (м, 2H), 3,47-3,42 (м, 2H), 2,81 (с, 2H), 2,13 (д, $J=13,7$ Гц, 2H), 1,91-1,83 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{OS}$: 308,08, найдено: 309,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-((4-(4-(4-Хлорфенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



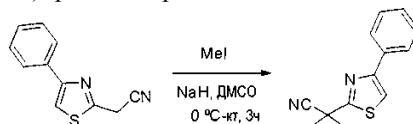
Данное соединение синтезировали из (4-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (75 мг, выход 42%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,47 (с, 1H), 8,26 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,59 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,42 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,99-3,94 (м, 2H), 3,58 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,77-3,71 (м, 2H), 2,35-2,29 (м, 2H), 2,08-2,05 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 548,09, найдено: 549,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 15

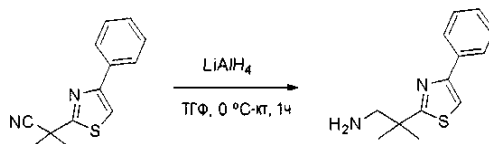
2-Метил-2-(4-фенилтиазол-2-ил)пропаннитрил



Данное соединение синтезировали из 2-(4-фенилтиазол-2-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 2 примера 1, при использовании йодметана (250 мг, сырой).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,94-7,91 (м, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,46-7,36 (м, 3H), 1,93 (с, 6H).

2-Метил-2-(4-фенилтиазол-2-ил)пропан-1-амин

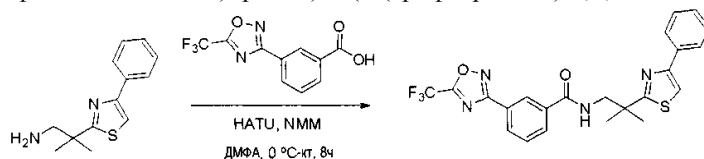


Данное соединение синтезировали из 2-метил-2-(4-фенилтиазол-2-ил)пропаннитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (100 мг, выход 45%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,95-7,93 (м, 3H), 7,44-7,40 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,33-7,31 (м, 1H), 2,81 (с, 2H), 1,35 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$: 232,10, найдено: 233,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-Метил-2-(4-фенилтиазол-2-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



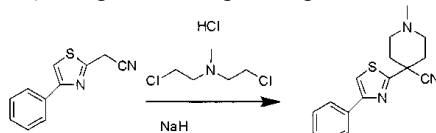
Данное соединение синтезировали из 2-метил-2-(4-фенилтиазол-2-ил)пропан-1-амина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (75 мг, выход 38%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,52 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,92-7,90 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,67-7,63 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,28-7,26 (м, 1H), 3,79 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,58 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 472,12, найдено: 473,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 16

1-Метил-4-(4-фенилтиазол-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил

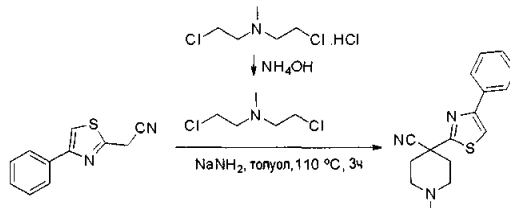


Данное соединение синтезировали из 2-(4-фенилтиазол-2-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 2

примера 1, при использовании гидрохлорида 2-хлор-N-(2-хлорэтил)-N-метилэтанамин и нагревании реакционной смеси при 60°C в течение ночи (200 мг, выход 40%).

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_{16}H_{17}N_3S$: 283,11, найдено: 284,1 (M+H)⁺.

Стадия 1b. Альтернативный синтез 1-метил-4-(4-фенилтиазол-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила

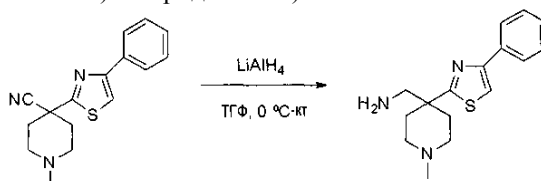


Амид натрия (878 мг, 22,4 ммоль) суспендировали в толуоле (15 мл) и охлаждали до 0°C. К данной суспензии добавляли по каплям раствор (4-фенилтиазол-2-ил)ацетонитрила (1,5 г, 7,4 ммоль) в толуоле (10 мл), поддерживая температуру при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Отдельно, гидрохлорид бис-(2-хлорэтил)метиламина (1,45 г, 7,4 ммоль) растворяли в воде (8 мл), охлаждали до 0°C и подщелачивали водным раствором аммиака (доводили pH раствора до ~8). Маслянистый слой отделяли от водного слоя и органический продукт экстрагировали толуолом. Слой толуола сушили над гранулами гидроксида натрия. Сухой толуольный раствор бис-(2-хлорэтил)метиламина добавляли к реакционной смеси при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и дополнительно нагревали при 110°C в течение 3 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 5% MeOH в CH_2Cl_2), получая 1-метил-4-(4-фенилтиазол-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил (350 мг, выход 17%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22 (с, 1H), 7,99-7,97 (м, 2H), 7,49-7,44 (м, 2H), 7,40-7,36 (м, 1H), 2,92-2,90 (м, 2H), 2,40-2,37 (м, 2H), 2,31-2,16 (м, 7H).

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_{16}H_{17}N_3S$: 283,11, найдено: 284,2 (M+H)⁺.

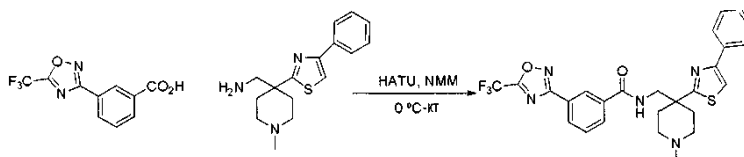
(1-Метил-4-(4-фенилтиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)метанамин



Данное соединение синтезировали из 1-метил-4-(4-фенилтиазол-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (200 мг, сырое).

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_{16}H_{21}N_3S$: 287,15, найдено: 288,1 (M+H)⁺.

N-((1-Метил-4-(4-фенилтиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



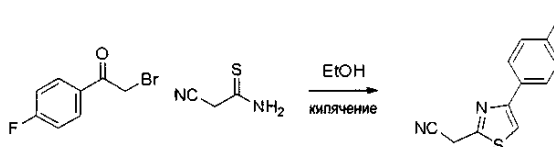
Данное соединение синтезировали из (1-метил-4-(4-фенилтиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (9 мг, выход 23%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,51 (с, 1H), 8,21 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,86 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,54 (т, J=6,2 Гц, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,34-7,25 (м, 2H), 3,86 (с, 2H), 2,69 (м, 2H), 2,57 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,13 (м, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_{26}H_{24}F_3N_5O_2S$: 527,16, найдено: 528,1 (M+H)⁺.

Пример 17

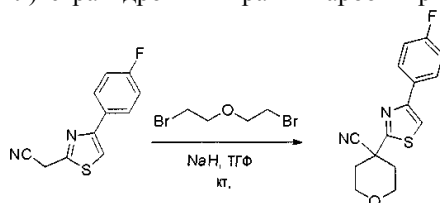
2-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)ацетонитрил



Данное соединение синтезировали из 2-бром-1-(4-фторфенил)этанона и 2-цианотиоацетамида, как описано на стадии 1 примера 1 (3,2 г, выход 72%).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{11}H_7FN_2S$: 218,03, найдено: 219,0 ($M+H$)⁺.

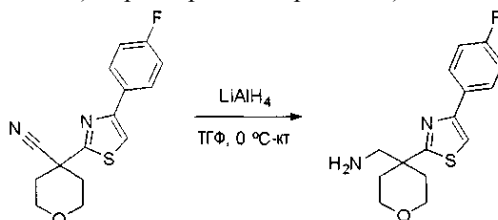
4-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрил



Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 2 примера 1 (3,0 г, выход 66%).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{15}H_{13}FN_2OS$: 288,07, найдено: 289,0 ($M+H$)⁺.

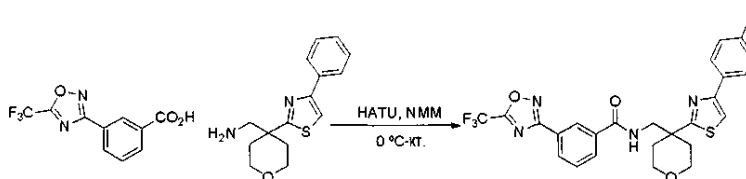
(4-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамин



Данное соединение синтезировали из 4-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (600 мг, сырой), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{15}H_{17}FN_2OS$: 292,10, найдено: 293,1 ($M+H$)⁺.

N-((4-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



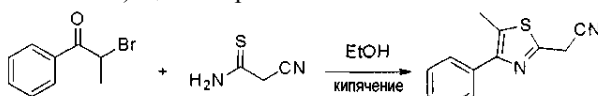
Данное соединение синтезировали из (4-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (11 мг, выход 27%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,45 (с, 1H), 8,23 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,85 (т, J=5,1 Гц, 2H), 7,55 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,04 (т, J=7,7 Гц, 2H) 3,94 (м, 2H), 3,87 (м, 2H), 3,21 (м, 2H), 2,28 (м, 2H), 2,04 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{25}H_{20}F_4N_4O_3S$: 532,12, найдено: 533,2 ($M+H$)⁺.

Пример 18

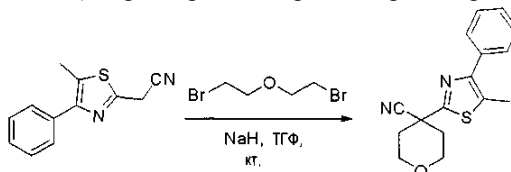
2-(5-Метил-4-фенилтиазол-2-ил)ацетонитрил



Данное соединение синтезировали из 2-бром-1-фенилпропан-1-она и 2-цианотиоацетамида, как описано на стадии 1 примера 1 (1,7 г, выход 56%).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{12}H_{10}N_2S$: 214,06, найдено: 215,0 ($M+H$)⁺.

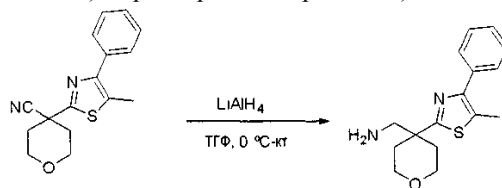
4-(5-Метил-4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрил



Данное соединение синтезировали из 2-(5-метил-4-фенилтиазол-2-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 2 примера 1 (3,0 г, выход 66%).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{16}H_{16}N_2OS$: 284,10, найдено: 258,1 ($M+H$)⁺.

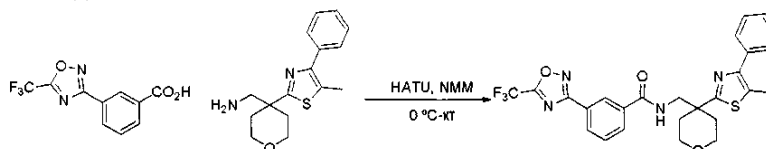
(4-(5-Метил-4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина



Данное соединение синтезировали из 4-(5-метил-4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (600 мг, сырой), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{16}H_{20}N_2OS$: 288,13, найдено: 289,1 ($M+H$)⁺.

N-((4-(5-Метил-4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



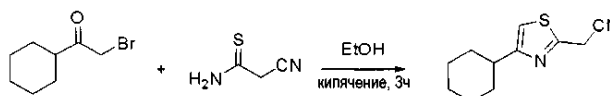
Данное соединение синтезировали из (4-(5-метил-4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (55 мг, выход 8 9%).

¹Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (т, $J=1,1$ Гц, 1Н), 8,23 (дт, $J=6,2, 1,1$ Гц, 1Н), 7,98 (дт, $J=7,9, 1,1$ Гц, 1Н), 7,74 (ушир.с, 1Н), 7,64 (м, 2Н), 7,49 (т, $J=7,7$ Гц, 1Н), 7,39-7,29 (м, 2Н), 3,92 (м, 2Н), 3,85 (д, $J=5,7$ Гц, 2Н), 3,74 (м, 2Н), 2,59 (с, 3Н), 2,24 (м, 2Н), 1,95 (м, 2Н).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{26}H_{23}F_3N_4O_3S$: 528,14, найдено: 529,1 ($M+H$)⁺.

Пример 19

2-(4-Циклогексилтиазол-2-ил)ацетонитрил

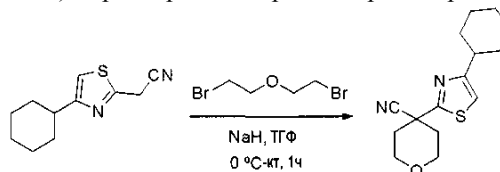


Данное соединение синтезировали из 2-бром-1-циклогексилэтанона и 2-цианотиоацетамида, как описано на стадии 1 примера 1 (0,4 г, выход 80%).

¹Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6,88 (с, 1Н), 4,11 (с, 2Н), 2,74 (м, 1Н), 2,06-2,04 (м, 2Н), 1,84-1,72 (м, 4Н), 1,44-1,31 (м, 4Н).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{11}H_{14}N_2S$: 206,09, найдено: 207,2 ($M+H$)⁺.

4-(4-Циклогексилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрил

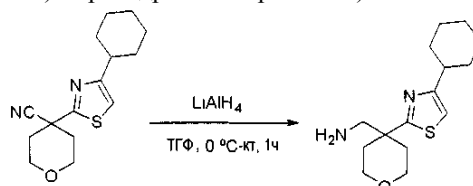


Данное соединение синтезировали из 2-(4-циклогексилтиазол-2-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 2 примера 1 (0,3 г, выход 60%), в виде твердого вещества желтого цвета.

¹Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,87 (с, 1Н), 4,07-4,03 (дт, $J=12,2, 3,3$ Гц, 2Н), 3,90-3,83 (м, 2Н), 2,77 (м, 1Н), 2,35-2,25 (м, 4Н), 2,08-2,06 (д, $J=6,0$ Гц, 2Н), 1,83-1,72 (м, 4Н), 1,43-1,33 (м, 4Н).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{15}H_{20}N_2OS$: 276,13, найдено: 277,2 ($M+H$)⁺.

(4-(4-Циклогексилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина



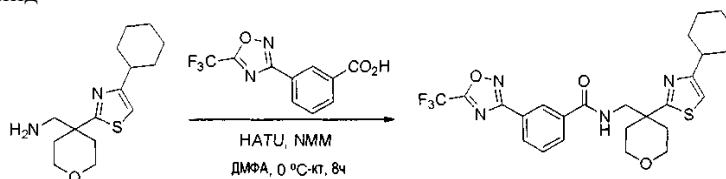
Данное соединение синтезировали из 4-(4-циклогексилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (120 мг, выход 40%).

¹Н ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,14 (с, 1Н), 3,75-3,69 (м, 2Н), 3,39-3,34 (м, 4Н), 2,69 (м, 1Н), 2,03 (м, 4Н), 1,83-1,67 (м, 6Н), 1,43 (м, 4Н).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{15}H_{24}N_2OS$: 280,16, найдено: 281,2 ($M+H$)⁺.

N-((4-(4-Циклогексилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-ок-

садиазол-3-ил)бензамид



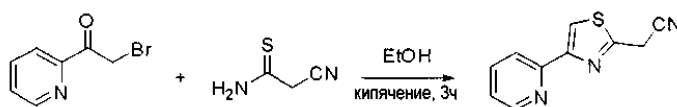
Данное соединение синтезировали из (4-(4-циклогексилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (70 мг, выход 32%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,50 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,29 (дт, $J=7,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,67 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 3,90-3,86 (дт, $J=11,8, 3,9$ Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,55-3,49 (м, 2H), 2,69 (м, 1H), 2,35 (д, $J=13,8$ Гц, 2H), 2,04-1,96 (м, 4H), 1,76-1,73 (м, 2H), 1,39 (м, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 520,18, найдено: 521,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 20

2-(4-Пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)ацетонитрил

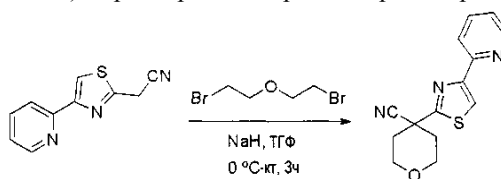


Данное соединение синтезировали из 2-бром-1-(пиридин-2-ил)этанона и 2-цианотиоацетамида, как описано на стадии 1 примера 1 (0,37 г, выход 73%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,65 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,15 (м, 2H), 7,84 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,30 (м, 1H), 4,21 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$: 201,04, найдено: 202,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4-(4-Пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрил

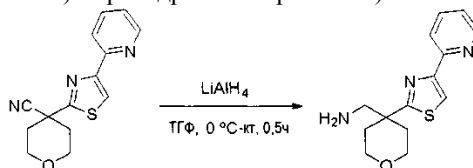


Данное соединение синтезировали из 2-(4-пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 2 примера 1 (0,37 г, выход 74%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,64 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 8,18 (м, 2H), 7,83 (тд, $J=7,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,29 (м, 1H), 4,14-4,08 (м, 2H), 3,96-3,87 (м, 2H), 2,46-2,32 (м, 4H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$: 271,08, найдено: 272,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

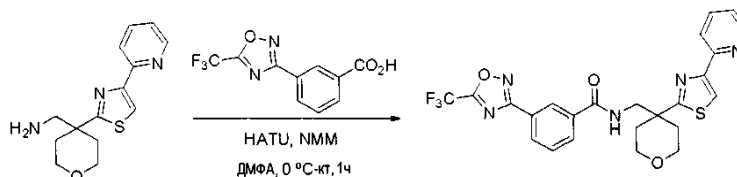
(4-(4-Пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамин



Данное соединение синтезировали из 4-(4-пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (150 мг, сырой), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$: 275,11, найдено: 276,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-((4-(4-Пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали из (4-(4-пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (35 мг, выход 13%).

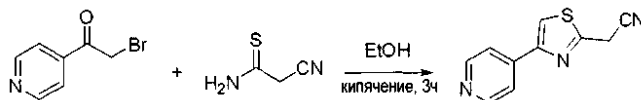
^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,54 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,44 (м, 1H), 8,25 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,11 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,79 (тд, $J=7,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,32 (м, 1H),

3,97-3,93 (дт, $J=11,8, 3,8$ Гц, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,62-3,56 (м, 2H), 2,47-2,44 (м, 2H), 2,12-2,08 (ддд, $J=14,1, 10,5, 4,3$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{24}H_{20}F_3N_5O_3S$: 515,12, найдено: 516,0 ($M+H$)⁺.

Пример 21

2-(4-Пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)ацетонитрил

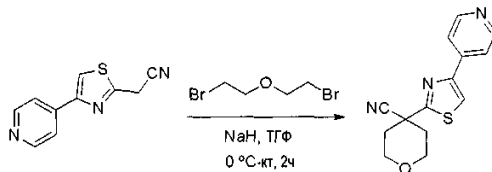


Данное соединение синтезировали из 2-бром-1-(пиридин-4-ил)этанона и 2-цианотиоацетамида, как описано на стадии 1 примера 1 (0,23 г, выход 46%).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,59 (м, 2H), 8,24 (с, 1H), 7,98 (м, 2H), 4,44 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{10}H_7N_3S$: 201,01, найдено: 202,2 ($M+H$)⁺.

4-(4-Пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил

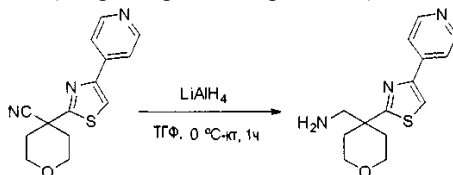


Данное соединение синтезировали из 2-(4-пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 2 примера 1 (0,18 г, выход 58%).

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,60 (м, 2H), 8,29 (с, 1H), 7,99 (м, 2H), 4,10-4,04 (дт, $J=12,2, 3,1$ Гц, 2H), 3,88-3,79 (м, 2H), 2,37-2,33 (м, 4H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{14}H_{13}N_3OS$: 271,08, найдено: 272,2 ($M+H$)⁺.

(4-(4-Пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин

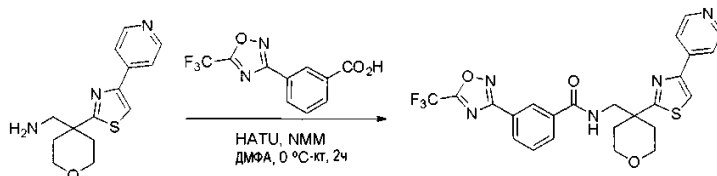


Данное соединение синтезировали из 4-(4-пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (90 мг, сырой), и использовали без какой-либо дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,63 (м, 2H), 8,42 (с, 1H), 7,90 (м, 2H), 3,79-3,74 (м, 2H), 3,51-3,42 (м, 2H), 2,79 (с, 2H), 2,14-2,10 (м, 2H), 1,89-1,82 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{14}H_{17}N_3OS$: 275,11, найдено: 276,2 ($M+H$)⁺.

N-((4-(4-Пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



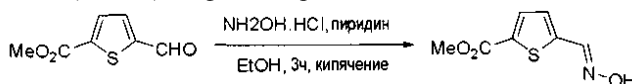
Данное соединение синтезировали из (4-(4-пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (60 мг, выход 38%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,82 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 8,57 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 8,45 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,19 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 7,70 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,87-3,84 (дт, $J=12,1$ Гц, 3,4 Гц, 2H), 3,59-3,58 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,42 (м, 2H), 2,28-2,24 (д, $J=13,4$ Гц, 2H), 2,04-1,96 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{24}H_{20}F_3N_5O_3S$: 515,12, найдено: 516,0 ($M+H$)⁺.

Пример 22

Метил 5-((гидроксиимино)метил)тиофен-2-карбоксилат



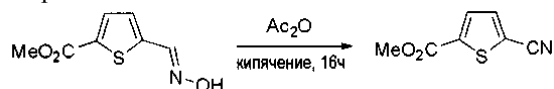
К раствору метил 5-формилтиофен-2-карбоксилата (690 мг, 4,1 ммоль) в EtOH (25 мл) добавляли гидрохлорид гидросиламина (420 мг, 6,1 ммоль) и пиридин (0,5 мл). Реакционную смесь кипятили с

обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в диэтиловом эфире, органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли, и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, получая продукт метил 5-((гидроксиимино)метил)тиофен-2-карбоксилат (440 мг, выход 60%), который использовали без какой-либо дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,5 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,78 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 3,82 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$: 185,01, найдено: 186,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

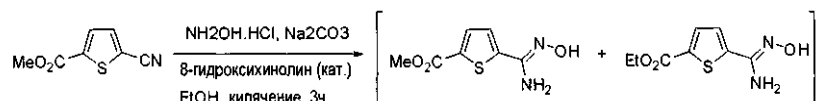
Метил 5-цианотиофен-2-карбоксилат



Раствор метил 5-((гидроксиимино)метил)тиофен-2-карбоксилата (440 мг, 2,4 ммоль) в уксусном ангидриде (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. По окончании реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в диэтиловом эфире. Органический слой промывали 10%-ным водным раствором NaOH, водой и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, получая метил 5-цианотиофен-2-карбоксилат (метилловый эфир 5-цианотиофен-2-карбоновой кислоты) (400 мг, выход 90%), который использовали без какой-либо дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,77 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 3,95 (с, 3H).

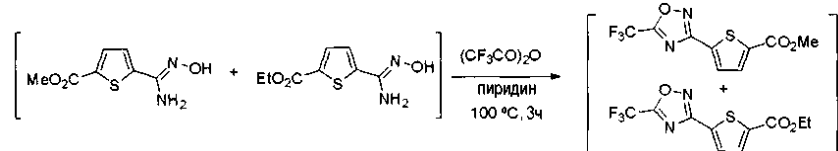
Метил и этил 5-(N' -гидроксикарбамимидоил)тиофен-2-карбоксилат



Смесь соединений синтезировали из метил 5-цианотиофен-2-карбоксилата, как описано на стадии 4 примера 1, и выделяли в виде смеси метилового и этилового эфиров (соотношение 2:3), и использовали ее без какой-либо дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 200,03, найдено: 201,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (метилловый эфир); вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 214,04, найдено: 215,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (этиловый эфир).

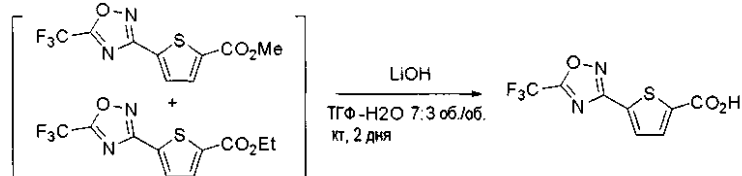
Метил и этил 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)тиофен-2-карбоксилат



Данную смесь соединений синтезировали из смеси метил и этил 5-(N' -гидроксикарбамимидоил)тиофен-2-карбоксилатов, как описано на стадии 5 примера 1, и выделяли в виде смеси метилового и этилового эфиров (соотношение 2:3), и использовали ее без какой-либо дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 278,00, найдено: 278,0 (M) $^-$ (метилловый эфир); вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 292,01, найдено: 292,0 (M) $^-$ (этиловый эфир).

5-(5-(Трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)тиофен-2-карбоновая кислота

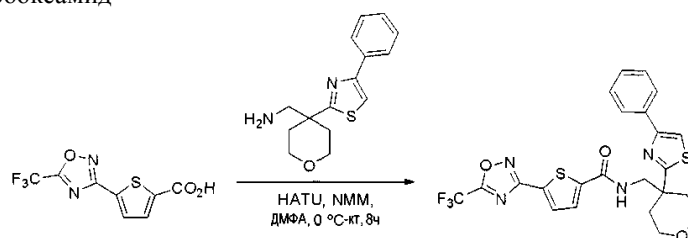


К раствору смеси соединений метил и этил 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)тиофен-2-карбоксилата (300 мг) в ТГФ: H_2O (10 мл, 7:3 об./об.) добавляли LiOH (37 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Затем реакцию смесь разбавляли водой и водный слой промывали EtOAc. Водный слой подкисляли до pH=4, экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты концентрировали при пониженном давлении, получая 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)тиофен-2-карбоновую кислоту (60 мг), которую использовали без какой-либо дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,78 (ушир.с, 1H), 8,01-7,94 (м, 1H), 7,84-7,79 (дд, $J=18,2$, 3,8 Гц, 1H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_8\text{H}_3\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 263,98, найдено: 263,0 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

N-((4-(4-Фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиа-
зол-3-ил)тиофен-2-карбоксамид



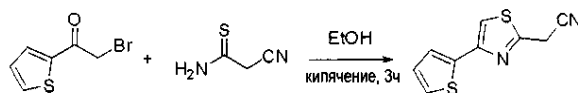
Данное соединение получали из 4-(4-Фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиа-
зол-3-ил)тиофен-2-карбоновой кислоты, как описано на стадии 6 приме-
ра 8 (25 мг, выход 22%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,96 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,78 (м, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,62 (ушир.с, 1H), 7,53-7,48 (м, 4H), 7,42-7,38 (м, 1H), 3,97-3,91 (м, 2H), 3,86 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,78-3,73 (ддд, $J=11,6, 7,5, 3,5$ Гц, 2H), 2,33-2,27 (ддд, $J=13,6, 7,0, 3,5$ Гц, 2H), 2,06-1,99 (ддд, $J=13,8, 7,3, 3,3$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$: 520,09, найдено: 521,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 23

2-(4-Тиофен-2-ил)тиазол-2-ил)ацетонитрил

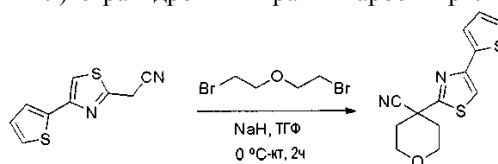


Данное соединение синтезировали из 2-бром-1-(тиофен-2-ил)этанона и 2-цианотиоацетамида, как описано на стадии 1 примера 1 (0,25 г, выход 49%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,47 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,33 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,09 (т, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,17 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{S}_2$: 206,00, найдено: 207,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4-(4-Тиофен-2-ил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрил

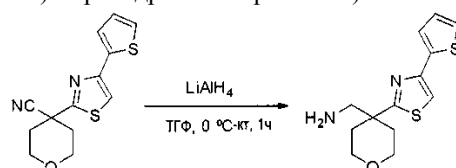


Данное соединение синтезировали из 2-(4-тиофен-2-ил)тиазол-2-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 2 примера 1 (0,2 г, выход 60%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,49-7,47 (дд, $J=3,6, 1,2$ Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,32 (дд, $J=5,2, 1,2$ Гц, 1H), 7,09-7,07 (дд, $J=5,0, 3,5$ Гц, 1H), 4,13-4,07 (м, 2H), 3,94-3,85 (тд, $J=11,8, 2,5$ Гц, 2H), 2,46-2,33 (м, 4H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2$: 276,04, найдено: 277,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(4-(4-Тиофен-2-ил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамин

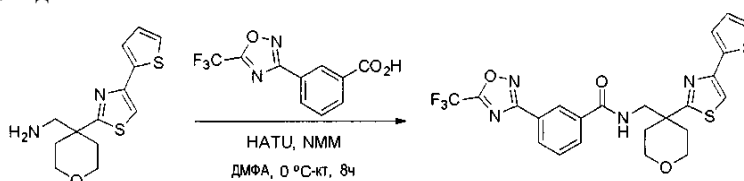


Данное соединение синтезировали из 4-(4-тиофен-2-ил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (80 мг, выход 40%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,88 (с, 1H), 7,54-7,47 (м, 2H), 7,10-7,08 (м, 1H), 3,76-3,72 (м, 2H), 3,49-3,39 (м, 2H), 2,79 (с, 2H), 2,08-1,96 (м, 2H), 1,87-1,81 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{S}_2$: 280,07, найдено: 281,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-((4-(4-Тиофен-2-ил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-окса-
сидиазол-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали из 4-(4-тиофен-2-ил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)ме-
танамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-окса-
сидиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 при-

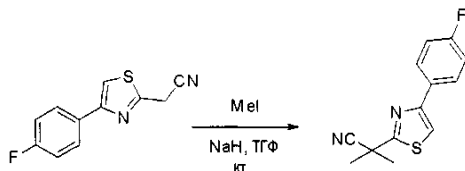
мера 8 (70 мг, выход 46%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,26 (м, 1H), 8,00 (дт, $J=7,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,63-7,61 (м, 2H), 7,46 (дд, $J=3,8, 1,0$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=5,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J=5,0, 3,8$ Гц, 1H), 3,95-3,92 (дт, $J=11,9, 4,0$ Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,62-3,56 (м, 2H), 2,42-2,38 (д, $J=13,8$ Гц, 2H), 2,08-2,02 (ддд, $J=14,3, 10,4, 4,4$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$: 520,09, найдено: 521,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 24

2-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропаннитрил

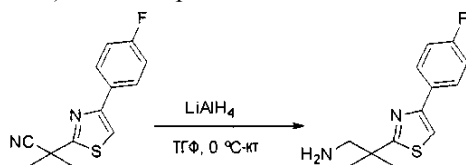


Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)ацетонитрила с использованием йодметана, как описано на стадии 2 примера 1, и использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,88 (2H, м), 7,39 (1H, с), 7,10 (2H, м), 1,90 (6H, с).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{S}$: 246,06, найдено: 247,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропан-1-амин

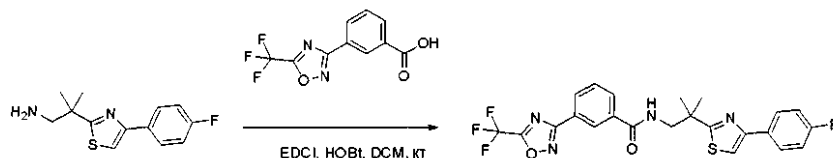


Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропаннитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (29 мг, выход 6%).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,98-7,94 (2H, м), 7,92 (1H, с), 7,26-7,22 (2H, м), 2,77 (2H, с), 1,33 (6H, с).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{S}$: 250,09, найдено: 251,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 6. N-(2-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



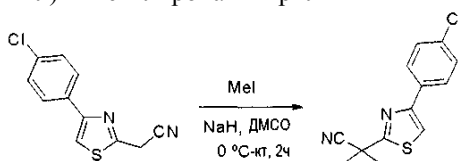
2-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропан-1-амин (140 мг, 0,56 ммоль), 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойную кислоту (144,37 мг, 0,56 ммоль), гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (EDCI) (214, 42 мг, 1,12 ммоль) и 1-гидроксибензотриазол (HOBT) (120,91 мг, 0,89 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) при комнатной температуре. Затем вводили диизопропилэтиламин (DIEA) (0,39 мл, 2,24 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (60 мл) и промывали водой (1 \times 20 мл) и насыщенным раствором соли (1 \times 20 мл). После этого органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Затем сырой продукт очищали на Combiflash ISCO (0-30% этилацетат:гексаны), получая требуемый продукт (164 мг, выход 60%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,52 (1H, т), 8,22 (1H, дт), 8,12 (1H, т), 8,03 (1H, дт), 7,85-7,81 (2H, м), 7,57 (1H, д), 7,35 (1H, с), 7,05-7,00 (2H, м), 3,80 (2H, д, $J=4$ Гц), 1,55 (6H, с).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 490,11, найдено: 491,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 25

2-(4-(4-Хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропаннитрил



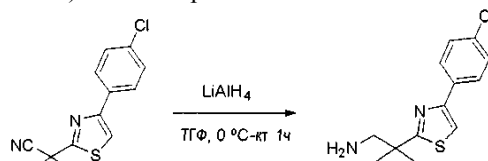
Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)ацетонитрила с использованием йодметана, как описано на стадии 2 примера 1 (470 мг, выход 94%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,86-7,85 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,41-7,39 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 1,92

(с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{13}H_{11}ClN_2S$: 262,03, найдено: 263,03 ($M+H$)⁺.

2-(4-(4-Хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропан-1-амин

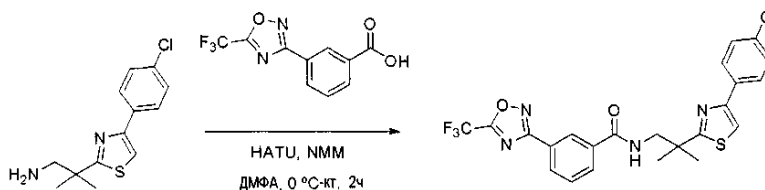


Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропаннитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (120 мг, выход 47%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,04 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,98 (дд, $J=8,4$, $J=1,7$ Гц, 2H), 7,51-7,48 (дд, $J=8,5$, $J=1,5$ Гц, 2H), 2,81 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{13}H_{15}ClN_2S$: 266,06, найдено: 267,2 ($M+H$)⁺.

N-(2-(4-(4-Хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифтометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



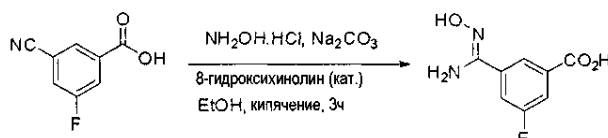
Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропан-1-амин и 3-(5-(трифтометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (80 мг, выход 35%).

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,54 (м, 1H), 8,27 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,10-8,04 (м, 2H), 7,82-7,80 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,62-7,58 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,33 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,82 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 1,58 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{23}H_{18}ClF_3N_4O_2S$: 506,08, найдено: 507,0 ($M+H$)⁺.

Пример 26

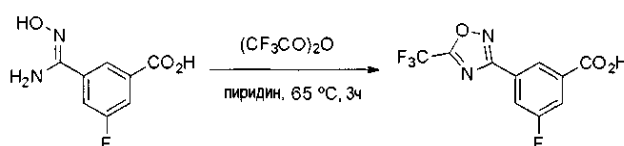
3-Фтор-5-(N'-гидроксикарбамимидоил)бензойная кислота



Данное соединение синтезировали из 3-циано-5-фторбензойной кислоты, как описано на стадии 4 примера 1 (442 мг, выход 37%), и использовали без какой-либо дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_8H_7FN_2O_3$: 198,04, найдено: 199,1 ($M+H$)⁺.

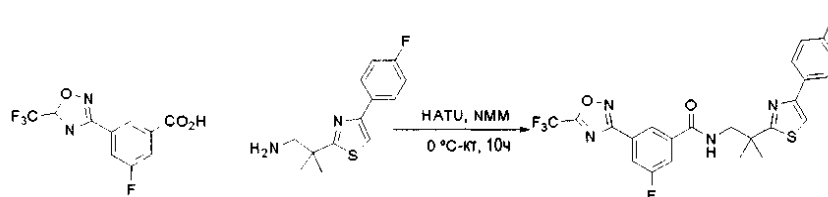
3-Фтор-5-(5-(трифтометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота



Данное соединение синтезировали из 3-фтор-5-(N'-гидроксикарбамимидоил)бензойной кислоты, как описано на стадии 5 примера 1 (351 мг, выход 51%), и использовали без какой-либо дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{10}H_4F_4N_2O_2$: 276,06, найдено: 277,1 ($M+H$)⁺.

3-Фтор-N-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропил)-5-(5-(трифтометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропан-1-амин и 3-фтор-5-(5-(трифтометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (23 мг, выход 32%).

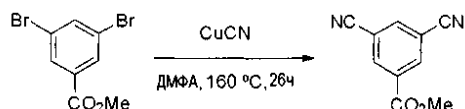
¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (ушир.с, 1H), 8,23 (ушир.т, $J=5$ Гц, 1H), 7,94 (ушир.д, $J=8$ Гц, 1H),

7,86-7,75 (м, 3H), 7,06-7,00 (м, 2H), 3,78 (д, J=4 Гц, 2H), 1,55 (с, 6H).

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_{23}H_{17}F_5N_4O_2S$: 508,10, найдено: 509,1 (M+H)⁺.

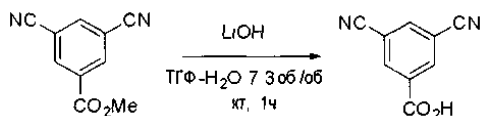
Пример 27

Метил 3,5-дицианобензоат



3,5-Дибромметилбензоат (1 г, 3,4 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (35 мл) и добавляли цианид меди (1,2 г, 13,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 160°C в атмосфере аргона в течение 26 ч, оставляли охлаждаться до комнатной температуры и затем гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли EtOAc и органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, получая сырой метил 3,5-дицианобензоат (400 мг, сырой, подтверждено путем ГХ-МС), который использовали без какой-либо дополнительной очистки.

3,5-Дицианобензойная кислота

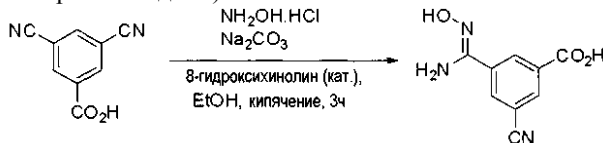


Метил 3,5-дицианобензоат (400 мг, 2,1 ммоль) растворяли в смеси ТТФ-Н₂O (7:3 об./об., 30 мл), раствор охлаждали до 0°C и добавляли LiOH (51 мг, 2,1 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. ТТФ удаляли при пониженном давлении и водный слой промывали EtOAc, подкисляли до pH~2-3, используя 1,5 N HCl, и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 20% MeOH в CHCl₃), получая чистый продукт 3,5-дицианобензойную кислоту (100 мг, выход 28%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (с, 1H), 8,50 (с, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_9H_4N_2O_2$: 172,03, найдено: 171,2 (M-H)⁻.

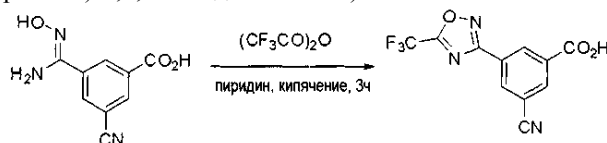
3-Циано-5-(N'-гидрокарбамимидоил)бензойная кислота



Данное соединение синтезировали из 3,5-дицианобензойной кислоты, как описано на стадии 4 примера 1 (120 мг, сырое), и использовали без какой-либо дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_9H_7N_3O_3$: 205,05, найдено: 204,0 (M-H)⁻.

3-Циано-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота

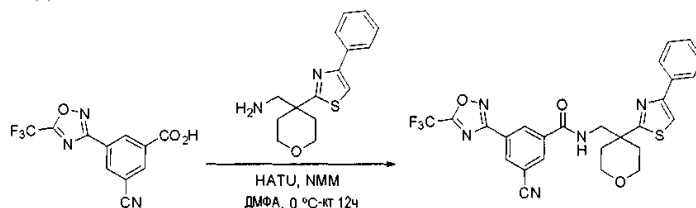


Данное соединение синтезировали из 3-циано-5-(N'-гидрокарбамимидоил)бензойной кислоты, как описано на стадии 5 примера 1 (45 мг, выход 27%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (с, 1H), 8,39 (с, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_9H_4N_4O_2$: 283,02, найдено: 282,0 (M-H)⁻.

3-Циано-N-((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали из (4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина и 3-циано-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (25 мг, выход 30%).

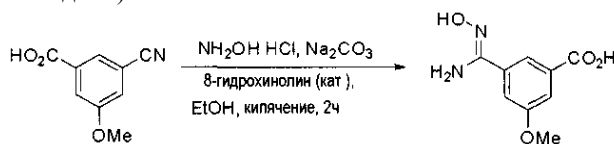
¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63 (т, J=1,6 Гц, 1H), 8,52 (т, J=1,5 Гц, 1H), 8,25 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,87-7,85 (м, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,25-7,21 (м, 1H), 3,97-3,92 (м, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,62-3,58 (тд,

$J=11,4, 2,1$ Гц, 2H), 2,48-2,44 (д, $J=13,3$ Гц, 2H), 2,11-2,04 (ддд, $J=14,3, 10,5, 4,3$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{26}H_{20}F_3N_5O_3S$: 539,12, найдено: 540,0 ($M+H$)⁺.

Пример 28

3-(N'-Гидрокарбамимидоил)-5-метоксибензойная кислота

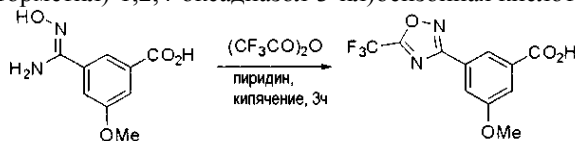


Данное соединение синтезировали из 3-циано-5-метоксибензойной кислоты, как описано на стадии 4 примера 1 (500 мг, выход 84%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,27 (ушир.с, 1H), 9,07 (ушир.с, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,55 (м, 1H), 3,89 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_9H_{10}N_2O_4$: 210,06, найдено: 211,2 ($M+H$)⁺.

3-Метокси-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота

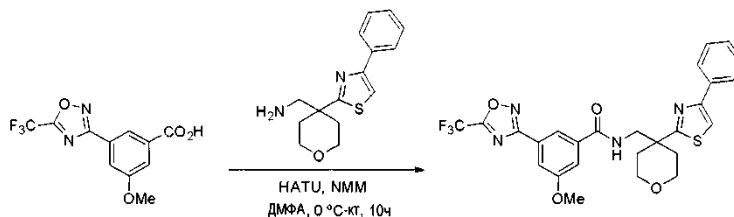


Данное соединение синтезировали из 3-(N'-гидрокарбамимидоил)-5-метоксибензойной кислоты, как описано на стадии 5 примера 1 (170 мг, выход 40%), и использовали без какой-либо дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,16 (т, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,74 (дд, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,69 (дд, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{11}H_7F_3N_2O_4$: 288,04, найдено: 287,0 ($M-H$)⁻.

3-Метокси-N-((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



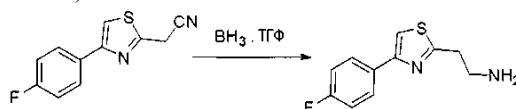
Данное соединение синтезировали из (4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина и 3-метокси-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (70 мг, выход 46%).

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,75 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,91 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,63 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,38-7,35 (м, 2H), 7,30-7,26 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,83 (м, 2H), 3,56 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,41-3,36 (м, 2H), 2,23 (д, $J=13,5$ Гц, 2H), 2,01-1,94 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{26}H_{23}F_3N_4O_4S$: 544,14, найдено: 545,2 ($M+H$)⁺.

Пример 29

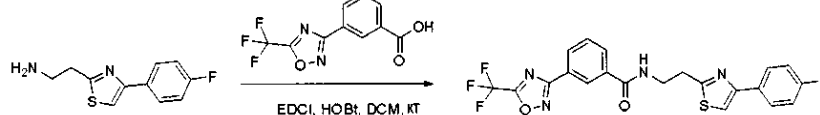
2-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)этанамин



2-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)ацетонитрил (400 г, 1,83 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) при комнатной температуре. Добавляли комплекс борана с тетрагидрофураном (1 М в тетрагидрофуране, 9,16 мл, 9,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили метанолом (5 экв., 0,4 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и добавляли 2 N HCl до подтверждения кислой реакции при помощи pH-индикаторной бумаги. После этого реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 65°C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром (2×20 мл) и дихлорметаном (2×20 мл). Оставшийся осадок растворяли в воде (50 мл) и подщелачивали до pH~11 при помощи гранул NaOH. Затем водную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (2×100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который непосредственно использовали без какой-либо дополнительной очистки на следующей стадии (100 мг, выход 25%).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{11}H_{11}FN_2S$: 222,06, найдено: 223,1 ($M+H$)⁺.

N-(2-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)этил)-3-(5-(трифтометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



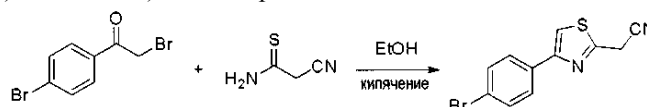
Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)этанамин и 3-(5-(трифтометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 2 6 (180 мг, выход 86%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,51 (1H, т), 8,22 (1H, дт), 8,04 (1H, дт), 7,85-7,81 (2H, м), 7,64 (1H, м), 7,59 (1H, т), 7,31 (1H, с), 7,06-7,02 (2H, м), 3,97 (2H, кв), 3,35 (2H, т).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 462,08, найдено: 463,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 30

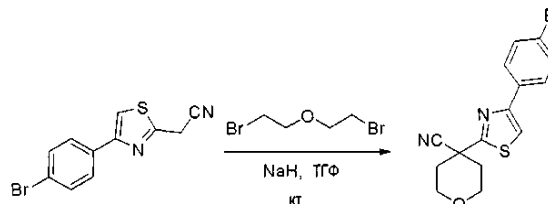
2-(4-(4-Бромфенил)тиазол-2-ил)ацетонитрил



Данное соединение синтезировали из 2-бром-1-(4-бромфенил)этанона и 2-цианотиоацетамида, как описано на стадии 1 примера 1 (2,4 г, выход 48%), и использовали без какой-либо дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{S}$: 277,95, найдено: 279,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

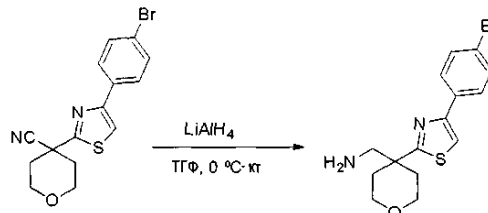
4-(4-(4-Бромфенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрил



Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-Бромфенил)тиазол-2-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 2 примера 1 (1,9 г, выход 80%).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{OS}$: 347,99, найдено: 349,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

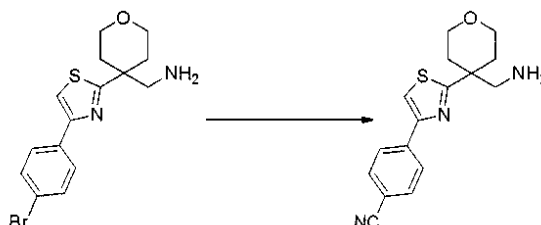
(4-(4-(4-Бромфенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамин



Данное соединение синтезировали из 4-(4-(4-Бромфенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (1,7 г), и использовали без какой-либо дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{OS}$: 352,02, найдено: 353,02 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

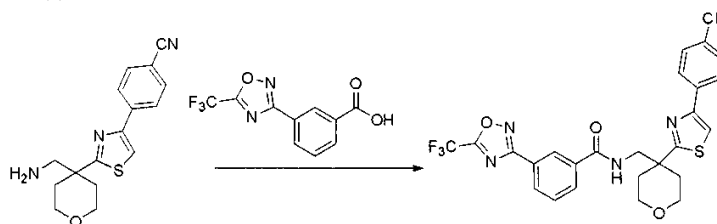
4-(2-(4-Аминотил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиазол-4-ил)бензонитрил



(4-(4-(4-Бромфенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамин (200 мг, 0,56 ммоль), цианид цинка (53 мг, 0,45 ммоль) и ДМФА (2 мл) помещали в пробирку для микроволновой печи и дегазировали. Добавляли дихлорид 1,1'-бис-(дифенилфосфин)ферроценпалладия(II) (41 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь подвергали действию микроволнового излучения при 200°C с 10-минутными интервалами до завершения реакции. Реакционную смесь гасили смесью гидроксид аммония/вода (1:4) и промывали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Сырой остаток очищали хроматографией на силикагеле, промывая этилацетатом, затем 10% метанола в дихлорметане с 1% триэтиламина, получая 4-(2-(4-аминометил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиазол-4-ил)бензонитрил (20 мг, выход 10%).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{16}H_{17}N_3OS$: 299,11, найдено: 300,1 ($M+H$)⁺.

N-((4-(4-(4-Цианофенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифтометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



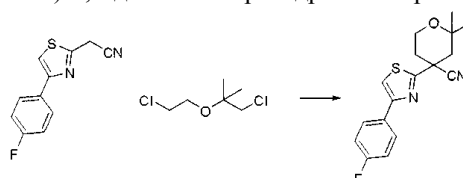
Данное соединение синтезировали из 4-(2-(4-(аминометил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиазол-4-ил)бензонитрила и 3-(5-(трифтометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (3 мг, выход 7%).

¹Н ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,40 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 8,23 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 8,10-8,07 (м, 2Н), 7,94 (м, 1Н), 7,81 (м, 1Н), 7,69-7,53 (м, 3Н), 3,94 (м, 2Н), 3,87 (с, 2Н), 3,55 (м, 2Н), 2,45 (м, 2Н), 2,08 (м, 2Н).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{26}H_{20}F_3N_5O_3S$: 539,12, найдено: 540,1 ($M+H$)⁺.

Пример 31

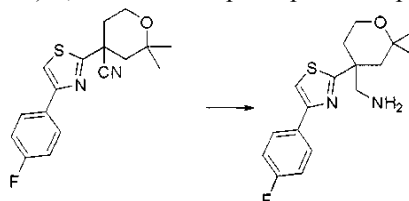
4-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрил



2-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)ацетонитрил (325 мг, 1,5 ммоль), карбонат калия (617 мг, 4,47 ммоль) и 1-хлор-2-(2-хлорэтокси)-2-метилпропан (254 мг, 1,5 ммоль) в ДМФА (5 мл) облучали микроволновым излучением при 160°C в течение 5 мин, затем 20 мин. Осуществляли второе добавление карбоната калия и 1-хлор-2-(2-хлорэтокси)-2-метилпропана и затем снова облучали реакционную смесь микроволновым излучением два раза в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия и очищали на силикагеле, используя градиент 0-30% этилацетат/гексан, получая 4-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрил (228 мг, выход 48%).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{17}H_{17}FN_2OS$: 316,10, найдено: 317,1 ($M+H$)⁺.

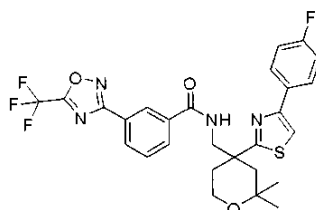
(4-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамин



Данное соединение синтезировали из 4-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (100 мг), и использовали без какой-либо дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{17}H_{21}FN_2OS$: 320,14, найдено: 321,1 ($M+H$)⁺.

N-((4-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифтометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



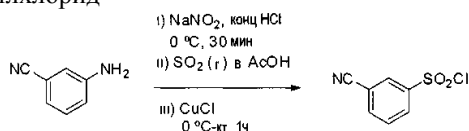
Данное соединение синтезировали из (4-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифтометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (7 мг, выход 11%).

¹Н ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,41 (т, J=1 Гц, 1Н), 8,23 (д, J=4 Гц, 1Н), 7,96-7,90 (м, 3Н), 7,76 (с, 1Н), 7,61 (т, J=7,7 Гц, 1Н), 7,69-7,04 (т, J=8,8 Гц, 2Н), 3,88 (м, 2Н), 3,60 (с, 2Н), 2,52 (м, 2Н), 1,95 (м, 2Н), 1,29 (с, 3Н), 0,81 (с, 3Н).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{27}H_{24}F_4N_4O_3S$: 560,15, найдено: 561,1 ($M+H$)⁺.

Пример 32

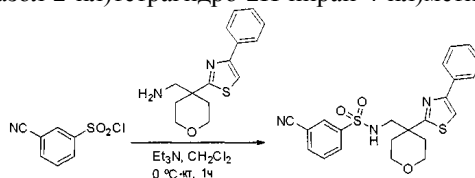
3-Цианобензол-1-сульфонилхлорид



3-Аминобензонитрил (2,5 г, 21 ммоль) растворяли в конц. HCl (20 мл) и воде (20 мл), охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор нитрита натрия (1,5 г, 22 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин до завершения образования соли диазония. В отдельной колбе добавляли хлорид меди(I) (0,2 г) к насыщенному раствору двуокиси серы в AcOH (25 мл) и перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Полученный раствор добавляли по каплям к соли диазония и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и продукт экстрагировали трет-бутилметиловым эфиром. Объединенный органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш с использованием 5% EtOAc в петролейном эфире), получая 3-цианобензол-1-сульфонилхлорид (1,9 мг, выход 45%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,31-8,27 (м, 1H), 8,06-8,02 (м, 1H), 7,82 (т, $J=1,9$ Гц, 1H).

3-Циано-N-((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензолсульфонамид

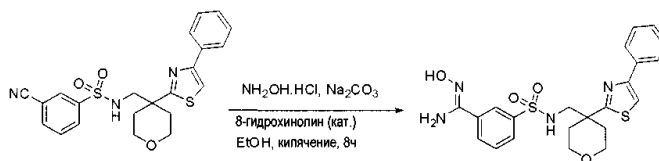


К охлажденному льдом раствору (4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина (130 мг, 0,48 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (3 мл) добавляли по каплям Et_3N (0,15 мл, 1,43 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем добавляли по каплям раствор 3-цианобензол-1-сульфонилхлорида (105 мг, 0,52 ммоль) в сухом (2 мл). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и органический слой промывали H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 35% EtOAc в петролейном эфире), получая 3-циано-N-((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензолсульфонамид (0,13 г, выход 61%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,03-7,98 (м, 2H), 7,85-7,76 (м, 3H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,50-7,38 (м, 4H), 3,87-3,79 (м, 2H), 3,74-3,66 (м, 2H), 3,36 (с, 2H), 2,27-2,19 (ддд, $J=13,5$, 6,7, 3,5 Гц, 2H), 2,01-1,93 (ддд, $J=13,8$, 7,5, 3,7 Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$: 439,10, найдено: 440,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N'-Гидрокси-3-(N-((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)сульфамоил)бензимидамид

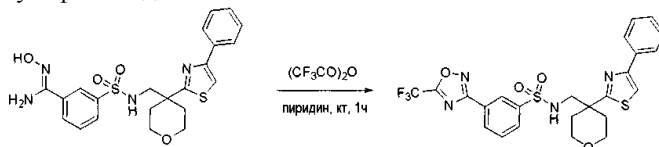


Данное соединение синтезировали из 3-циано-N-((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензолсульфонамида, как описано на стадии 4 примера 1 (125 мг, выход 89%), и использовали без какой-либо дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,83 (с, 1H), 8,08 (м, 2H), 7,95 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,86 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,79 (т, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,34 (м, 1H), 5,96 (с, 2H), 3,78 (м, 2H), 3,41 (т, $J=10,2$ Гц, 2H), 3,01 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,15-2,12 (м, 2H), 1,94-1,87 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$: 472,12, найдено: 473,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-((4-(4-Фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензолсульфонамид



Данное соединение синтезировали из N'-гидрокси-3-(N-((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пи-

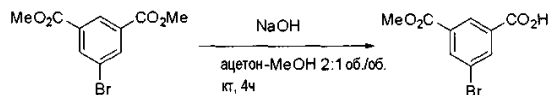
ран-4-ил)метил)сульфамоил)бензимидамида, как описано на стадии 5 примера 1 (80 мг, выход 57%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (с, 1H), 8,22 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,05 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,999 (м, 2H), 7,89 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,76 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 3,79-3,76 (м, 2H), 3,39 (т, $J=10,8$ Гц, 2H), 3,11 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,16-2,13 (м, 2H), 1,93-1,86 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$: 550,10, найдено: 551,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 33

3-Бром-5-(метоксикарбонил)бензойная кислота

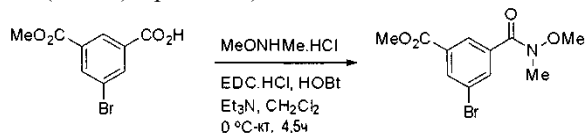


Диметил-5-бромизофталат (3 г, 11,0 ммоль) растворяли в смеси ацетон- H_2O (2:1 об./об., 60 мл) и добавляли NaOH (0,40 г, 11,0 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 4 ч. Ацетон удаляли при пониженном давлении и водный слой промывали EtOAc, подкисляли до pH ~2-3, используя 1,5 N HCl, и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении, получая 3-бром-5-(метоксикарбонил)бензойную кислоту (2,55 г, выход 89%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,75 (ушир.с, 1H), 8,40 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,26 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrO}_4$: 257,95, найдено: 258,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Метил 3-бром-5-(метокси(метил)карбамоил)бензоат

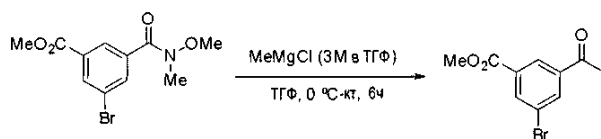


Гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (1,15 г, 11,8 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл) и добавляли Et_3N (4,8 мл, 34,4 ммоль). Раствор перемешивали в течение 30 мин. Полученный раствор охлаждали до 0 °C и добавляли соединение 3-бром-5-(метоксикарбонил)бензойную кислоту (2,55 г, 9,84 ммоль), затем добавляли EDC.HCl (3,77 г, 19,6 ммоль) и HOBT (0,26 г, 1,96 ммоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали еще в течение 4 ч. По завершении реакцию смесь разбавляли CH_2Cl_2 . Органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 20% EtOAc в петролейном эфире), получая метил 3-бром-5-(метокси(метил)карбамоил)бензоат (2,3 г, выход 77%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (м, 1H), 8,27 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,02 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,39 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4$: 300,99, найдено: 302,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

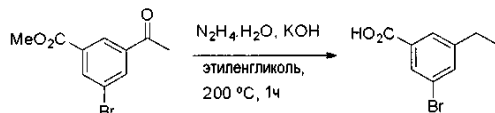
Метил 3-ацетил-5-бромбензоат



Соединение метил 3-бром-5-(метокси(метил)карбамоил)бензоат (2,3 г, 7,6 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (50 мл), раствор охлаждали до 0 °C и добавляли по каплям метилмагнийхлорид (3 М в ТГФ, 2,5 мл, 7,6 ммоль). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и гасили насыщенным раствором NH_4Cl . Продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 5% EtOAc в петролейном эфире), получая метил 3-ацетил-5-бромбензоат (0,95 г, выход 49%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,51 (т, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,37 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,28 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,65 (с, 3H).

3-Бром-5-этилбензойная кислота



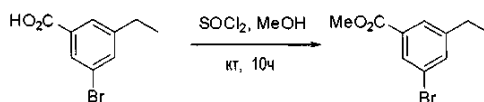
Соединение метил 3-ацетил-5-бромбензоат (1,2 г, 4,8 ммоль) растворяли в этиленгликоле (10 мл) и

добавляли КОН (0,41 г, 7,3 ммоль), затем гидразингидрат (0,44 мл, 7,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 200°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. pH водного слоя доводили до 2-3 при помощи 1,5 N HCl. Продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 50% EtOAc в петролейном эфире), получая 3-бром-5-этилбензойную кислоту (0,95 г, выход 8%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (м, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 2,73 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,6 Гц, 3H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₉H₉BrO₂: 227,98, найдено: 229,0 (M+H)⁺.

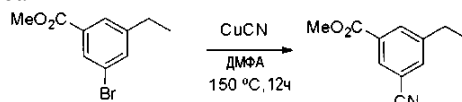
Метил 3-бром-5-этилбензоат



Соединение 3-бром-5-этилбензойную кислоту (0,95 г, 4,14 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл), реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли SOCl₂ (0,5 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли CH₂Cl₂. Органический слой промывали 10%-ным раствором NaHCO₃, водой и насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Метил 3-бром-5-этилбензоат (0,92 г, выход 92%) выделяли в виде бесцветной жидкости и использовали без дополнительной очистки.

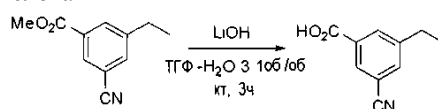
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,99 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,81 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,54 (т, J=1,6 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,69 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,26 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Метил 3-циано-5-этилбензоат



Продукт метил 3-бром-5-этилбензоат (0,9 г, 3,7 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (50 мл) и добавляли цианид меди (0,84 г, 9,43 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 150°C в атмосфере аргона в течение 12 ч (мониторинг методом ТСХ; петролейный эфир/EtOAc (9:1)). Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и затем гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли EtOAc и органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 5% EtOAc в петролейном эфире), получая метил 3-циано-5-этилбензоат (0,27 г, выход 39%) в виде бесцветной жидкости, которую использовали без дополнительной очистки.

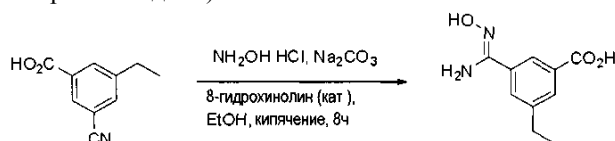
3-Циано-5-этилбензойная кислота



Соединение метил 3-циано-5-этилбензоат (270 мг, 1,42 ммоль) растворяли в смеси ТГФ-Н₂O (7:3 об./об., 10 мл), раствор охлаждали до 0°C и добавляли LiOH (59 мг, 1,42 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч (мониторинг методом ТСХ; петролейный эфир/EtOAc 1:1). Растворитель ТГФ удаляли при пониженном давлении и водный слой промывали EtOAc для удаления неполярных примесей. pH водного слоя доводили до 2-3 при помощи 1,5 N HCl. Продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении, получая 3-циано-5-этилбензойную кислоту (200 мг, выход 80%), которую использовали без дополнительной очистки.

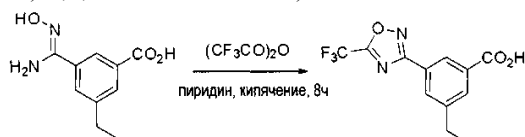
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,23 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 2,81 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,32 (т, J=7,6 Гц, 3H).

3-Этил-5-(N'-гидроксикарбамимидоил)бензойная кислота



Данное соединение синтезировали из 3-циано-5-этилбензойной кислоты, как описано на стадии 4 примера 1 (200 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

3-Этил-5-(5-(трифтометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота

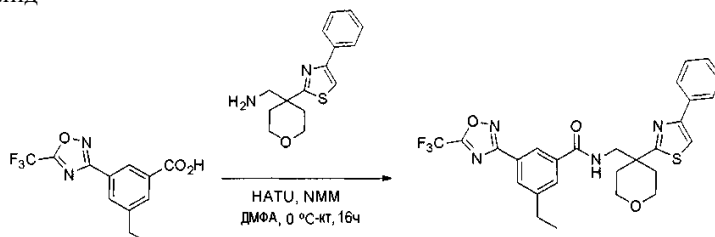


Данное соединение синтезировали из 3-этил-5-(N'-гидроксикарбамимидоил)бензойной кислоты, как описано на стадии 5 примера 1 (130 мг, выход 52%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,69 (м, 1H), 8,21 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 2,85 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,33 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: 286,06, найдено: 285,0 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

3-Этил-N-((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил-5-(5-(трифтометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



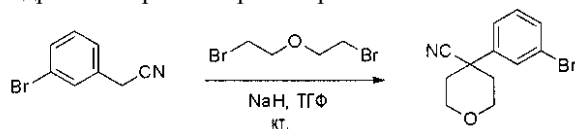
Данное соединение синтезировали из (4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина и 3-этил-5-(5-(трифтометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (85 мг, выход 45%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,89 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,37-7,29 (м, 3H), 4,00-3,94 (м, 2H), 3,89 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,78-3,72 (ддд, $J=11,7, 7,8, 3,3$ Гц, 2H), 2,69 (кв, $J=7,7$ Гц, 2H), 2,36-2,30 (ддд, $J=13,6, 6,5, 3,3$ Гц, 2H), 2,08-2,02 (ддд, $J=13,6, 7,7, 3,3$ Гц, 2H), 1,23 (т, $J=7,7$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 542,16, найдено: 543,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 34

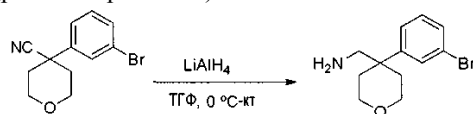
4-(3-Бромфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил



Данное соединение синтезировали из 2-(3-бромфенил)ацетонитрила, как описано на стадии 2 примера 1 (1,3 г, выход 65%).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}$: 265,01, найдено: 266,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

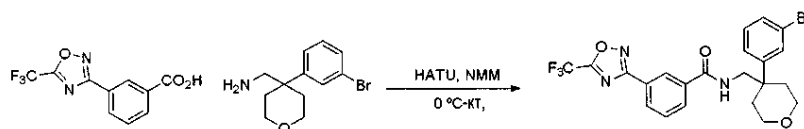
(4-(3-Бромфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин



Данное соединение синтезировали из 4-(3-бромфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (1,3 г, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrNO}$: 269,04, найдено: 270,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-((4-(3-Бромфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил-3-(5-(трифтометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



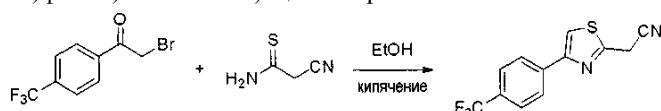
Данное соединение синтезировали из (4-(3-бромфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифтометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (40 мг, выход 34%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,30-8,22 (м, 2H) 7,86 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,52-7,44 (м, 2H), 7,38-7,30 (м, 2H), 3,90 (м, 2H), 3,71 (д, $J=3,3$ Гц, 2H), 3,64 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 2,02 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_3$: 509,06, найдено: 509,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 35

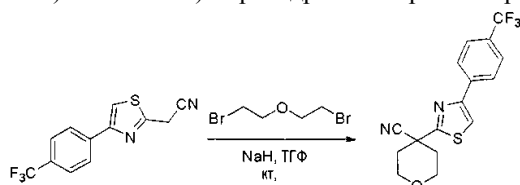
2-(4-(4-Трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)ацетонитрил



Данное соединение синтезировали из 2-бром-1-(4-(трифторметил)фенил)этанона и 2-цианотиоацетамида, как описано на стадии 1 примера 1 (2,4 г, выход 48%), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{12}H_7F_3N_2S$: 268,03, найдено: 269,0 ($M+H$)⁺.

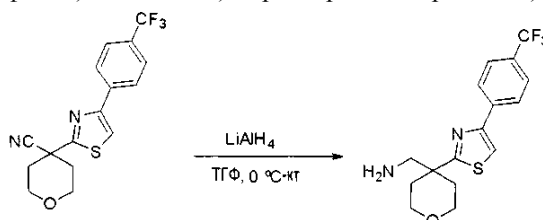
4-(4-(4-Трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрил



Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 2 примера 1 (690 мг, выход 98%), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{16}H_{13}F_3N_2OS$: 338,07, найдено: 339,1 ($M+H$)⁺.

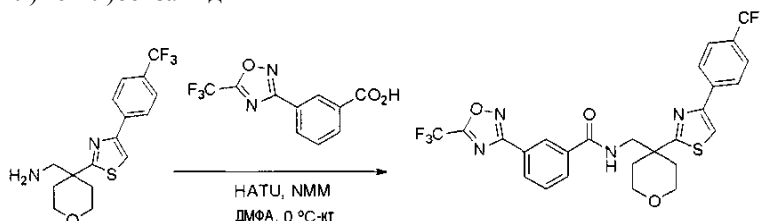
(4-(4-(4-Трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамин



Данное соединение синтезировали из 4-(4-(4-трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1. Вещество использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{16}H_{17}F_3N_2O_3S$: 342,10, найдено: 343,1 ($M+H$)⁺.

3-(5-(Трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-((4-(4-(4-трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)бензамид



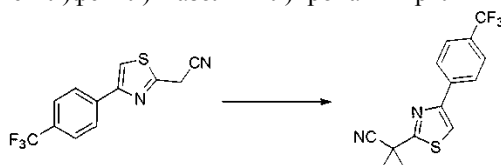
Данное соединение синтезировали из (4-(4-(4-трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (9 мг, выход 19%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,44 (с, 1H), 8,24 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,00 (м, 2H), 7,65-7,58 (м, 4H), 7,36 (с, 1H), 4,02-3,78 (м, 4H), 3,74 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 2,05 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{26}H_{20}F_6N_4O_3S$: 582,12, найдено: 583,1 ($M+H$)⁺.

Пример 36

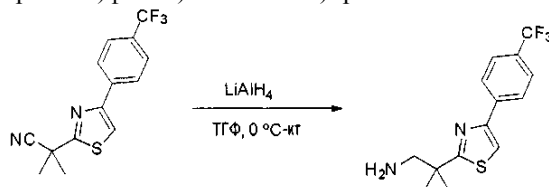
2-Метил-2-(4-(4-трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)пропаннитрил



Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)ацетонитрила с использованием йодметана, как описано на стадии 2 примера 1 (620 мг, выход 73%), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{14}H_{11}F_3N_2S$: 296,06, найдено: 297,0 ($M+H$)⁺.

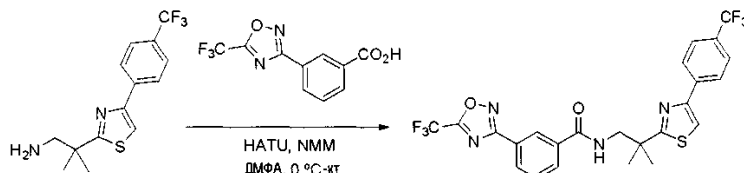
2-Метил-2-(4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)пропан-1-амин



Данное соединение синтезировали из 2-метил-2-(4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)пропан-нитрила, как описано на стадии 3 примера 1. Вещество использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{14}H_{15}F_3N_2S$: 300,09, найдено: 301,1 ($M+H$)⁺.

N-(2-Метил-2-(4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



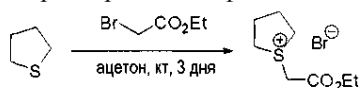
Данное соединение синтезировали из 2-метил-2-(4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)пропан-1-амин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (10 мг, выход 24%).

¹H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,51 (с, 1H), 8,25 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 8,09-7,96 (м, 4H), 7,64-7,53 (м, 3H), 3,82 (ушир.с, 2H), 1,56 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{24}H_{18}F_6N_4O_2S$: 540,11, найдено: 541,1 ($M+H$)⁺.

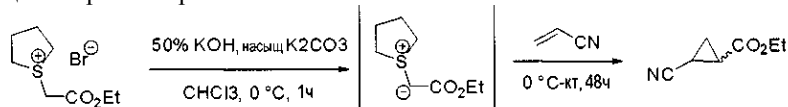
Пример 37

Бромид 1-(2-этокси-2-оксоэтил)тетрагидро-1H-тиофения



Тетрагидротиофен (10 г, 113 ммоль) и этилбромацетат (13 мл, 113 ммоль) растворяли в ацетоне (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили на воздухе, получая бромид 1-(2-этокси-2-оксоэтил)тетрагидро-1H-тиофения (23 г, выход 82%), который использовали без дополнительной очистки.

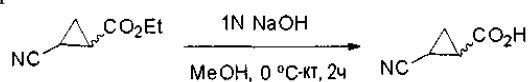
Этил 2-цианоциклопропанкарбоксилат



К охлажденному раствору соединения бромид 1-(2-этокси-2-оксоэтил)тетрагидро-1H-тиофения (23 г, 90 ммоль) в $CHCl_3$ (70 мл) добавляли 50%-ный раствор KOH (16 мл) и насыщенный раствор K_2CO_3 (60 мл). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Органический слой отделяли и водный слой дополнительно экстрагировали $CHCl_3$. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали растворитель при пониженном давлении, получая цвиттер-ионное промежуточное соединение (11 г, выход 76%). Сырое промежуточное соединение растворяли в $CHCl_3$ (100 мл) и охлаждали до 0 °C. К реакционной смеси добавляли ацетонитрил (4 мл, 68,3 ммоль) и дополнительно смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 30% EtOAc в петролейном эфире), получая этил 2-цианоциклопропанкарбоксилат (5 г, выход 53%).

¹H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,19 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,29-2,23 (ддд, $J=8,8, 6,0, 4,3$ Гц, 1H), 1,96-1,91 (ддд, $J=9,1, 6,4, 4,3$ Гц, 1H), 1,56-1,45 (м, 2H), 1,30 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

2-Цианоциклопропанкарбоновая кислота

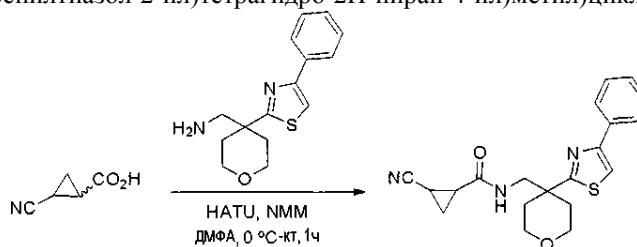


Этил 2-цианоциклопропанкарбоксилат (5 г, 35,9 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и добавляли 1 N NaOH (35 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. По завершении реакции MeOH выпаривали при пониженном давлении. pH водного слоя доводили до 2-3, используя 1,5 N HCl. Осадок белого цвета собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении, получая 2-цианоциклопропанкарбоновую кислоту (3,3 г, выход 85%).

¹H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,78 (ушир.с, 1H), 2,26-2,21 (ддд, $J=8,8, 6,0, 4,3$ Гц, 1H), 2,14-2,09 (ддд, $J=9,4, 6,2, 4,4$ Гц, 1H), 1,53-1,48 (м, 1H), 1,36-1,32 (м, 1H).

MS (ESI) m/z: рассчитано для $C_5H_5NO_2$: 111,03; найдено: 110,2 (M-H)⁻.

2-Циано-N-((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)циклопропанкарбоксамид

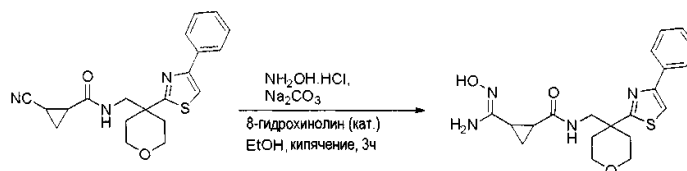


Данное соединение синтезировали из (4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина и 2-цианоциклопропанкарбоновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (90 мг, выход 29%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,92 (м, 2H), 7,52-7,46 (м, 3H), 7,41-7,37 (м, 1H), 6,72 (т, J=5,3 Гц, 1H), 3,92-3,86 (м, 2H), 3,75-3,68 (м, 4H), 2,30-2,22 (ддд, J=13,2, 9,8, 6,5, 3,4 Гц, 2H), 1,99-1,89 (м, 4H), 1,52-1,47 (дд, J=9,1, 5,8, 4,6 Гц, 1H), 1,38-1,33 (дд, J=8,6, 6,1, 4,9 Гц, 1H).

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_{20}H_{21}N_3O_2S$: 367,14, найдено: 368,2 (M+H)⁺.

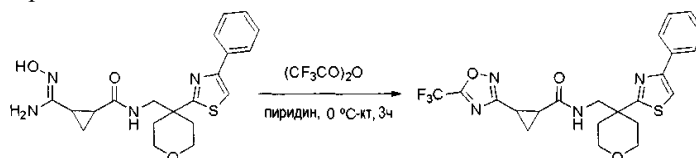
2-(N'-Гидроксикарбамимидоил)-N-((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)циклопропанкарбоксамид



Данное соединение синтезировали из 2-циано-N-((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)циклопропанкарбоксамида, как описано на стадии 4 примера 1 (90 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_{20}H_{24}N_4O_3S$: 400,16, найдено: 401,2 (M+H)⁺.

N-((4-(4-Фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-2-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропанкарбоксамид



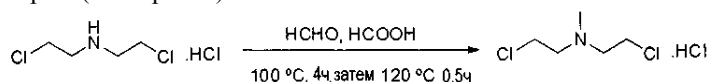
Данное соединение синтезировали из 2-(N'-гидроксикарбамимидоил)-N-((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)циклопропанкарбоксамида, как описано на стадии 5 примера 1 (45 мг, выход 45%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,94 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 3,92-3,88 (дт, J=12,0, 3,8 Гц, 2H), 3,61-3,50 (м, 4H), 2,55-2,48 (дд, J=9,2, 5,6, 4,0 Гц, 1H), 2,35 (д, J=13,8 Гц, 2H), 2,31-2,27 (дд, J=8,7, 5,7, 4,1 Гц, 1H), 2,02-1,94 (м, 2H), 1,51-1,47 (м, 1H), 1,39-1,34 (м, 1H).

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_{22}H_{21}F_3N_4O_4S$: 478,13, найдено: 479,2 (M+H)⁺.

Пример 38

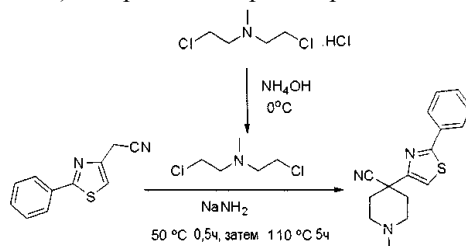
Гидрохлорид 2-хлор-N-(2-хлорэтил)-N-метилэтанамина



Гидрохлорид 1,5-дихлоразапентана (1,0 г, 5,6 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (0,43 мл, 11,2 ммоль). Добавляли раствор формальдегида (1,2 мл, 37% в воде) и нагревали реакционную смесь при 100 °C в течение 4 ч и затем при 120 °C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырую смесь промывали гексаном, получая гидрохлорид 2-хлор-N-(2-хлорэтил)-N-метилэтанамина (1,0 г, выход 92%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,21 (ушир.с, 1H), 4,04-4,00 (т, J=6,8 Гц, 4H), 3,54-3,48 (м, 4H), 2,82 (с, 3H).

1-Метил-4-(2-фенилтиазол-4-ил)пиперидин-4-карбонитрил

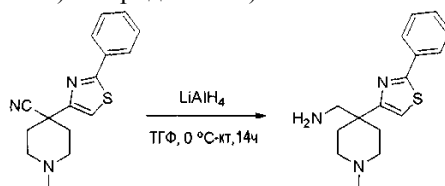


Данное соединение синтезировали из (2-фенилтиазол-4-ил)ацетонитрила и гидрохлорида 2-хлор-N-(2-хлорэтил)-N-метилэтанамин, как описано на стадии 1b примера 16 (135 мг, выход 25%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,97-7,94 (м, 2H), 7,45-7,43 (м, 3H), 7,30 (с, 1H), 3,00-2,96 (м, 2H), 2,53-2,40 (м, 7H), 2,25-2,20 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$: 283,11, найдено: 284,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

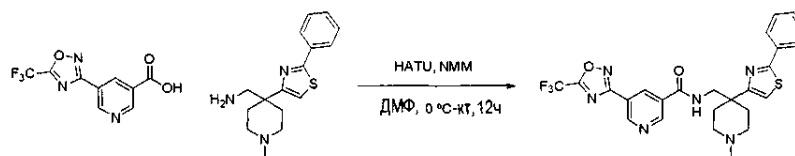
(1-Метил-4-(2-фенилтиазол-4-ил)пиперидин-4-ил)метанамин



Данное соединение синтезировали из 1-метил-4-(2-фенилтиазол-4-ил)пиперидин-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (110 мг), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S}$: 287,15, найдено: 288,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-((1-Метил-4-(2-фенилтиазол-4-ил)пиперидин-4-ил)метил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



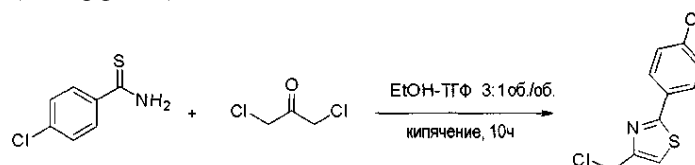
Данное соединение синтезировали из (1-метил-4-(2-фенилтиазол-4-ил)пиперидин-4-ил)метанамина и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (15 мг, выход 8%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,43 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 9,22 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,76 (м, 1H), 7,92-7,90 (м, 3H), 7,42-7,41 (м, 3H), 7,19 (с, 1H), 3,92-3,87 (м, 2H), 3,00 (м, 2H), 2,84 (м, 2H), 2,57 (м, 5H), 2,25 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: 528,55, найдено: 529,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 39

4-(Хлорметил)-2-(4-хлорфенил)тиазол

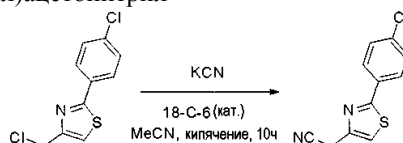


Смесь 4-хлортиобензамида (0,5 г, 2,9 ммоль) и 1,3-дихлорацетона (0,4 г, 3,18 ммоль) в смеси EtOH -ТГФ (20 мл-10 мл) нагревали при 85°C в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили 10%-ным раствором NaHCO_3 . Органический продукт экстрагировали EtOAc и органический слой промывали H_2O и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 3-5% EtOAc в петролейном эфире), получая 4-(хлорметил)-2-(4-хлорфенил)тиазол (0,55 г, выход 77%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,91-7,88 (м, 2H), 7,44-7,41 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 4,75 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NS}$: 242,97; найдено: 244,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(2-(4-Хлорфенил)тиазол-4-ил)ацетонитрил

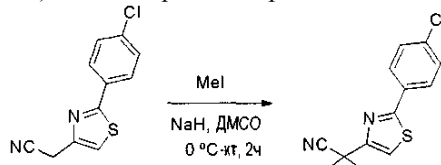


Каталитическое количество 18-краун-6-эфира (20 мг) добавляли к раствору 4-(хлорметил)-2-(4-хлорфенил)тиазола (0,55 г, 2,25 ммоль) в ацетонитриле (20 мл), затем цианид калия (0,22 г, 3,37 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. После этого реакционную смесь гасили водой и органический продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали H₂O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 15% EtOAc в петролейном эфире), получая 2-(2-(4-хлорфенил)тиазол-4-ил)ацетонитрил (0,43 г, выход 82%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,89-7,86 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,45-7,42 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,32 (м, 1H), 3,96 (с, 2H).

MS (ESI) m/z: рассчитано для C₁₁H₇ClN₂S: 234,00; найдено: 235,0 (M+H)⁺.

2-(2-(4-Хлорфенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропаннитрил

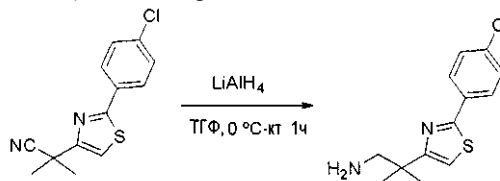


Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-хлорфенил)тиазол-4-ил)ацетонитрила с использованием йодметана, как описано на стадии 2 примера 1 (0,15 мг, выход 70%), в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,92-7,88 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,44-7,41 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,29 (с, 1H), 1,82 (с, 6H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₁₃H₁₁ClN₂S: 262,03; найдено: 263,0 (M+H)⁺.

2-(2-(4-Хлорфенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропан-1-амин

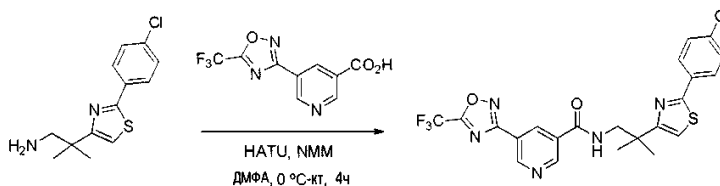


Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-хлорфенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропаннитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (60 мг, выход 40%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,90-7,88 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,42-7,40 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,99 (с, 1H), 2,98 (с, 2H), 1,39 (с, 6H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₁₃H₁₅ClN₂S: 266,06; найдено: 267,0 (M+H)⁺.

N-(2-(2-(4-Хлорфенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



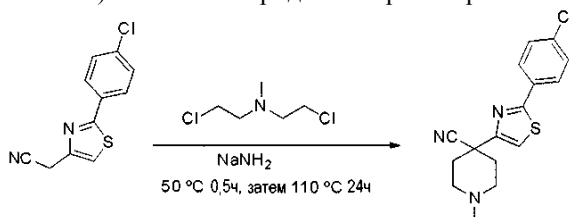
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-хлорфенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропан-1-аминa и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (50 мг, выход 51%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,46 (д, J=1,5 Гц, 1H), 9,24 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,79 (м, 1H), 8,22 (т, J=4,5 Гц, 1H), 7,85-7,83 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,38-7,36 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,09 (с, 1H), 3,72 (д, J=5,5 Гц, 2H), 1,50 (с, 6H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₂₂H₁₇ClF₃N₅O₂S: 507,07; найдено: 508,0 (M+H)⁺.

Пример 40

4-(2-(4-Хлорфенил)тиазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-карбонитрил



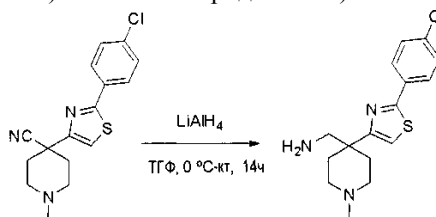
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-хлорфенил)тиазол-4-ил)ацетонитрила и гидрохлорида

2-хлор-N-(2-хлорэтил)-N-метилэтанамин, как описано на стадии 1b примера 16 (350 мг, выход 32%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,91-7,88 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,43-7,40 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,32 (с, 1H), 3,03-2,98 (м, 2H), 2,57-2,38 (м, 7H), 2,26-2,21 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{S}$: 317,08, найдено: 318,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

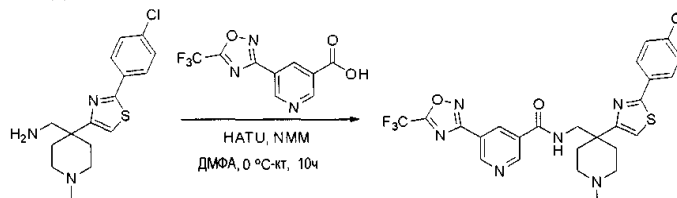
(4-(2-(4-Хлорфенил)тиазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метанамин



Данное соединение синтезировали из 4-(2-(4-хлорфенил)тиазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (130 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{S}$: 321,11, найдено: 322,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-((4-(2-(4-Хлорфенил)тиазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



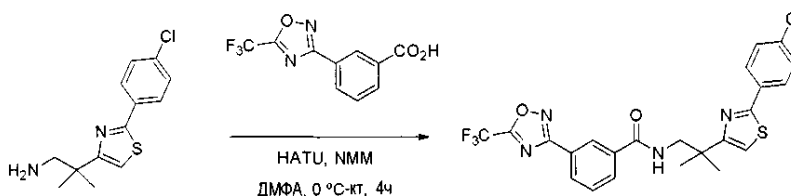
Данное соединение синтезировали из 4-(2-(4-хлорфенил)тиазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метанамина и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (17 мг, выход 11%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,36 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,09 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,72 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,95-7,93 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,59 (ушир.с, 1H), 7,44-7,42 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,73 (м, 2H), 3,50-3,49 (м, 2H), 2,87-2,83 (м, 7H), 2,21-2,16 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: 562,12, найдено: 563,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 41

N-(2-(2-(4-Хлорфенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



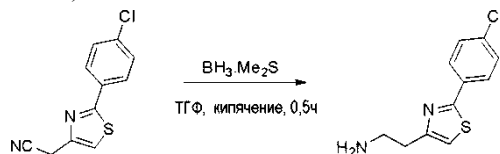
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-хлорфенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропан-1-амина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (75 мг, выход 25%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,53 (м, 1H), 8,27-8,25 (м, 1H), 8,10-8,05 (м, 2H), 7,86-7,84 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,62-7,59 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,33-7,31 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,08 (с, 1H), 3,71-3,69 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 1,49 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 506,08, найдено: 507,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 42

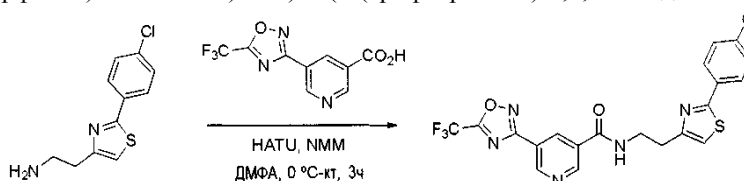
2-(2-(4-Хлорфенил)тиазол-4-ил)этанамин



К раствору 2-(2-(4-хлорфенил)тиазол-4-ил)ацетонитрила (150 мг, 0,63 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл) добавляли комплекс борана с диметилсульфидом (0,24 мл, 2,5 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 0,5 ч и затем осторожно гасили метанолом. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концен-

трировали при пониженном давлении, получая 2-(2-(4-хлорфенил)тиазол-4-ил)этанамин (150 мг, сырой), который использовали как таковой на следующей стадии.

N-(2-(2-(4-Хлорфенил)тиазол-4-ил)этил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид

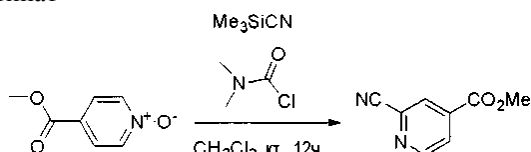


Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-хлорфенил)тиазол-4-ил)этанамин и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (13 мг, выход 23%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,46 (м, 1H), 9,25 (м, 1H), 8,81-8,80 (т, $J=2$ Гц, 1H), 7,87-7,84 (м, 2H), 7,40-7,37 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 3,93-3,89 (м, 2H), 3,16-3,13 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 479,04, найдено: 480,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

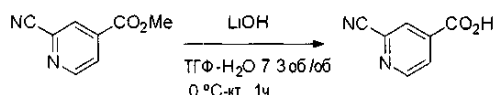
Метил 2-цианоизоникотинат



К раствору N-оксида метилизоникотината (5,0 г, 0,0322 моль) в сухом CH_2Cl_2 (50 мл) добавляли триметилсилилцианид (3,8 г, 0,0386 моль) и диметилкарбамилхлорид (5,0 г, 0,0483 моль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и затем гасили 10%-ным раствором K_2CO_3 . Органический продукт экстрагировали CH_2Cl_2 и органический слой промывали H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, элюент 1-2% MeOH в CH_2Cl_2), получая метил 2-цианоизоникотинат (1,75 г, выход 33%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,97-8,95 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,41 (м, 1H), 8,15-8,13 (дд, $J=4,8$, 1,6 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H).

2-Цианоизоникотиновая кислота

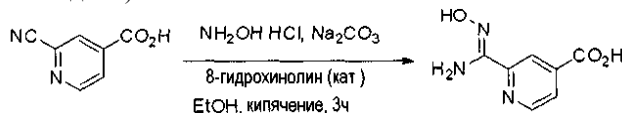


К раствору метил 2-цианоизоникотината (0,6 г, 3,7 ммоль) в смеси ТГФ- H_2O (20 мл, 7:3 об./об.) добавляли гидроксид лития (96 мг, 4,0 ммоль) при 0 °C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем разбавляли водой. Водный слой промывали EtOAc . pH водного слоя доводили до ~3, используя 1,5 N HCl , и органический продукт экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-цианоизоникотиновую кислоту (490 мг, выход 89%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14,11 (ушир.с, 1H), 8,93-8,91 (дд, $J=4,9$, 0,8 Гц, 1H), 8,34 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,11-8,10 (м, 1H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$: 148,03, найдено: 147,2 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

2-(N'-Гидрокарбамимидоил)изоникотиновая кислота

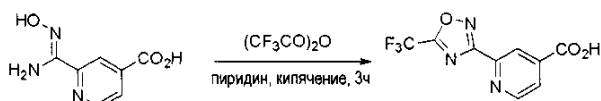


Данное соединение синтезировали из 2-цианоизоникотиновой кислоты, как описано на стадии 4 примера 1 (500 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,86 (ушир.с, 1H), 10,36 (ушир.с, 2H), 10,13 (ушир.с, 1H), 8,87-8,86 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,99-7,98 (д, $J=4,9$ Гц, 1H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$: 181,05, найдено: 182,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(5-(Трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)изоникотиновая кислота

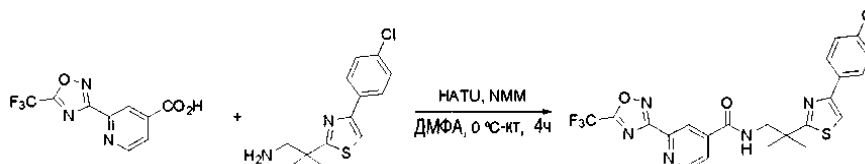


Данное соединение синтезировали из 2-(N'-гидроксикарбамимидоил)изоникотиновой кислоты, как описано на стадии 5 примера 1 (200 мг, выход 23%), в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,11 (ушир.с, 1H), 9,02-9,00 (дд, $J=4,8, 0,7$ Гц, 1H), 8,45 (м, 1H), 8,09-8,07 (дд, $J=5,0, 1,5$ Гц, 1H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: 259,02, найдено: 260,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-(4-(4-Хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропил)-2-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)изоникотинамид



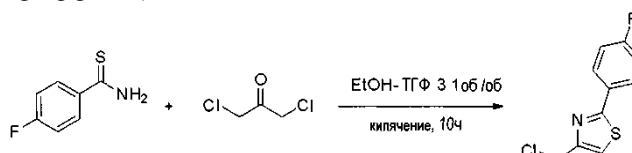
Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропан-1-амин и 2-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)изоникотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (65 мг, выход 33%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,94-8,92 (дд, $J=5,0, 0,8$ Гц, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,39-8,36 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,88-7,86 (дд, $J=5,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,79-7,77 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,35-7,33 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,83-3,82 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 1,57 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 507,07, найдено: 508,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 44

4-(Хлорметил)-2-(4-фторфенил)тиазол

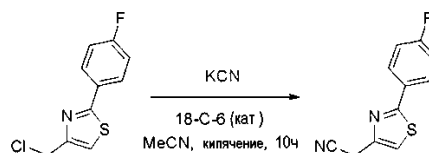


Данное соединение синтезировали из 4-фторбензамида и 1,3-дихлорацетона, как описано на стадии 1 примера 39 (0,65 г, выход 89%), в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,96-7,93 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,16-7,12 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,75 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClFNS}$: 227,00, найдено: 228,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(2-(4-Фторфенил)тиазол-4-ил)ацетонитрил

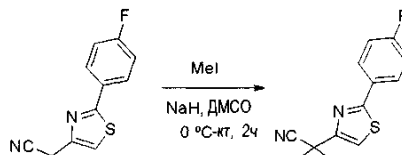


Данное соединение синтезировали из 4-(хлорметил)-2-(4-фторфенил)тиазола, как описано на стадии 2 примера 39 (0,27 г, выход 80%), в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,95-7,91 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,17-7,13 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 3,95 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClFN}_2\text{S}$: 218,03, найдено: 219,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(2-(4-Фторфенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропаннитрил

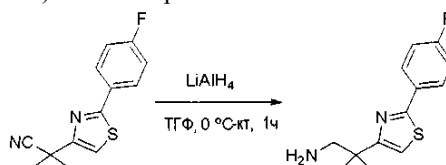


Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)ацетонитрила и йодистого метила, как описано на стадии 2 примера 1 (250 мг, выход 75%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,98-7,94 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,17-7,12 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 1,82 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{S}$: 246,06, найдено: 247,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

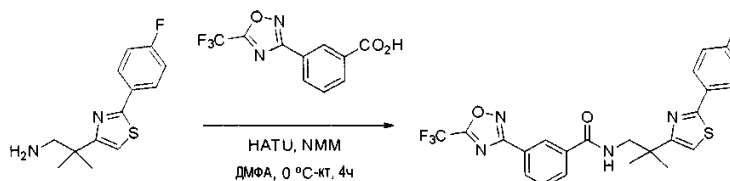
2-(2-(4-Фторфенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропан-1-амин



Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропаннитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (200 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{13}H_{15}FN_2S$: 250,09, найдено: 251,2 ($M+H$)⁺.

N-(2-(2-(4-Фторфенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



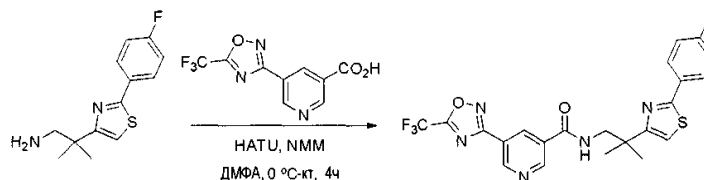
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропан-1-амин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (55 мг, выход 30%).

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (м, 1H), 8,26-8,24 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,13-8,11 (м, 1H), 8,07-8,05 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,92-7,89 (м, 2H), 7,62-7,58 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,06-7,02 (м, 3H), 3,71-3,69 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 1,49 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2S$: 490,11, найдено: 491,0 ($M+H$)⁺.

Пример 45

N-(2-(2-(4-Фторфенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



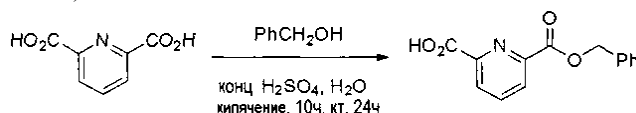
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)-2-метилпропан-1-амин и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (50 мг, выход 26%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,36 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,77-8,76 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,00-7,96 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,18-7,14 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,75 (с, 2H), 1,50 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2S$: 491,10, найдено: 492,0 ($M+H$)⁺.

Пример 46

6-((Бензилокси)карбонил)пиколиновая кислота

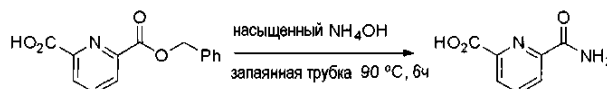


Смесь 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты (10 г, 0,06 моль) и бензинового спирта (68 мл, 0,66 моль) растворяли в воде (25 мл) и добавляли концентрированную H_2SO_4 (3,5 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч и оставляли дополнительно перемешиваться при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и органический продукт экстрагировали $CHCl_3$. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 5% MeOH в CH_2Cl_2), получая 6-((бензилокси)карбонил)пиколиновую кислоту (4,6 г, выход 30%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,54 (ушир.с, 1H), 8,29-8,24 (м, 2H), 8,20-8,16 (м, 1H), 7,52-7,50 (м, 2H), 7,44-7,36 (м, 3H), 5,43 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{14}H_{11}NO_4$: 257,07, найдено: 258,2 ($M+H$)⁺.

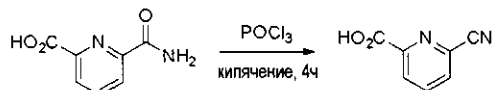
6-Карбамоилпиколиновая кислота



Раствор 6-((бензилокси)карбонил)пиколиновой кислоты (3,0 г, 11, г ммоль) в насыщенном NH_4OH (100 мл) нагревали в запаянной трубке при 90°C в течение 6 ч и проводили мониторинг методом ТСХ ($CHCl_3/MeOH$ 8:2 об/об.). Реакционную смесь упаривали досуха, получая 6-карбамоилпиколиновую кислоту (1,8 г, выход 94%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_7H_5N_2O_3$: 166,04, найдено: 167,0 ($M+H$)⁺.

6-Цианопиколиновая кислота

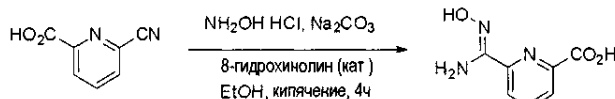


6-Карбамилопиколиновую кислоту (1,0 г, 6,0 ммоль) растворяли в хлорокиси фосфора (20 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Избыток POCl_3 удаляли при пониженном давлении и остаток гасили ледяной водой. Органический продукт экстрагировали EtOAc и растворитель удаляли при пониженном давлении, получая 6-цианопиколиновую кислоту (500 мг, выход 56%), которую использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,31-8,28 (м, 2H), 8,26-8,21 (м, 1H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$: 148,03, найдено: 147,2 (M-H) $^-$.

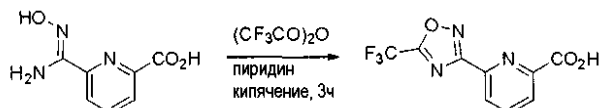
6-(N'-Гидроксикарбамимидоил)пиколиновая кислота



Данное соединение синтезировали из 6-цианопиколиновой кислоты, как описано на стадии 4 примера 1 (500 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8,31-8,29 (м, 1H), 8,18-8,14 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,07-8,05 (м, 1H).

6-(5-(Трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиколиновая кислота

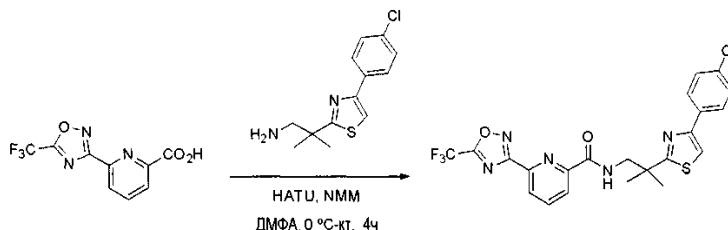


Данное соединение синтезировали из 6-(N'-гидроксикарбамимидоил)пиколиновой кислоты, как описано на стадии 5 примера 1 (110 мг, выход 20%), в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,64 (ушир.с, 1H), 8,36-8,34 (м, 1H), 8,27-8,25 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: 259,02, найдено: 260,0 (M+H) $^+$.

N-(2-(4-(4-Хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропил)-6-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиколинамид



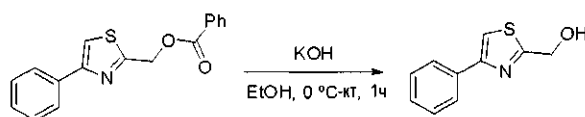
Данное соединение синтезировали из 6-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиколиновой кислоты и 2-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропан-1-амин, как описано на стадии 6 примера 8 (55 мг, выход 56%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,87-8,85 (м, 1H), 8,43-8,41 (дд, $J=7,8$, 1 Гц, 1H), 8,27-8,24 (дд, $J=7,8$, 1,3 Гц, 1H), 8,10-8,06 (м, 1H), 7,89-7,87 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,32-7,29 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,91-3,89 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,56 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 507,07, найдено: 508,0 (M+H) $^+$.

Пример 47

(4-Фенилтиазол-2-ил)метанол

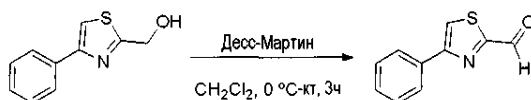


К охлажденному льдом раствору (4-фенилтиазол-2-ил)метилбензоата бензойной кислоты (3,71 г, 12,56 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли гидроксид калия (1,06 г, 18,84 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем разбавляли водой. Органический продукт экстрагировали EtOAc , промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 10% EtOAc в петролейном эфире), получая чистый (4-фенилтиазол-2-ил)метанол (2,1 г, выход 87%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,89-7,87 (м, 2H), 7,46-7,41 (м, 3H), 7,37-7,33 (м, 1H), 5,01 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{10}H_9NOS$: 191,04, найдено: 192,2 ($M+H$)⁺.

4-Фенилтиазол-2-карбальдегид

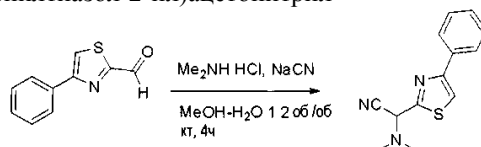


Раствор (4-фенилтиазол-2-ил)метанола (2,1 г, 10,98 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (50 мл) продували аргон в течение 10 мин и добавляли к раствору периодинан Десс-Мартин (7,0 г, 16,5 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 3 ч (мониторинг методом ТСХ, петролейный эфир/ЕtОAc 8:2 об./об.). После этого реакционную смесь гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия. Органический продукт экстрагировали CH_2Cl_2 и органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая 4-фенилтиазол-2-карбальдегид (1,95 г, выход 94%), который использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,08 (м, 1H), 7,98-7,95 (м, 2H), 7,90 (м, 1H), 7,52-7,39 (м, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{10}H_7NOS$: 189,02, найдено: 190,0 ($M+H$)⁺.

2-(Диметиламино)-2-(4-фенилтиазол-2-ил)ацетонитрил

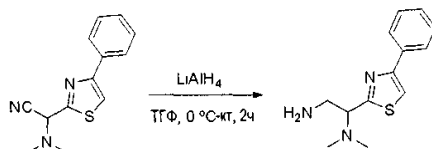


К раствору гидрохлорида диметиламина (280 мг, 3,43 ммоль) в воде (10 мл) добавляли цианид натрия (124 мг, 2,53 ммоль), после чего добавляли раствор 4-фенилтиазол-2-карбальдегида (400 мг, 2,11 ммоль) в метаноле (20 мл), поддерживая температуру при ~25 °С. Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 4 ч при той же температуре, затем ее разбавляли водой и органический продукт экстрагировали ЕtОAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 15% ЕtОAc в петролейном эфире), получая 2-(диметиламино)-2-(4-фенилтиазол-2-ил)ацетонитрил (160 мг, выход 31%).

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,97-7,94 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,46-7,42 (м, 2H), 7,38-7,33 (м, 1H), 5,12 (с, 1H), 2,50 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{13}H_{13}N_3S$: 243,08, найдено: 244,2 ($M+H$)⁺.

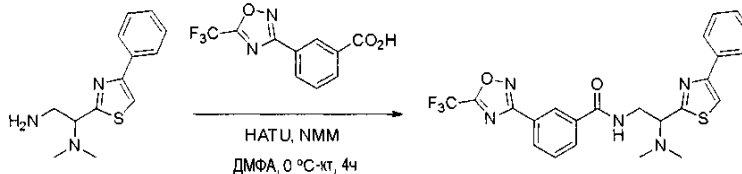
N,N-Диметил-1-(4-фенилтиазол-2-ил)этан-1,2-диамин



Данное соединение синтезировали из 2-(диметиламино)-2-(4-фенилтиазол-2-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (130 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{13}H_{17}N_3S$: 247,11, найдено: 248,2 ($M+H$)⁺.

N-(2-(Диметиламино)-2-(4-фенилтиазол-2-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



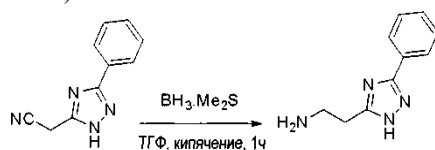
Данное соединение синтезировали из N,N-диметил-1-(4-фенилтиазол-2-ил)этан-1,2-диамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (16 мг, выход 17%).

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,57-8,56 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,26-8,23 (дт, $J=7,8, 1,4$ Гц, 1H), 8,07-8,05 (дт, $J=7,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,91-7,87 (м, 3H), 7,63-7,59 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,36-7,31 (м, 1H), 4,35-4,29 (ддд, $J=13,2, 6,6, 5,5$ Гц, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,85-3,78 (ддд, $J=13,0, 8,3, 4,6$ Гц, 1H), 2,51 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S$: 487,13, найдено: 488,2 ($M+H$)⁺.

Пример 48

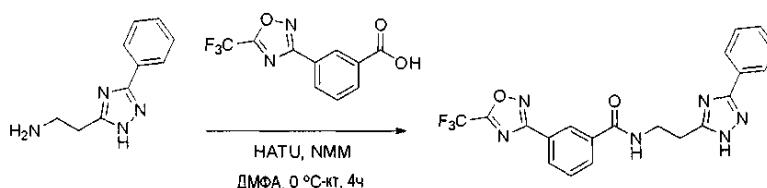
2-(3-Фенил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)этанамин



К раствору соединения 2-(3-фенил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)ацетонитрила (100 мг, 0,54 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) добавляли комплекс борана с диметилсульфидом (0,2 мл, 2,16 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, затем осторожно гасили метанолом и снова кипятили с обратным холодильником в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(3-фенил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)этанамин (130 мг, сырой), который использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{10}H_{12}N_4$: 188,11, найдено: 189,2 ($M+H$)⁺.

N-(2-(3-Фенил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



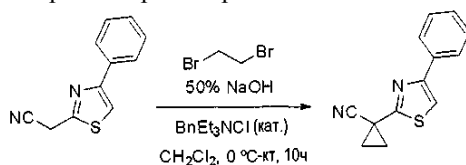
Данное соединение синтезировали из 2-(3-фенил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)этанамин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (17 мг, выход 21%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (с, 1H), 8,21-8,19 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,06-8,04 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,01-7,99 (м, 2H), 7,89 (м, 1H), 7,58-7,54 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,40-7,39 (м, 3H), 4,00-3,95 (q, J=5,9 Гц, 2H), 3,24-3,21 (д, J=6,7 Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{20}H_{15}F_3N_6O_2$: 428,12, найдено: 429,2 ($M+H$)⁺.

Пример 49

1-(4-Фенилтиазол-2-ил)циклопропанкарбонитрил

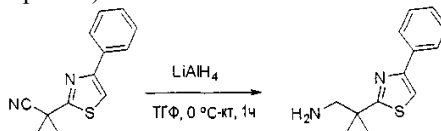


К раствору 2-(4-фенилтиазол-2-ил)ацетонитрила (0,3 г, 1,5 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли хлорид бензилтриэтиламмония (34 мг, 0,15 ммоль) и 50%-ный водный раствор NaOH (0,59 г, растворенные в 1 мл воды). Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и добавляли по каплям 1,2-дибромэтан (0,15 мл, 1,79 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ и органический слой промывали H₂O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 5% EtOAc в петролейном эфире), получая 1-(4-фенилтиазол-2-ил)циклопропанкарбонитрил (0,14 г, выход 41%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,86-7,83 (м, 2H), 7,45-7,34 (м, 4H), 2,02-1,95 (м, 2H), 1,93-1,86 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{13}H_{10}N_2S$: 226,06, найдено: 227,2 ($M+H$)⁺.

(1-(4-Фенилтиазол-2-ил)циклопропил)метанамин

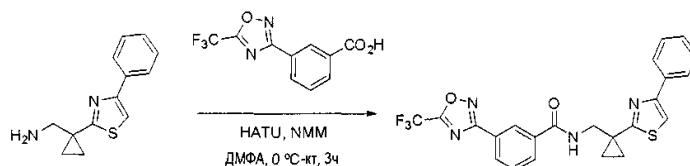


Данное соединение синтезировали из 1-(4-фенилтиазол-2-ил)циклопропанкарбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (59 мг, выход 42%), в виде жидкости бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,91-7,89 (м, 2H), 7,44-7,40 (м, 2H), 7,35-7,33 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 3,11 (с, 2H), 1,26-1,24 (м, 2H), 1,11-1,09 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{13}H_{14}N_2S$: 230,09, найдено: 231,2 ($M+H$)⁺.

N-((1-(4-Фенилтиазол-2-ил)циклопропил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



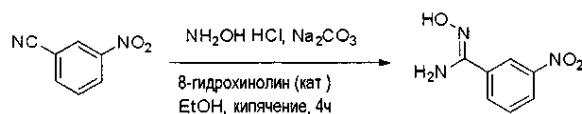
Данное соединение синтезировали из (1-(4-фенилтиазол-2-ил)циклопропил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (47 мг, выход 49%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,59 (с, 1H), 8,25-8,23 (м, 2H), 8,09-8,07 (м, 1H), 7,90-7,88 (м, 2H), 7,63-7,59 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,41-7,38 (м, 2H), 7,35-7,33 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 3,93 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 1,42-1,39 (м, 2H), 1,23-1,20 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 470,10, найдено: 471,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 50

N'-Гидрокси-3-нитробензимидамид

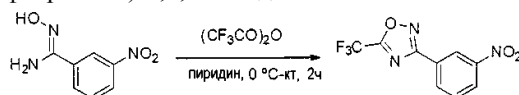


Данное соединение синтезировали из 3-нитробензонитрила, как описано на стадии 4 примера 1 (5,5 г, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,96 (с, 1H), 8,50 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,23-8,19 (м, 1H), 8,12-8,10 (м, 1H), 7,67 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,09 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$: 181,05, найдено: 182,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

3-(3-Нитрофенил)-5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол

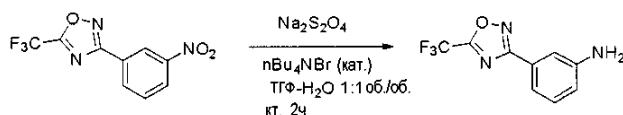


Данное соединение синтезировали из N'-гидрокси-3-нитробензимидамида, как описано на стадии 5 примера 1 (1,6 г, выход 56%), и использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,72 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,53-8,48 (м, 2H), 7,93 (т, $J=8,0$ Гц, 1H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: 259,02, найдено: 260,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

3-(5-(Трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)анилин

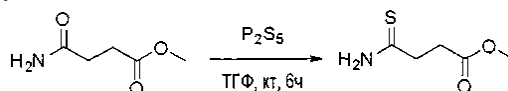


К раствору 3-(3-нитрофенил)-5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазола (1,6 г, 6,1 ммоль) в смеси ТГФ- H_2O (30 мл, 1:1 об./об.) добавляли дитионит натрия (1,61 г, 9,2 ммоль) и каталитическое количество бромида тетра-н-бутиламония (20 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и проводили мониторинг методом ТСХ (петroleumный эфир/ EtOAc 1:1). Растворитель удаляли при пониженном давлении и продукт экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 30-35% EtOAc в petroleumном эфире), получая 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)анилин (0,8 г, выход 57%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,52-7,49 (дт, $J=7,7, 1,2$ Гц, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,30 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,89-6,86 (дд, $J=7,9, 2,4, 0,9$ Гц, 1H), 3,87 (ушир.с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$: 229,05, найдено: 230,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Метил 4-амино-4-тиоксобутаноат

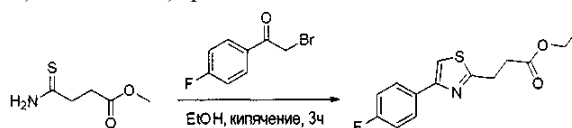


Метил сукцинат (2 г, 15,2 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (50 мл) и добавляли P_2S_5 (3,4 г, 15,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через воронку для фильтрования и прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который затем очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 50% EtOAc в petroleumном эфире), получая метил 4-амино-4-тиоксобутаноат (1,25 г, выход 53%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,27 (ушир.с, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,96-2,85 (м, 4H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_5H_9NO_2S$: 147,04, найдено: 148,2 ($M+H$)⁺.

Этил 3-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)пропаноат

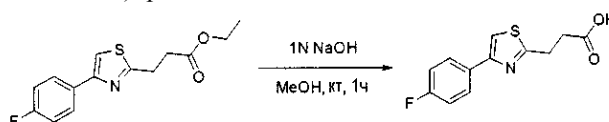


Смесь метил 4-амино-4-тиоксобутаноата (0,3 г, 2,03 ммоль) и 2-бром-4-фторацетофенона (0,440 г, 2,03 ммоль) в EtOH (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении. Органический продукт экстрагировали EtOAc и органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 8-10% EtOAc в петролейном эфире), получая этил 3-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)пропаноат (0,45 г, сырой, содержащий 7% продукта метилового эфира), который использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88-7,83 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,13-7,07 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,22-4,15 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,40-3,35 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,93-2,88 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,30-1,25 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{14}H_{14}FNO_2S$: 279,07, найдено: 280,2 ($M+H$)⁺.

3-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)пропановая кислота

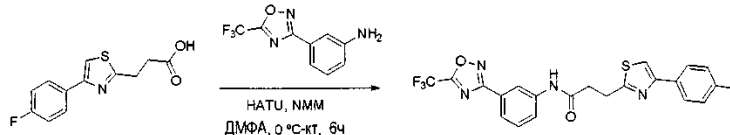


К охлажденному льдом раствору сырого этил 3-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)пропаноата (450 мг, 1,61 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 1 N NaOH (5 мл) и раствор оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и реакционную смесь разбавляли водой. Водный слой промывали EtOAc и доводили pH водного раствора до ~2, используя 1 N HCl. Органический продукт экстрагировали EtOAc и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая 3-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)пропановую кислоту (320 мг, выход 79%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,29 (ушир.с, 1H), 7,99-7,96 (м, 2H), 7,93 (с, 1H), 7,28-7,22 (т, $J=9,0$ Гц, 2H), 3,25-3,20 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,78-2,74 (т, $J=7,1$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{12}H_{10}FNO_2S$: 251,04, найдено: 252,2 ($M+H$)⁺.

3-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)-N-(3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пропанамид



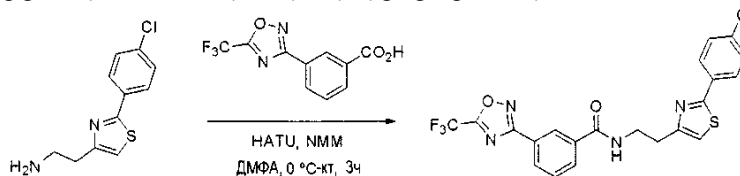
Данное соединение синтезировали из 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)анилина и 3-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (80 мг, выход 43%).

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,80 (ушир.с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,88-7,83 (м, 4H), 7,48-7,44 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,14-7,10 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 3,52-3,48 (м, 2H), 3,04-3,01 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{21}H_{14}F_4N_4O_2S$: 462,08, найдено: 463,0 ($M+H$)⁺.

Пример 51

N-(2-(2-(4-Хлорфенил)тиазол-4-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



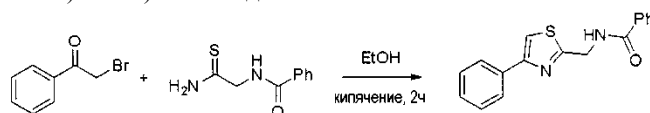
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-хлорфенил)тиазол-4-ил)этанамин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (40 мг, выход 22%).

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,27-8,25 (дт, $J=7,8$, 1,3 Гц, 1H), 8,09-8,07 (дт, $J=7,8$, 1,4 Гц, 1H), 7,89-7,87 (м, 2H), 7,68 (м, 1H), 7,62 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,36-7,34 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 3,92-3,87 (м, 2H), 3,16 (т, $J=6,0$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{21}H_{14}ClF_3N_4O_2S$: 478,05, найдено: 479,0 ($M+H$)⁺.

Пример 52

N-((4-Фенилтиазол-2-ил)метил)бензамид

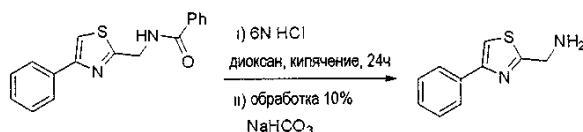


Смесь N-(2-амино-2-этил)бензамида (300 мг, 1,54 ммоль) и 2-бромацетофенона (305 мг, 1,54 ммоль) в EtOH (10 мл) нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Концентрированную реакционную смесь разбавляли EtOAc и органический слой промывали H₂O и насыщенным раствором соли, и концентрировали при пониженном давлении, получая N-((4-фенилтиазол-2-ил)метил)бензамид (0,4 г, выход 88%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,69 (ушир.с, 1H), 8,04-8,01 (дд, J=7,8, 1,5 Гц, 2H), 7,99-7,97 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,56-7,52 (м, 4H), 7,48-7,44 (м, 2H), 5,34 (д, J=6 Гц, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₁₇H₁₄N₂OS: 294,08, найдено: 295,0 (M+H)⁺.

(4-Фенилтиазол-2-ил)метанамин

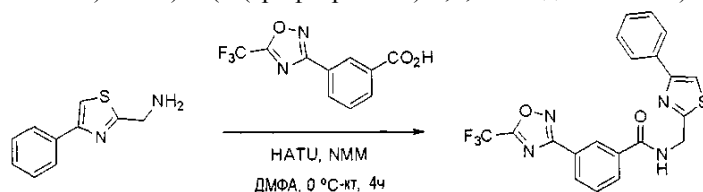


К раствору N-((4-фенилтиазол-2-ил)метил)бензамида (150 мг, 0,51 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 6 N HCl (4,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч (мониторинг реакции методом ТСХ, элюент CHCl₃/MeOH). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде. Водный слой дважды промывали EtOAc. После этого pH водного раствора доводили до ~9, используя 10%-ный раствор NaHCO₃, и органический продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и концентрировали при пониженном давлении, получая (4-фенилтиазол-2-ил)метанамин (75 мг, выход 77%) в виде жидкости оранжевого цвета, которую использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,91-7,88 (м, 2H), 7,45-7,40 (м, 3H), 7,36-7,31 (м, 1H), 4,25 (ушир.с, 2H), 3,79-3,75 (м, 1H), 3,68-3,63 (м, 1H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₁₀H₁₀N₂S: 190,06, найдено: 191,2 (M+H)⁺.

N-((4-Фенилтиазол-2-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



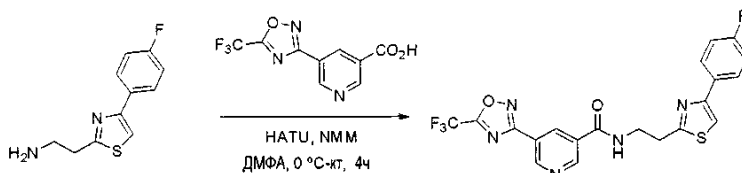
Данное соединение синтезировали из (4-фенилтиазол-2-ил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (60 мг, выход 38%), в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,59 (м, 1H), 8,31-8,29 (дд, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 8,12-8,10 (м, 1H), 7,91-7,89 (м, 2H), 7,67 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,44 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,38-7,34 (м, 1H), 7,23 (т, J=4,8 Гц, 1H), 5,04 (д, J=5,5 Гц, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₂₀H₁₃F₃N₄O₂S: 430,07, найдено: 431,0 (M+H)⁺.

Пример 53

N-(2-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)этил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



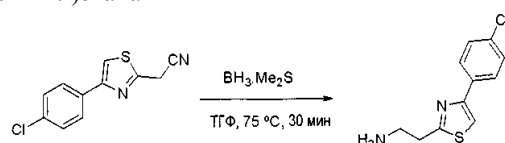
Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)этанамина и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (50 мг, выход 29%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,45 (д, J=1,3 Гц, 1H), 9,24 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,80 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,86-7,82 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,11-7,07 (м, 2H), 4,05-4,00 (кв, J=5,7 Гц, 2H), 3,41-3,38 (м, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₂₀H₁₃F₄N₅O₂S: 463,07, найдено: 464,0 (M+H)⁺.

Пример 54

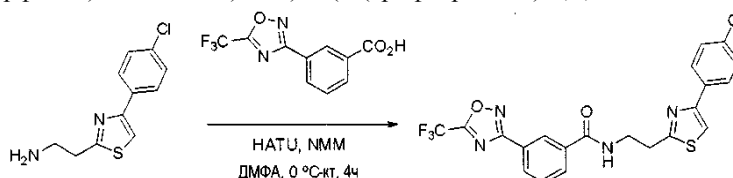
2-(4-(4-Хлорфенил)тиазол-2-ил)этанамин



Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 1 примера 42 (400 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{11}H_{11}ClN_2S$: 238,03, найдено: 239,0 ($M+H$)⁺.

N-(2-(4-(4-Хлорфенил)тиазол-2-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



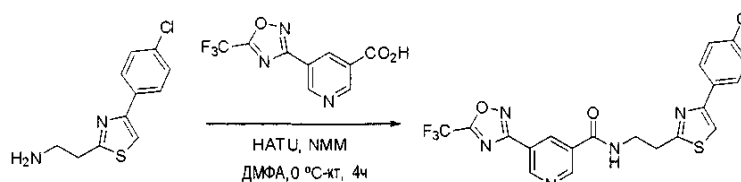
Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)этанамин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (30 мг, выход 16%).

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (с, 1H), 8,26 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,64-7,60 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,34 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,02-3,97 (кв, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,39-3,36 (т, $J=5,9$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{21}H_{14}ClF_3N_4O_2S$: 478,05, найдено: 479,0 ($M+H$)⁺.

Пример 55

N-(2-(4-(4-Хлорфенил)тиазол-2-ил)этил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



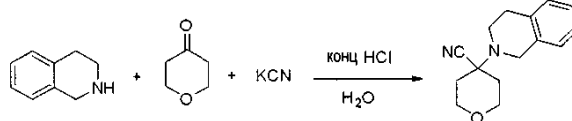
Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)этанамин и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (65 мг, выход 35%).

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,46 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 9,24 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,80 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,82-7,80 (м, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,38-7,36 (м, 2H), 4,05-4,01 (кв, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,43-3,40 (т, $J=5,9$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{20}H_{13}ClF_3N_5O_2S$: 479,04, найдено: 480,0 ($M+H$)⁺.

Пример 56

4-(3,4-Дигидроизохинолин-2(1H)-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил

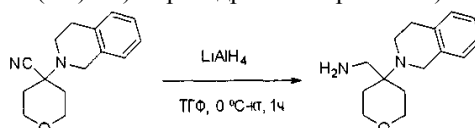


К раствору 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (0,47 мл, 3,75 ммоль) в конц. HCl (0,4 мл), разбавленной ледяной водой (1,5 мл), добавляли 3,4,5,6-тетрагидро-4H-пиран-4-он (0,37 г, 3,75 ммоль), после чего добавляли раствор KCN (0,24 г, 3,75 ммоль) в воде (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой и органический продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 6% EtOAc в петролейном эфире), получая 4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил (300 мг, выход 33%).

¹H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,19-7,11 (м, 3H), 7,07-7,05 (м, 1H), 4,10-4,04 (дт, $J=12,3, 3,5$ Гц, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,76-3,68 (м, 2H), 2,97-2,91 (м, 4H), 2,28-2,23 (дд, $J=13,3, 1,4$ Гц, 2H), 1,93-1,84 (тд, $J=12,4, 4,2$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{15}H_{18}N_2O$: 242,14, найдено: 243,2 ($M+H$)⁺.

(4-(3,4-Дигидроизохинолин-2(1H)-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин

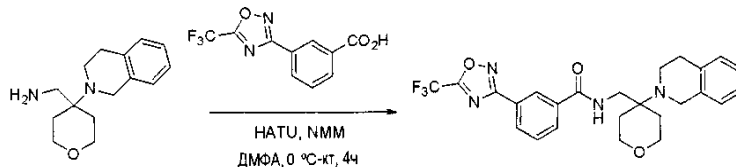


Данное соединение синтезировали из 4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (80 мг, выход 26%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,15-7,12 (м, 3H), 7,06-7,03 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,87-3,84 (м, 2H), 3,65-3,58 (ддд, $J=11,3, 8,1$ Гц, 3,2 Гц, 2H), 2,94-2,85 (м, 6H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,65-1,62 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: 246,17, найдено: 247,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-((4-(3,4-Дигидроизохинолин-2(1H)-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



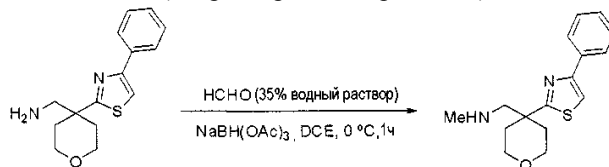
Данное соединение синтезировали из (4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (40 мг, выход 30%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,45 (с, 1H), 8,22 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,91-7,89 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,59-7,55 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,17-7,15 (м, 3H), 7,12-7,07 (м, 2H), 3,96-3,93 (м, 4H), 3,86-3,85 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,74-3,68 (м, 2H), 2,95 (м, 4H), 2,15-2,07 (м, 2H), 1,58-1,55 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$: 486,19, найдено: 487,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 57

N-Метил-1-(4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин

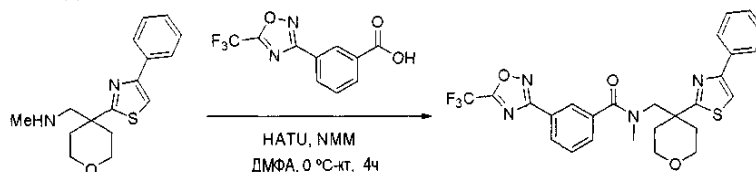


(4-(4-Фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин (300 мг, 1,1 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтано (30 мл) и охлаждали до 0°C. К данному раствору добавляли раствор формалина (~0,1 мл, 35%), затем триацетоксидборгидрид натрия (0,16 г, 0,76 ммоль). Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 45 мин, поддерживая ту же температуру. После этого реакционную смесь гасили 10%-ным раствором NaHCO_3 и разбавляли CH_2Cl_2 . Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 10-20% MeOH в CHCl_3), получая N-метил-1-(4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин (120 мг, выход 38%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,90-7,88 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,44-7,34 (м, 3H), 3,93-3,86 (м, 2H), 3,75-3,67 (ддд, $J=12,0, 8,9, 3,0$ Гц, 2H), 3,01 (с, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,36-2,39 (м, 2H), 2,09-2,01 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$: 288,13, найдено: 289,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-метил-N-((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



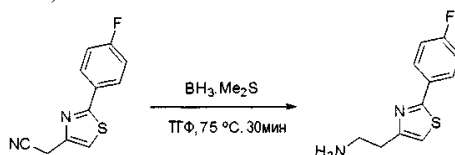
Данное соединение синтезировали из N-метил-1-(4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (30 мг, выход 14%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,13-8,09 (м, 2H), 7,96-7,94 (м, 2H), 7,57-7,55 (м, 2H), 7,48-7,41 (м, 3H), 7,36-7,32 (м, 1H), 3,99-3,96 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,66-3,60 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,48-2,44 (м, 2H), 2,23-2,16 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 528,14, найдено: 529,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 58

2-(2-(4-Фторфенил)тиазол-4-ил)этанамин

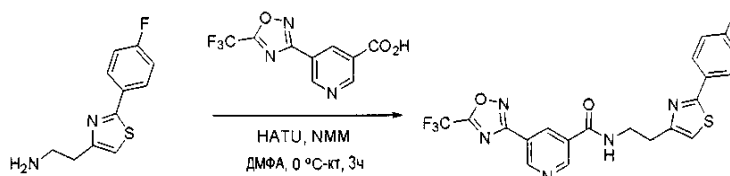


Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)ацетонитрила, как описано на

стадии 1 примера 42 (150 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{11}H_{11}FN_2S$: 222,06, найдено: 223,0 ($M+H$)⁺.

N-(2-(2-(4-Фторфенил)тиазол-4-ил)этил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



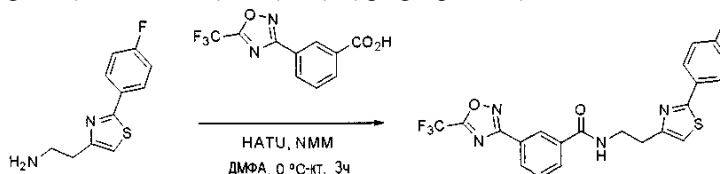
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)этанамин и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (30 мг, выход 17%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,45 (ушир.с, 1H), 9,26 (ушир.с, 1H), 8,82 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,96-7,92 (м, 3H), 7,14-7,08 (м, 3H), 3,94-3,89 (м, 2H), 3,19-3,16 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{20}H_{13}F_4N_5O_2S$: 463,07, найдено: 464,0 ($M+H$)⁺.

Пример 59

N-(2-(2-(4-Фторфенил)тиазол-4-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



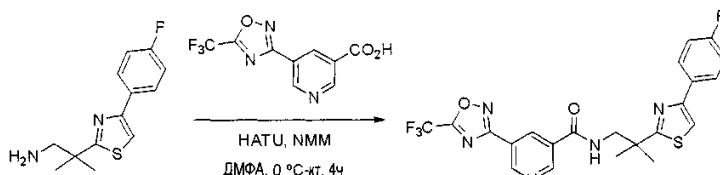
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)тиазол-4-ил)этанамин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (60 мг, выход 45%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (т, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,27-8,24 (дт, $J=7,9$ Гц, 1,3 Гц, 1H), 8,09-8,06 (дт, $J=7,6$, 1,6 Гц, 1H), 7,94-7,90 (м, 2H), 7,70 (м, 1H), 7,63-7,59 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,09-7,05 (м, 3H), 3,91-3,86 (м, 2H), 3,16-3,13 (т, $J=6,0$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{21}H_{14}F_4N_4O_2S$: 462,08, найдено: 463,0 ($M+H$)⁺.

Пример 60

N-(2-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



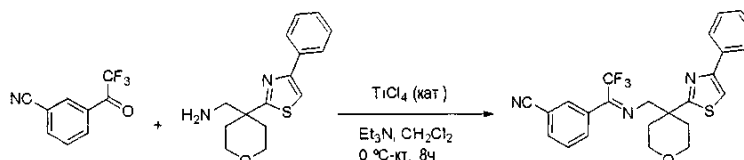
Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропан-1-амин и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (55 мг, выход 42%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,45 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,79 (м, 1H), 8,25 (м, 1H), 7,85-7,81 (дд, $J=8,6$, 5,4 Гц, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,10-7,06 (т, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,84 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,57 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2S$: 491,10, найдено: 492,0 ($M+H$)⁺.

Пример 61

3-(2,2,2-Трифтор-1-(((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)имино)этил)бензонитрил



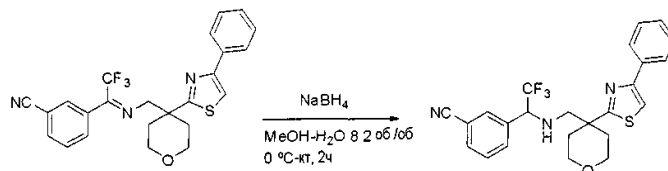
К раствору 3-циано-2,2,2-трифторацетофенона (0,48 г, 2,4 ммоль) и (4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина (0,66 г, 2,4 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (25 мл) добавляли триэтиламин (1,0 мл, 2,7 ммоль), затем раствор четыреххлористого титана в CH₂Cl₂ (1,2 мл, 1,2 ммоль, 1 М раствор в CH₂Cl₂) при 0 °C, и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и органический продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении, получая 3-(2,2,2-трифтор-1-(((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)имино)этил)бензонитрил

(0,6 г, сырой), который использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,88-7,85 (м, 2H), 7,70-7,67 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,46-7,41 (м, 3H), 7,39-7,36 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,07 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,93-3,88 (дт, $J=11,9$, 4,0 Гц, 2H), 3,66-3,62 (м, 4H), 2,43-2,40 (м, 2H), 2,15-2,00 (ддд, $J=14,1$, 10,3, 4,3 Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$: 455,13, найдено: 456,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

3-(2,2,2-Трифтор-1-(((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)этил)бензонитрил

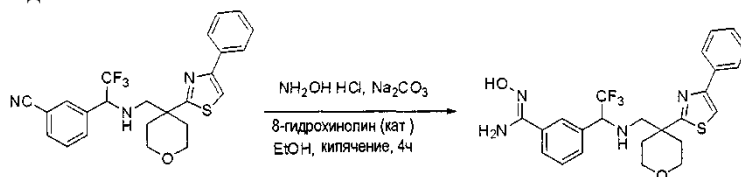


3-(2,2,2-Трифтор-1-(((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)имино)этил)бензонитрил (600 мг, 1,3 ммоль) растворяли в смеси $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ (20 мл, 8:2 об./об.) и охлаждали до 0°C. К данному раствору порциями добавляли боргидрид натрия (250 мг, 6,6 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 ч и затем гасили водой и концентрировали при пониженном давлении, чтобы удалить MeOH . Водную смесь разбавляли EtOAc и органический слой промывали H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 15-20% EtOAc в петролейном эфире), получая 3-(2,2,2-трифтор-1-(((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)этил)бензонитрил (300 мг, выход 50%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,89-7,86 (м, 2H), 7,63-7,60 (дт, $J=7,6$, 1,4 Гц, 1H), 7,55-7,51 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,47-7,41 (м, 3H), 7,39-7,36 (м, 1H), 4,16-4,03 (м, 1H), 3,84-3,74 (м, 2H), 3,71-3,61 (м, 2H), 2,95 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,76 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,36-2,24 (м, 2H), 2,01-1,92 (ддд, $J=13,5$, 9,0, 4,1 Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$: 457,14, найдено: 458,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

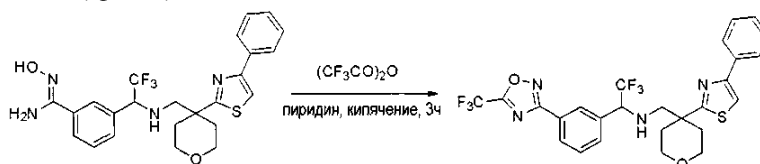
N' -Гидроксид-3-(2,2,2-трифтор-1-(((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)этил)бензимидамид



Данное соединение синтезировали из 3-(2,2,2-трифтор-1-(((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)этил)бензонитрила, как описано на стадии 4 примера 1 (300 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 490,17, найдено: 491,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2,2,2-Трифтор- N -((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1-(3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)этанамин



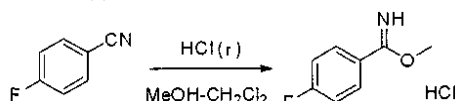
Данное соединение синтезировали из N' -гидроксид-3-(2,2,2-трифтор-1-(((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)этил)бензимидамида, как описано на стадии 5 примера 1 (70 мг, выход 20%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,11-8,09 (дт, $J=7,2$, 1,7 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,85-7,83 (м, 2H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,35-7,31 (м, 1H), 4,15-4,10 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,81-3,74 (м, 2H), 3,70-3,62 (м, 2H), 2,99-2,96 (м, 1H), 2,86-2,83 (м, 1H), 2,33-2,27 (м, 2H), 2,04-1,93 (ддд, $J=13,4$, 9,0, 4,0 Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 568,14, найдено: 569,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 62

Гидрохлорид метил 4-фторбензимидамата



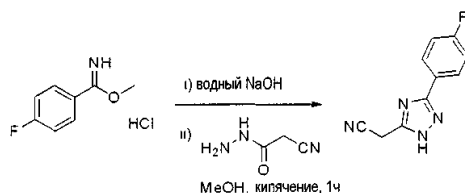
Сухой HCl (г) барботировали через раствор 4-фторбензонитрила (5,0 г, 0,041 моль) в сухой смеси $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20 мл, 1:1 об./об.) до насыщения. Прозрачный раствор выдерживали при 0°C в течение 2

дней для кристаллизации метил 4-фторбензимидаата в виде гидрохлоридной соли, которую выделяли фильтрованием (2,8 г, выход 36%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,95-7,92 (м, 2H), 7,38 (ушир.с, 1H), 7,29-7,25 (м, 2H), 3,06 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_8\text{H}_7\text{FNO}$: 153,06, найдено: 154,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(3-(4-Фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)ацетонитрил

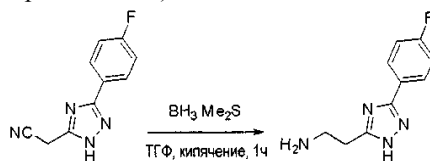


К раствору гидрохлорида метил 4-фторбензимидаата (300 мг, 1,58 ммоль) в сухом MeOH (5 мл) добавляли 2-цианоацетогидразид (172 мг, 1,74 ммоль) и NaOH (66 мг, 1,66 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 20-25% EtOAc в петролейном эфире), получая 2-(3-(4-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)ацетонитрил (150 мг, выход 47%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,04-7,99 (м, 2H), 7,39-7,33 (м, 2H), 4,11 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FN}_4$: 202,07, найдено: 203,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

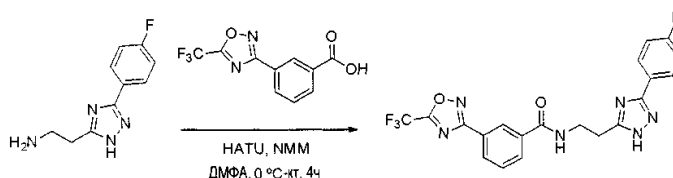
2-(3-(4-Фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этанамин



Данное соединение синтезировали из 2-(3-(4-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 1 примера 42 (40 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FN}_4$: 206,10, найдено: 207,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-(3-(4-Фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



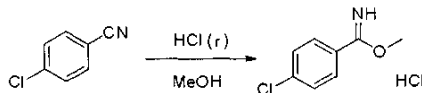
Данное соединение синтезировали из 2-(3-(4-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этанамин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (11 мг, выход 13%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,52 (с, 1H), 8,26-8,24 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,07-8,03 (м, 3H), 7,67-7,59 (м, 2H), 7,13-7,09 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,01-3,96 (кв, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,24-3,21 (д, $J=6,1$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2$: 446,11, найдено: 447,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 63

Гидрохлорид метил 4-хлорбензимидаата

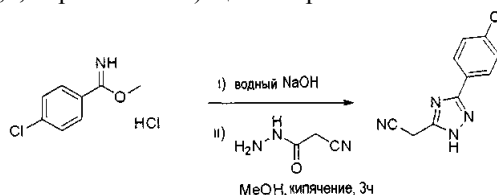


Данное соединение синтезировали из 4-хлорбензонитрила, как описано на стадии 1 примера 62 (3,5 г, 47%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,95-7,92 (м, 2H), 7,38 (ушир.с, 1H), 7,29-7,25 (м, 2H), 3,06 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNO}$: 169,02, найдено: 170,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(3-(4-Хлорфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)ацетонитрил



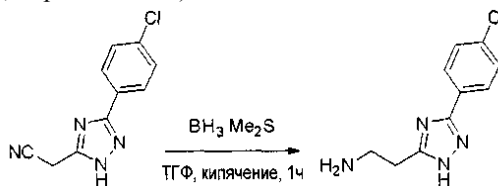
Данное соединение синтезировали из гидрохлорида 4-хлорбензимидаата, как описано на стадии 2

примера 62 (200 мг, выход 38%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,87-7,84 (м, 1H), 7,63-7,60 (м, 1H), 7,51-7,47 (м, 2H), 3,96 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_4$: 218,04, найдено: 219,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

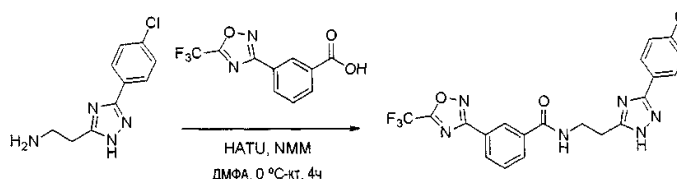
2-(3-(4-Хлорфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этанамин



Данное соединение синтезировали из 2-(3-(4-хлорфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 1 примера 42 (90 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_4$: 222,07, найдено: 223,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-(3-(4-Хлорфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



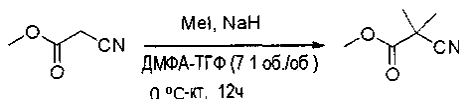
Данное соединение синтезировали из 2-(3-(4-хлорфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этанамин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (15 мг, выход 13%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,53 (с, 1H), 8,28-8,26 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,09-8,06 (м, 1H), 8,02-8,00 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,65-7,61 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,56-7,53 (м, 1H), 7,42-7,40 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,03-3,96 (кв, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,25-3,22 (д, $J=6,0$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_2$: 462,08, найдено: 463,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

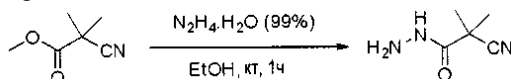
Пример 64

Метил 2-циано-2-метилпропаноат



К раствору этилцианоацетата (20 г, 0,177 моль) в сухом ДМФА (300 мл) порциями добавляли NaH (15,5 г, 60%-ная дисперсия в масле) при 0°C в течение 10 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и снова охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям йодистый метил (28 мл, 0,44 моль) в ТГФ (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и затем гасили насыщенным раствором NH_4Cl . После этого смесь разбавляли EtOAc ; органический слой промывали H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 5% EtOAc в петролейном эфире), получая метил 2-циано-2-метилпропаноат (12 г, выход 48%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

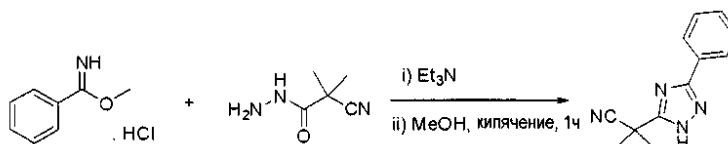
2-Циано-2-метилпропангидразид



К раствору метил 2-циано-2-метилпропаноата (5,0 г, 35,0 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли гидрат гидразина (1,8 мл, 35 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч (мониторинг методом ТСХ, элюент петролейный эфир: EtOAc 7:3 об./об.). Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром и отфильтровывали образовавшийся осадок. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 2-циано-2-метилпропангидразид (1,75 г, выход 38%), который использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$: 127,07, найдено: 128,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-Метил-2-(3-фенил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропаннитрил



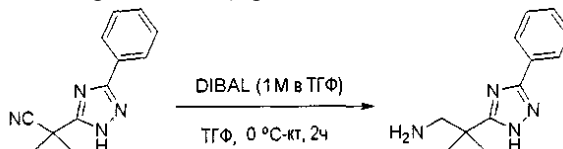
2-Циано-2-метилпропангидразид (100 мг, 0,78 ммоль) и Et_3N (0,1 мл, 0,86 ммоль) добавляли к раствору гидрохлорида метилбензимида (100 мг, 0,58 ммоль) в сухом MeOH (10 мл) и смесь кипятили с

обратным холодильником в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 15% EtOAc в петролейном эфире), получая 2-метил-2-(3-фенил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропаннитрил (80 мг, выход 51%).

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,98-7,95 (м, 2H), 7,52-7,50 (м, 3H), 1,82 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4$: 212,11, найдено: 213,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

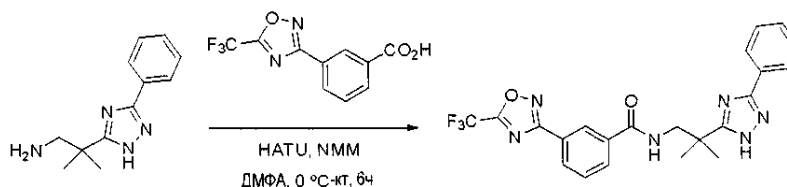
2-Метил-2-(3-фенил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-1-амин



К раствору 2-метил-2-(3-фенил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропаннитрила (80 мг, 0,37 ммоль) в сухом THF (5 мл) добавляли DIBAL-H (0,75 мл, 0,75 ммоль, 1M в THF) при 0 °C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 2 ч. После этого реакционную смесь осторожно гасили водой и разбавляли EtOAc. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-метил-2-(3-фенил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-1-амин (70 мг, сырой), который использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4$: 216,14, найдено: 217,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-Метил-2-(3-фенил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



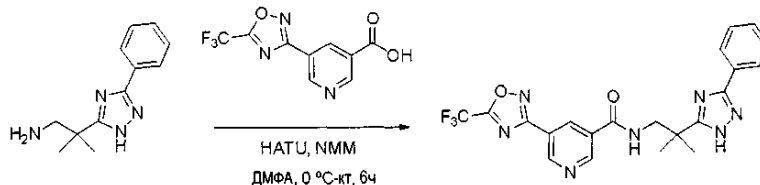
Данное соединение синтезировали из 2-метил-2-(3-фенил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-1-амин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (35 мг, выход 25%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,55 (с, 1H), 8,29-8,27 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,06-7,97 (м, 3H), 7,71-7,67 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,50-7,41 (м, 3H), 3,75 (с, 2H), 1,54-1,51 (м, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$: 456,15, найдено: 457,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 65

N-(2-Метил-2-(3-фенил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



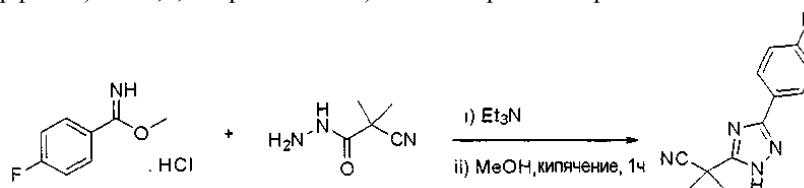
Данное соединение синтезировали из 2-метил-2-(3-фенил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропан-1-амин и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (20 мг, выход 23%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,37 (м, 1H), 9,16 (м, 1H), 8,84-8,13 (м, 1H), 8,02-7,99 (м, 2H), 7,48-7,42 (м, 3H), 3,77 (с, 2H), 1,54 (м, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$: 457,15, найдено: 458,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 66

2-(3-(4-Фторфенил)-1H-1,2,4-атриазол-5-ил)-2-метилпропаннитрил

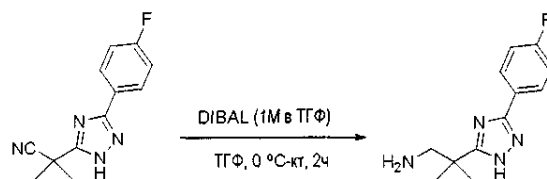


Данное соединение синтезировали из 2-циано-2-метилпропангидразида и гидрохлорида метил 4-хлорбензимидаата, как описано на стадии 3 примера 64 (300 мг, выход 70%).

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,03-7,98 (м, 2H), 7,29-7,23 (м, 2H), 1,81 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FN}_4$: 230,10, найдено: 231,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

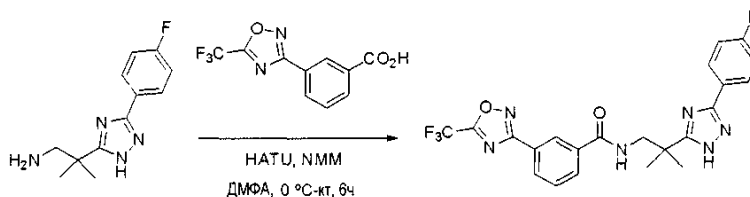
2-(3-(4-Фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метилпропан-1-амин



Данное соединение синтезировали из 2-(3-(4-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метилпропан-нитрила, как описано на стадии 4 примера 64 (200 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{12}H_{15}FN_4$: 234,13, найдено: 235,2 ($M+H$)⁺.

N-(2-(3-(4-Фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



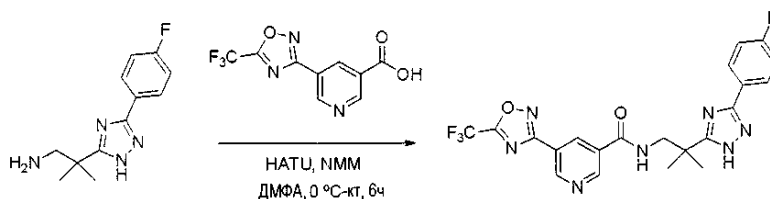
Данное соединение синтезировали из 2-(3-(4-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метилпропан-1-амина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (12 мг, выход 7%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,54 (с, 1H), 8,29-8,27 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,05-8,03 (м, 3H), 7,71-7,67 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,27-7,13 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 1,53-1,50 (м, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{22}H_{18}F_4N_6O_2$: 474,14, найдено: 457,2 ($M+H$)⁺.

Пример 67

N-(2-(3-(4-Фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метилпропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



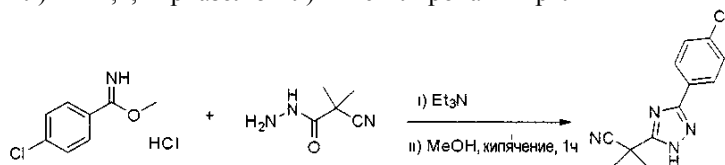
Данное соединение синтезировали из 2-(3-(4-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метилпропан-1-амина и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (20 мг, выход 11%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,38-9,37 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 9,15 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,82 (м, 1H), 8,06-8,02 (м, 2H), 7,21-7,17 (т, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,76 (с, 2H), 1,53 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{21}H_{17}F_4N_7O_2$: 475,14, найдено: 476,2 ($M+H$)⁺.

Пример 68

2-(3-(4-Хлорфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метилпропаннитрил

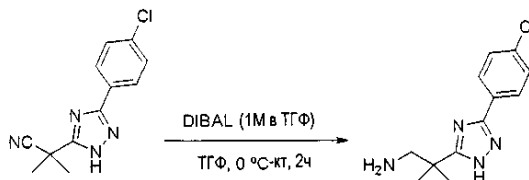


Данное соединение синтезировали из 2-циано-2-метилпропангидразида и гидрохлорида метил 4-хлорбензимидаата, как описано на стадии 3 примера 64 (220 мг, выход 55%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,93-7,91 (м, 2H), 7,47-7,45 (м, 2H), 1,86 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{12}H_{11}ClN_4$: 246,07, найдено: 245,2 ($M-H$)⁻.

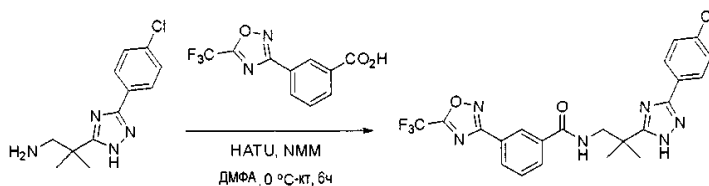
2-(3-(4-Хлорфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метилпропан-1-амин



Данное соединение синтезировали из 2-(3-(4-хлорфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метилпропаннитрила, как описано на стадии 4 примера 64 (140 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{12}H_{15}ClN_4$: 250,10, найдено: 251,2 ($M+H$)⁺.

N-(2-(3-(4-Хлорфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиа-зол-3-ил)бензамид



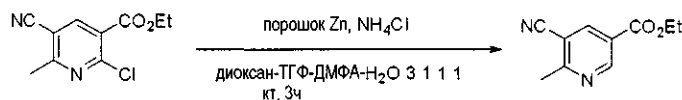
Данное соединение синтезировали из 2-(3-(4-хлорфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метилпропан-1-амина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (15 мг, выход 8%).

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,59 (с, 1H), 8,30-8,28 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,14-8,12 (м, 1H), 8,06-8,04 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,93 (ушир.с, 1H), 7,67-7,63 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,43-7,41 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,83-3,82 (м, 2H), 1,56 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{22}H_{18}ClF_3N_6O_2$: 490,11, найдено: 491,2 ($M+H$)⁺.

Пример 69

Этил 5-циано-6-метилникотинат

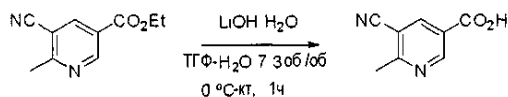


К раствору этил 2-хлор-5-циано-6-метилникотината (1,0 г, 4,4 ммоль) в смеси диоксан-ТГФ-ДМФА (50 мл, 3:1:1) добавляли хлорид аммония (3,58 г, 66,7 ммоль в 10 мл воды), затем порциями порошок цинка (2,3 г, 35,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуры в течение 3 ч, разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целита. Прозрачный фильтрат органического слоя промывали H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 10-15% EtOAc в петролейном эфире), получая этил 5-циано-6-метилникотинат (230 мг, выход 27%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,25 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,49 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 4,47-4,42 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 1,45-1,41 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{10}H_{10}N_2O_2$: 190,07, найдено: 191,2 ($M+H$)⁺.

5-Циано-6-метилникотиновая кислота

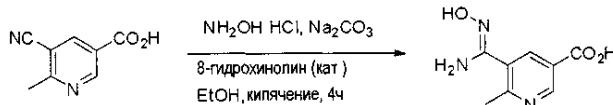


Данное соединение синтезировали из этил 5-циано-6-метилникотината, как описано на стадии 2 примера 43 (150 мг, выход 16%), в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,77 (ушир.с, 1H), 9,13-9,12 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,61-8,60 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,74 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_8H_6N_2O_2$: 162,04, найдено: 161,2 ($M+H$)⁺.

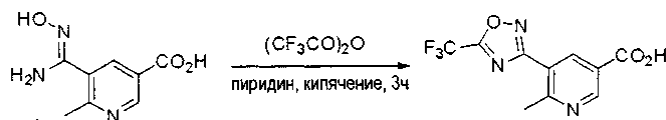
5-(N'-Гидроксикарбамимидоил)-6-метилникотиновая кислота



Данное соединение синтезировали из 5-циано-6-метилникотиновой кислоты, как описано на стадии 4 примера 1 (130 мг, сырое), и его использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_8H_9N_3O_3$: 195,06, найдено: 196,2 ($M+H$)⁺.

6-Метил-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновая кислота

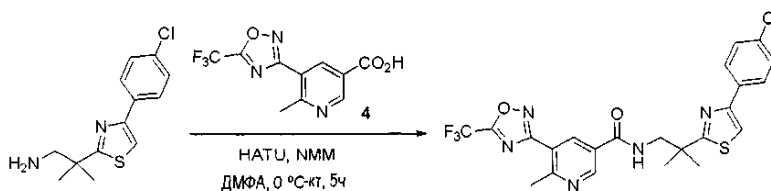


Данное соединение синтезировали из 5-(N'-гидроксикарбамимидоил)-6-метилникотиновой кислоты, как описано на стадии 5 примера 1 (25 мг, выход 15%), в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,71 (ушир.с, 1H), 9,14-9,13 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,69 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 2,86 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: 273,04, найдено: 274,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-(4-(4-Хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропил)-6-метил-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



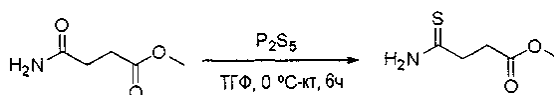
Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропан-1-амина и 6-метил-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (28 мг, выход 59%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,11 (ушир.с, 1H), 8,80 (ушир.с, 1H), 8,07 (ушир.с, 1H), 7,79-7,77 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,35-7,33 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,86-3,84 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,02 (с, 3H), 1,57 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 521,09, найдено: 522,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 70

Метил 4-амино-4-тиоксобутаноат

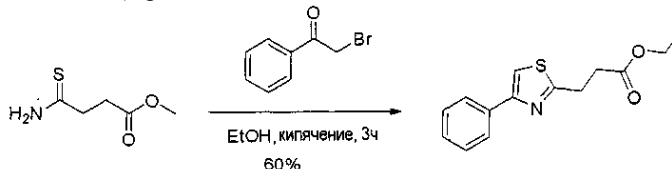


Раствор метилсукцината (2,5, 0,019 моль) в ТГФ (60 мл) охлаждали до 0°C и добавляли P_2S_5 (4,2 г, 0,019 моль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 35-4 0% EtOAc в петролейном эфире), получая метил 4-амино-4-тиоксобутаноат (1,6 г, выход 57%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,49 (ушир.с, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,95-2,86 (м, 4H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$: 147,04, найдено: 248,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Этил 3-(4-фенилтиазол-2-ил)пропаноат

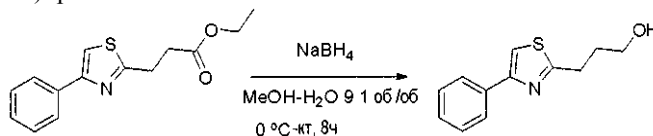


Смесь 2-бромацетофенона (2,1 г, 10,55 ммоль) и метил 4-амино-4-тиоксобутаноата (1,6 г, 10,86 ммоль) в EtOH (15 мл) нагревали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Продукт экстрагировали EtOAc , и органический слой промывали H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая этил 3-(4-фенилтиазол-2-ил)пропаноат (1,1 г, выход 40%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,90-7,87 (м, 2H), 7,44-7,39 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 2H), 4,22-4,15 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,41-3,36 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,94-2,89 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,30-1,25 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: 261,08; найдено: 262,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

3-(4-Фенилтиазол-2-ил)пропан-1-ол

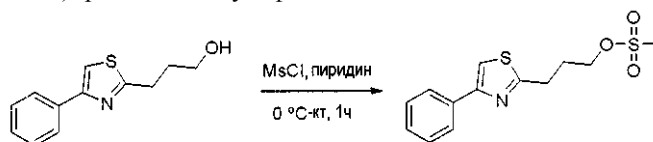


Раствор этил 3-(4-фенилтиазол-2-ил)пропаноата (0,5 г, 1,91 ммоль) в смеси $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (10 мл, 9:1 об./об.) охлаждали до 0°C и добавляли боргидрид натрия (0,29 г, 7,65 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 8 ч. Смесь гасили ледяной водой и органический продукт экстрагировали EtOAc . Объединенные экстракты промывали H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая 3-(4-фенилтиазол-2-ил)пропан-1-ол (0,4 г, выход 95%) в виде бесцветной жидкости, которую использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,87-7,85 (м, 2H), 7,44-7,40 (м, 2H), 7,35-7,32 (м, 2H), 3,83-3,81 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,24-3,21 (м, 3H), 2,14-2,08 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NOS}$: 219,07, найдено: 220,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

3-(4-Фенилтиазол-2-ил)пропилметансульфонат

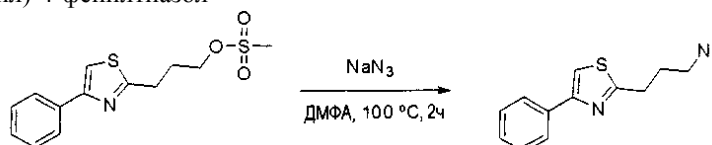


Раствор 3-(4-фенилтиазол-2-ил)пропан-1-ола (0,4 г, 1,82 ммоль) в сухом пиридине (8 мл) охлаждали до 0 °С и добавляли по каплям метансульфонилхлорид (0,43 мл, 5,47 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 ч и гасили ледяной водой. Органический продукт экстрагировали EtOAc и органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая 3-(4-фенилтиазол-2-ил)пропилметансульфонат (0,4 г, выход 74%) в виде жидкости бледно-желтого цвета, которую использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,90-7,87 (м, 2H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,37-7,31 (м, 2H), 4,42-4,38 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,24-3,19 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,39-2,30 (м, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₁₃H₁₅NO₃S₂: 297,05, найдено: 298,0 (M+H)⁺.

2-(3-Азидопропил)-4-фенилтиазол

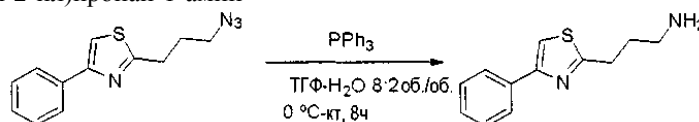


К раствору 3-(4-фенилтиазол-2-ил)пропилметансульфоната (0,4 г, 1,35 ммоль) в сухом ДМФА (8 мл) добавляли азид натрия (263 мг, 4,05 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 2 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Органический продукт экстрагировали EtOAc и органический слой промывали H₂O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(3-азидопропил)-4-фенилтиазол (0,3 г, выход 91%) в виде жидкости бледно-оранжевого цвета, которую использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,91-7,89 (м, 2H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,36-7,31 (м, 2H), 3,49-3,44 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,20-3,15 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,21-2,12 (м, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₁₂H₁₂N₄S: 244,08, найдено: 245,2 (M+H).

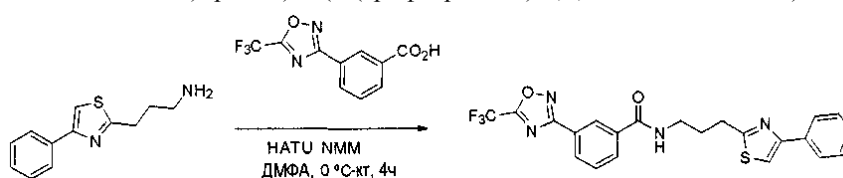
3-(4-Фенилтиазол-2-ил)пропан-1-амин



К раствору 2-(3-азидопропил)-4-фенилтиазола (0,3 г, 1,23 ммоль) в смеси ТГФ-Н₂О (10 мл, 8:2 об./об.) добавляли трифенилфосфин (485 мг, 1,85 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, перемешивали в течение 8 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли 1,5 N HCl и водный слой промывали CH₂Cl₂. pH водного слоя доводили до ~8-9, используя 10%-ный раствор NaOH, и органический продукт экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая 3-(4-фенилтиазол-2-ил)пропан-1-амин (240 мг, выход 89%) в виде жидкости бледно-желтого цвета, которую использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z: вычислено для C₁₂H₁₄N₂S: 218,09, найдено: 219,2 (M+H)⁺.

N-(3-(4-Фенилтиазол-2-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



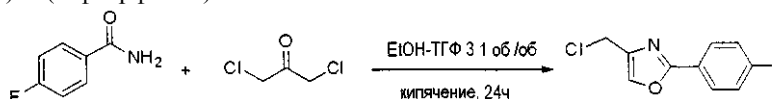
Данное соединение синтезировали из 3-(4-фенилтиазол-2-ил)пропан-1-амина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (100 мг, выход 70%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (м, 1H), 8,17-8,14 (м, 1H), 7,96-7,94 (м, 1H), 7,80-7,78 (м, 2H), 7,45-7,41 (м, 1H), 7,34-7,29 (м, 4H), 3,70-3,66 (кв, J=6,3 Гц, 2H), 3,27-3,23 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,29-2,23 (м, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₂₂H₁₇F₃N₄O₂S: 458,10, найдено: 459,2 (M+H)⁺.

Пример 71

4-(Хлорметил)-2-(4-фторфенил)оксазол

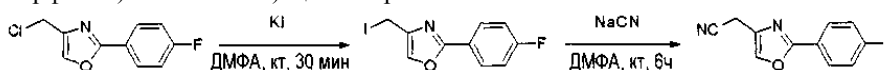


Смесь 4-фторбензамида (2,5 г, 17,9 ммоль) и 1,3-дихлорацетона (2,7 г, 21,6 ммоль) в смеси EtOH-TGФ (20-10 мл) нагревали при 85°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили 10%-ным раствором NaHCO₃. Органический продукт экстрагировали EtOAc и органический слой промывали H₂O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 6-10% EtOAc в петролейном эфире), получая 4-(хлорметил)-2-(4-фторфенил)оксазол (1,2 г, выход 32%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,07-8,02 (м, 2H), 7,70 (м, 1H), 7,19-7,13 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,58 (м, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₁₀H₇FCINO: 211,02, найдено: 212,0 (M+H)⁺.

2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)ацетонитрил

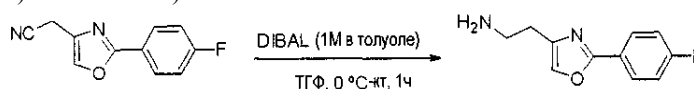


К раствору 4-(хлорметил)-2-(4-фторфенил)оксазола (1,0 г, 4,7 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) добавляли KI (3,14 г, 18,9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая сырой 2-(4-фторфенил)-4-(йодметил)оксазол. Сырой продукт растворяли в ДМФА (20 мл) и добавляли к данному раствору цианид натрия (0,46 г, 9,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и гасили водой. Органический продукт экстрагировали EtOAc и органический слой промывали H₂O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 10-15% EtOAc в петролейном эфире), получая 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)ацетонитрил (0,75 г, выход 78%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,05-8,00 (м, 2H), 7,73 (м, 1H), 7,20-7,14 (т, J=8,6 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H).

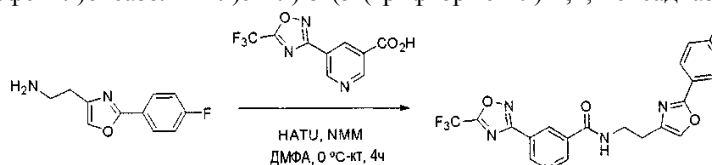
МС (ESI) m/z: вычислено для C₁₁H₇FN₂O: 202,05, найдено: 203,0 (M+H)⁺.

2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)этанамин



Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 4 примера 64 (120 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

N-(2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)этил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



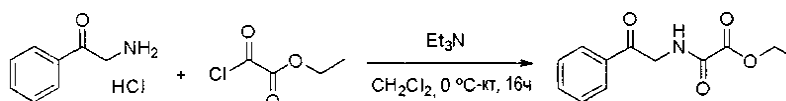
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)этанамин и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (55 мг, выход 46%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,39 (д, J=2,0 Гц, 1H), 9,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,89 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,07-8,03 (м, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,26-7,22 (м, 2H), 3,78-3,75 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,97-2,94 (т, J=6,9 Гц, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₂₀H₁₃F₄N₅O₃: 447,10, найдено: 448,2 (M+H)⁺.

Пример 72

Этил 2-оксо-2-((2-оксо-2-фенилэтил)амино)ацетат



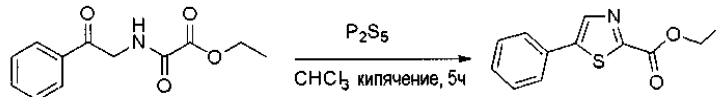
К раствору гидрохлорида 2-аминоацетофенона (15,0 г, 87,39 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (300 мл) добавляли триэтиламин (36 мл, 262,1 ммоль), затем этилхлороксоацетат (10 мл, 87,39 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. После этого смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали H₂O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пони-

женном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 20-30% EtOAc в петролейном эфире), получая этил 2-оксо-2-((2-оксо-2-фенилэтил)амино)ацетат (13,5 г, выход 66%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,09 (ушир.с, 1H), 8,02-8,00 (м, 2H), 7,68-7,64 (м, 1H), 7,55-7,51 (м, 2H), 4,85-4,84 (д, $J=4,9$ Гц, 2H), 4,44-4,39 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,44-1,41 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: 235,08, найдено: 236,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Этил 5-фенилтиазол-2-карбоксилат

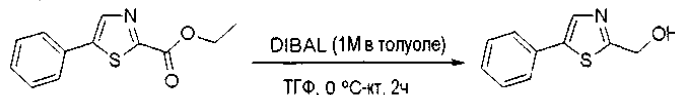


К раствору этил 2-оксо-2-((2-оксо-2-фенилэтил)амино)ацетата (13,5 г, 57,39 ммоль) в сухом CHCl_3 (150 мл) добавляли P_2S_5 (25,5 г, 114,7 ммоль) и полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили водой и органический продукт экстрагировали CHCl_3 . Объединенные экстракты промывали H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 10-15% EtOAc в петролейном эфире), получая этил 5-фенилтиазол-2-карбоксилат (10 г, выход 75%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,16 (с, 1H), 7,64-7,62 (м, 2H), 7,48-7,39 (м, 3H), 4,53-4,47 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,49-1,45 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$: 233,05, найдено: 234,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(5-Фенилтиазол-2-ил)метанол

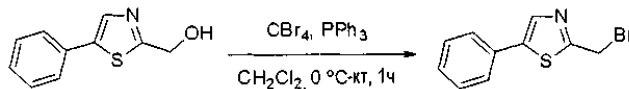


Данное соединение синтезировали из этил 5-фенилтиазол-2-карбоксилата, как описано на стадии 4 примера 64 (3,5 г, выход 71%), и использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,89 (с, 1H), 7,57-7,54 (м, 2H), 7,44-7,35 (м, 3H), 4,97 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NOS}$: 191,04, найдено: 192,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(Бромметил)-5-фенилтиазол

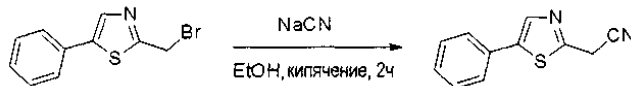


К раствору (5-фенилтиазол-2-ил)метанола (2,5 г, 13,07 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (30 мл) добавляли CBr_4 (8,65 г, 26,1 ммоль) и PPh_3 (5,1 г, 19,6 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли диэтиловым эфиром и фильтровали. Прозрачный фильтрат удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 5-10% EtOAc в петролейном эфире), получая 2-(бромметил)-5-фенилтиазол (2 г, выход 60%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,89 (с, 1H), 7,57-7,55 (м, 2H), 7,45-7,36 (м, 3H), 4,76 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNS}$: 254,95, найдено: 256,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(5-Фенилтиазол-2-ил)ацетонитрил

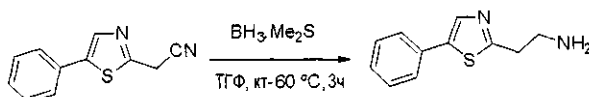


К раствору 2-(бромметил)-5-фенилтиазола (2,0 г, 7,87 ммоль) в сухом EtOH (10 мл) добавляли NaCN (0,46 г, 9,4 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 10% EtOAc в петролейном эфире), получая 2-(5-фенилтиазол-2-ил)ацетонитрил (350 мг, выход 22%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,91 (с, 1H), 7,56-7,54 (м, 2H), 7,46-7,40 (м, 3H), 4,15 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$: 200,04, найдено: 201,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(5-Фенилтиазол-2-ил)этанамин

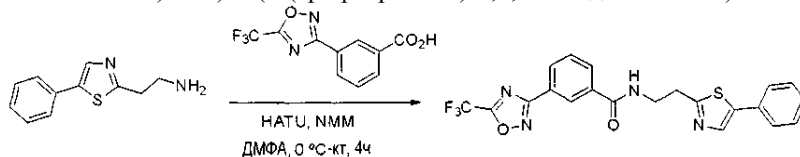


Данное соединение синтезировали из 2-(5-фенилтиазол-2-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 1

примера 42 (100 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{11}H_{12}N_2S$: 204,07, найдено: 205,2 ($M+H$)⁺.

N-(2-(5-Фенилтиазол-2-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



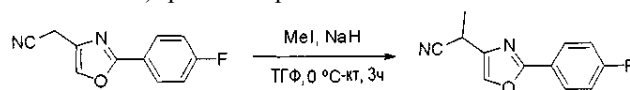
Данное соединение синтезировали из 2-(5-фенилтиазол-2-ил)этанамин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (7 мг, выход 5%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,60-8,59 (т, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,31-8,28 (дт, $J=7,8$, 1,4 Гц, 1H), 8,08-8,05 (дт, $J=7,9$, 1,3 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,72-7,68 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,61-7,59 (м, 2H), 7,43-7,39 (м, 2H), 7,36-7,32 (м, 1H), 3,85-3,82 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,40-3,36 (т, $J=6,8$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{21}H_{15}F_3N_4O_2S$: 444,09, найдено: 445,0 ($M+H$)⁺.

Пример 73

2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)пропаннитрил

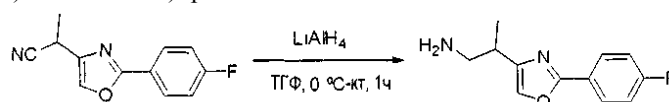


К раствору 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)ацетонитрила (1,5 г, 7,42 ммоль) в сухом ТГФ (60 мл) в течение 5 мин порциями добавляли NaH (360 мг, 60%-ная дисперсия в масле) при 0°C. Полученную реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор йодистого метила (0,5 мл, 7,4 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем при комнатной температуре еще в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl , разбавляли EtOAc и дополнительно экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 10% EtOAc в петролейном эфире), получая 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)пропаннитрил (360 мг, выход 23%).

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05-8,02 (м, 2H), 7,71-7,70 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,19-7,14 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 3,97-3,92 (м, 1H), 1,73-1,72 (д, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{12}H_9FN_2O$: 216,07, найдено: 216,9 ($M+H$)⁺.

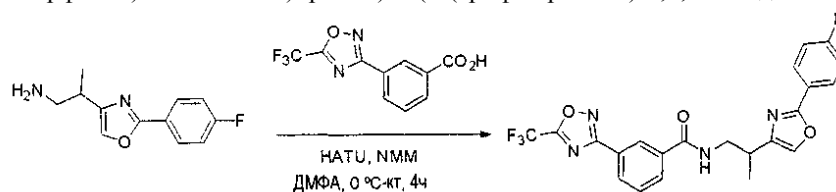
2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)пропан-1-амин



Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)пропаннитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (320 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{12}H_{13}FN_2O$: 220,10, найдено: 220,8 ($M+H$)⁺.

N-(2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



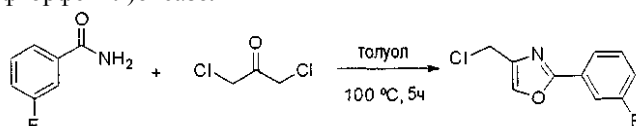
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)пропан-1-амина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (95 мг, выход 36%).

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,59-8,58 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,28-8,26 (дт, $J=7,8$, 1,3 Гц, 1H), 8,17-8,14 (дт, $J=7,8$, 1,4 Гц, 1H), 8,09-8,05 (м, 2H), 7,90 (м, 1H), 7,67-7,63 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,14-7,10 (м, 2H), 3,99-3,93 (ддд, $J=13,2$, 6,4, 4,3 Гц, 1H), 3,53-3,46 (ддд, $J=13,2$, 8,8, 4,3 Гц, 1H), 3,19-3,12 (м, 1H), 1,41-1,39 (д, $J=7,0$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{22}H_{16}F_4N_4O_3$: 460,12, найдено: 461,1 ($M+H$)⁺.

Пример 74

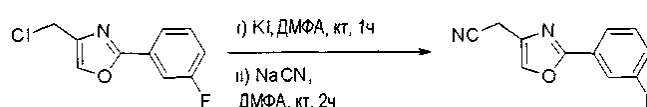
4-(Хлорметил)-2-(3-фторфенил)оксазол



К раствору 3-фторбензамид (2 г, 14,37 ммоль) в сухом толуоле (20 мл) добавляли 1,3-дихлорацетон (3,65 г, 28,75 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 10% EtOAc в петролейном эфире), получая 4-(хлорметил)-2-(3-фторфенил)оксазол (1,2 г, выход 39%) в виде жидкости желтого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,85-7,83 (м, 1H), 7,77-7,73 (м, 2H), 7,48-7,41 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 4,58 (д, $J=0,9$ Гц, 2H).

2-(2-(3-Фторфенил)оксазол-4-ил)ацетонитрил

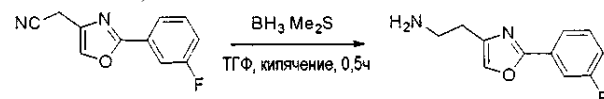


Данное соединение синтезировали из 4-(хлорметил)-2-(3-фторфенил)оксазола, как описано на стадии 2 примера 71 (0,15 г, выход 35%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,83-7,81 (м, 1H), 7,76-7,70 (м, 2H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,22-7,15 (м, 1H), 3,74 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}$: 202,06, найдено: 203,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

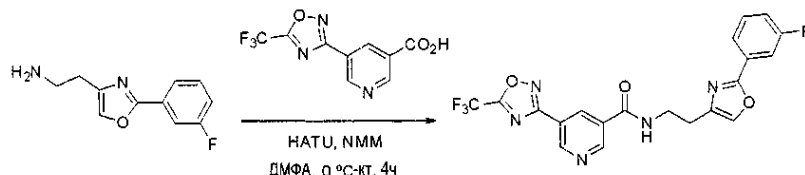
2-(2-(3-Фторфенил)оксазол-4-ил)этанамин



Данное соединение синтезировали из 2-(2-(3-фторфенил)оксазол-4-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 1 примера 42 (120 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}$: 206,09, найдено: 206,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-(2-(3-Фторфенил)оксазол-4-ил)этил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



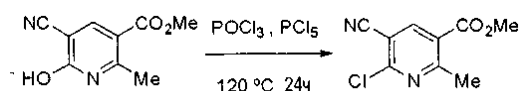
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(3-фторфенил)оксазол-4-ил)этанамин и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (15 мг, выход 9%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,39 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,19 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,90-8,88 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,84-7,82 (м, 2H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 3,79-3,76 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,98-2,95 (т, $J=6,9$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$: 447,10, найдено: 448,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 75

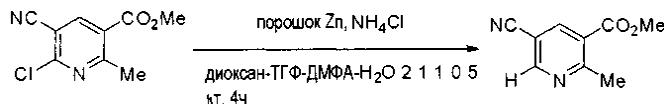
Метил 6-хлор-5-циано-2-метилникотинат



Смесь метил-5-циано-6-гидрокси-2-метилникотината (2,0 г, 10,41 ммоль), POCl_3 (40 мл) и PCl_5 (1,08 г, 5,2 ммоль) нагревали при 100 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и гасили ледяной водой. Органический продукт экстрагировали EtOAc и органический слой промывали H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 10-15% EtOAc в петролейном эфире), получая метил 6-хлор-5-циано-2-метилникотинат (1,5 г, выход 68%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,48 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,90 (с, 3H).

Метил 5-циано-2-метилникотинат

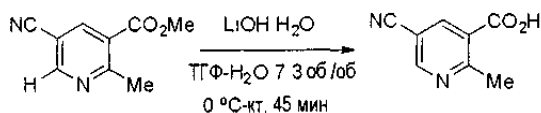


Данное соединение синтезировали из метил 6-хлор-5-циано-2-метилникотината, как описано на стадии 1 примера 69 (230 мг, выход 23%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMFSO-d_6) δ 9,07-9,06 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,62-8,61 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 3,87 (м, 3H), 2,78 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$: 176,06, найдено: 176,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5-Циано-2-метилникотиновая кислота

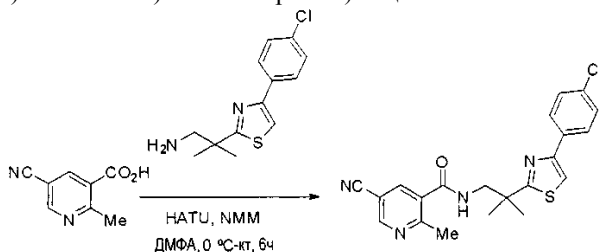


Данное соединение синтезировали из метил 5-циано-2-метилникотината, как описано на стадии 2 примера 69 (175 мг, выход 83%), в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, DMFSO-d_6) δ 13,78 (ушир.с, 1H), 9,02-9,01 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,56-8,55 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 2,78 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$: 162,04, найдено: 160,6 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

N-(2-(4-(4-Хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропил)-5-циано-2-метилникотинамид

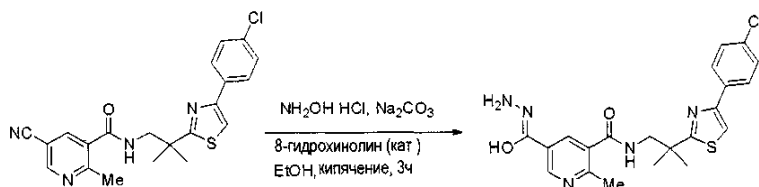


Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропан-1-амин и 5-циано-2-метилникотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (200 мг, выход 46%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,81 (м, 1H), 8,00-7,99 (м, 1H), 7,70-7,67 (м, 2H), 7,50-7,46 (м, 1H), 7,41-7,37 (м, 3H), 3,81-3,79 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,81 (с, 3H), 1,57 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{OS}$: 410,10, найдено: 411,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5-((2-(4-(4-Хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропил)карбамоил)-6-метилникотингидразоновая кислота

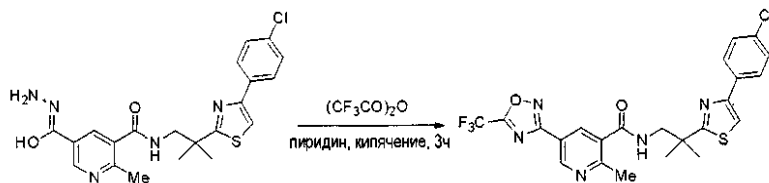


Данное соединение синтезировали из метил 5-циано-2-метилникотината, как описано на стадии 4 примера 1 (200 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,71-8,70 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,04-8,03 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,93-7,91 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,40-7,38 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,76 (с, 2H), 2,50 (ушир.с, 3H), 1,58 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$: 443,12, найдено: 444,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-(4-(4-Хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропил)-2-метил-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



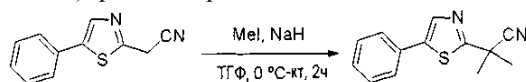
Данное соединение синтезировали из 5-((2-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропил)карбамоил)-6-метилникотингидразоновой кислоты, как описано на стадии 5 примера 1 (20 мг, выход 9%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,14-9,13 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,93-7,91 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,35-7,33 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 2,58 (ушир.с, 3H), 1,60 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 521,09, найдено: 522,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 76

2-Метил-2-(5-фенилтиазол-2-ил)пропаннитрил

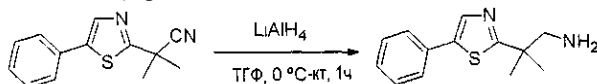


Данное соединение синтезировали из 2-(5-фенилтиазол-2-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 2 примера 1, с использованием йодметана (200 мг, выход 58%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,90 (с, 1H), 7,56-7,54 (м, 2H), 7,45-7,37 (м, 3H), 1,90 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$: 228,07, найдено: 228,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

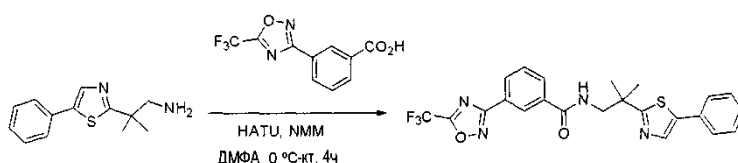
2-Метил-2-(5-фенилтиазол-2-ил)пропан-1-амин



Данное соединение синтезировали из 2-метил-2-(5-фенилтиазол-2-ил)пропаннитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (70 мг, выход 34%), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$: 232,10, найдено: 233,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-Метил-2-(5-фенилтиазол-2-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



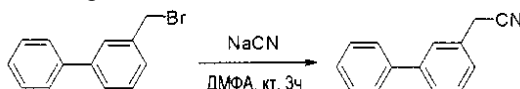
Данное соединение синтезировали из 2-метил-2-(5-фенилтиазол-2-ил)пропан-1-амин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (20 мг, выход 17%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,55 (м, 1H), 8,29-8,27 (м, 1H), 8,03-8,01 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,71-7,67 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,63-7,61 (м, 2H), 7,43-7,39 (м, 2H), 7,35-7,32 (м, 1H), 3,75 (с, 2H), 1,56 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 472,12, найдено: 473,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 77

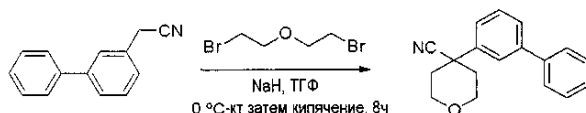
2-([1,1'-Бифенил]-3-ил)ацетонитрил



К раствору 3-фенилбензилбромида (5,0 г, 20,23 ммоль) в сухом ДМФА (100 мл) добавляли NaCN (1,1 г, 22,26 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем гасили водой. Органический продукт экстрагировали EtOAc и объединенные органические экстракты промывали H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 5% EtOAc в петролейном эфире), получая 2-([1,1'-бифенил]-3-ил)ацетонитрил (3,8 г, выход 97%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,61-7,56 (м, 4H), 7,50-7,45 (м, 3H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,34-7,31 (м, 1H), 3,83 (с, 2H).

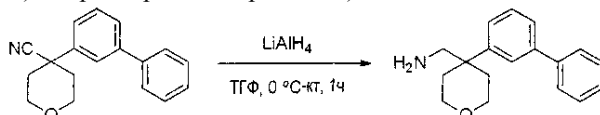
4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил



Данное соединение синтезировали из 2-([1,1'-бифенил]-3-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 2 примера 1, с использованием 2-бромэтилового эфира (0,5 г, 73%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,72-7,71 (м, 1H), 7,62-7,57 (м, 3H), 7,51-7,45 (м, 4H), 7,42-7,37 (м, 1H), 4,15-4,10 (м, 2H), 3,99-3,91 (м, 2H), 2,28-2,20 (м, 4H).

(4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин

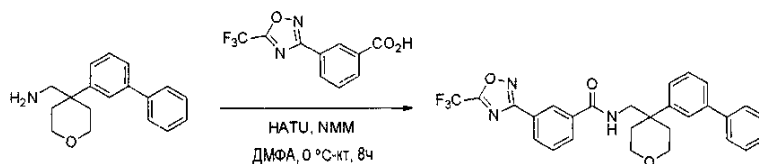


Данное соединение синтезировали из 4-([1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (230 мг, выход 46%), в виде масла бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,66-7,63 (м, 2H), 7,53-7,41 (м, 5H), 7,37-7,31 (м, 2H), 3,70-3,65 (м, 2H), 3,43-3,37 (м, 2H), 2,68 (с, 2H), 2,11-2,05 (м, 2H), 1,87-1,79 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}$: 267,16, найдено: 267,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-((4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



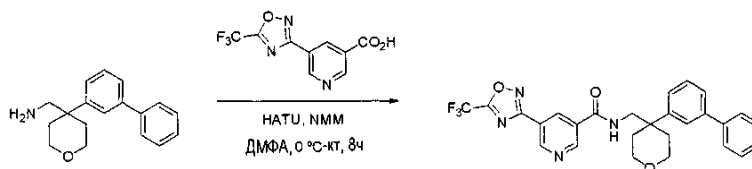
Данное соединение синтезировали из (4-([1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (110 мг, выход 56%), в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,28 (с, 1H), 8,23-8,21 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,86-7,84 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,58-7,55 (м, 6H), 7,45-7,37 (м, 4H), 5,85-5,82 (т, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,96-3,91 (м, 2H), 3,79-3,78 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,74-3,69 (м, 2H), 2,27-2,22 (м, 2H), 2,10-2,04 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: 507,18, найдено: 508,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 78

N-((4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



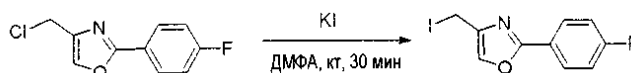
Данное соединение синтезировали из (4-([1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (95 мг, выход 48%), в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,40 (ушир.с, 1H), 8,97 (ушир.с, 1H), 8,61-8,60 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,58-7,55 (м, 5H), 7,46-7,43 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,39-7,35 (м, 2H), 5,89-5,86 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,96-3,92 (м, 2H), 3,82-3,81 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,74-3,68 (м, 2H), 2,29-2,23 (м, 2H), 2,09-2,03 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$: 508,17, найдено: 507,2 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Пример 79

2-(4-Фторфенил)-4-(йодметил)оксазол

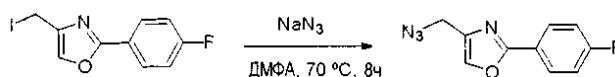


К раствору 4-хлорметил-2-(4-фторфенил)оксазола (1 г, 4,7 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли KI (3,14 г, 18,9 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и затем разбавляли EtOAc. Смесь экстрагировали EtOAc и объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(4-фторфенил)-4-(йодметил)оксазол (1,2 г, сырое), которое использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,05-8,00 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,17-7,11 (м, 2H), 4,33 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FINO}$: 302,96, найдено: 304,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4-(Азидометил)-2-(4-фторфенил)оксазол

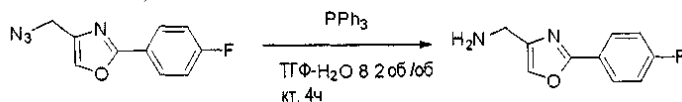


К раствору 2-(4-фторфенил)-4-(йодметил)оксазола (1,2 г, 3,96 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли азид натрия (515 мг, 7,9 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 70°C в течение 8 ч. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Смесь экстрагировали EtOAc, и объединенные экстракты промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая 4-(азидометил)-2-(4-фторфенил)оксазол (0,73 г, выход 85%) в виде жидкости бледно-оранжевого цвета, которую использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,04-8,01 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,16-7,12 (м, 2H), 4,34 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FN}_4\text{O}$: 218,06, найдено: 219,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)метанамина

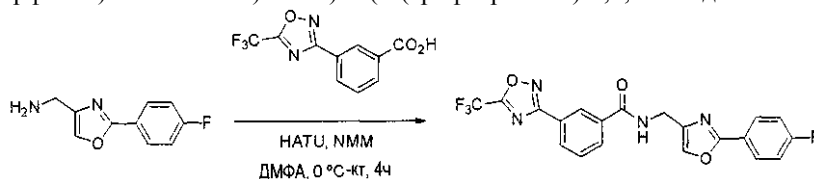


Раствор 4-(азидометил)-2-(4-фторфенил)оксазола (0,5 г, 2,3 ммоль) в смеси ТГФ-Н₂О (15 мл, 8:2 об./об.) охлаждали до 0°C и добавляли трифенилфосфин (892 мг, 3,4 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли 1,5 N HCl. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂, и затем pH водного слоя доводили до ~8-9, используя 10%-ный раствор NaOH. Органический продукт экстрагировали CH₂Cl₂, и органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)метанамина (330 мг, выход 75%) в виде жидкости бледно-оранжевого цвета, которую использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,01-7,98 (м, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,38-7,34 (м, 2H), 3,65 (д, J=1,1 Гц, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₁₀H₉FN₂O: 192,07, найдено: 193,2 (M+H)⁺.

N-((2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



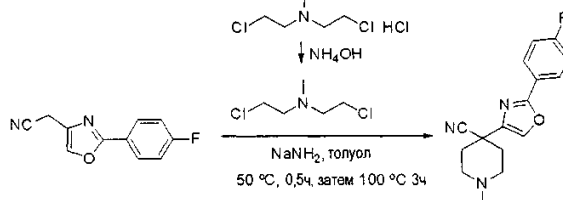
Данное соединение синтезировали из (2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (65 мг, выход 26%), в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,35-9,32 (м, 1H), 8,60 (т, J=1,5 Гц, 1H), 8,25-8,19 (м, 2H), 8,12 (м, 1H), 8,04-8,00 (м, 2H), 7,77-7,73 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,41-7,36 (м, 2H), 4,48-4,47 (д, J=5,2 Гц, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₂₀H₁₂F₄N₄O₃: 432,08, найдено: 433,2 (M+H)⁺.

Пример 80

4-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-карбонитрил

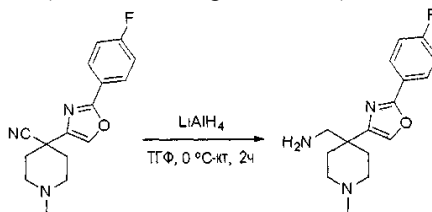


Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)ацетонитрила и гидрохлорида 2-хлор-N-(2-хлорэтил)-N-метилэтанамин, как описано на стадии 1b примера 16 (430 мг, выход 30%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,30 (с, 1H), 8,05-8,00 (м, 2H), 7,41-7,35 (м, 2H), 2,83-2,79 (м, 2H), 2,26-2,18 (м, 7H), 2,04-1,94 (м, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₁₆H₁₆FN₃O: 285,13, найдено: 286,2 (M+H)⁺.

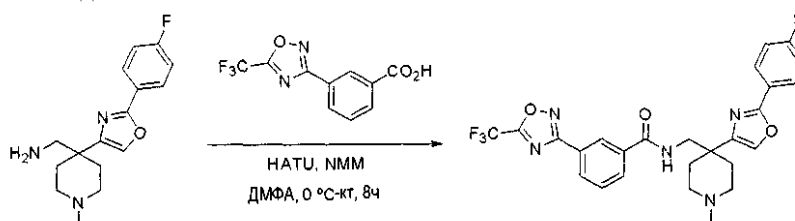
(4-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метанамина



Данное соединение синтезировали из 4-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (170 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z: вычислено для C₁₆H₂₀FN₃O: 289,16, найдено: 290,2 (M+H)⁺.

N-((4-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



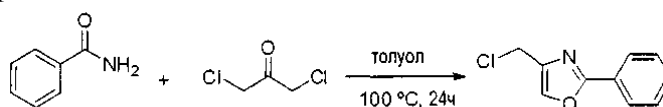
Данное соединение синтезировали из (4-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (50 мг, выход 24%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,55 (с, 1H), 8,29-8,27 (м, 1H), 8,13-8,05 (м, 3H), 7,67-7,62 (м, 2H), 7,17-7,13 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 3,85-3,84 (м, 2H), 3,14-3,00 (м, 4H), 2,67 (м, 3H), 2,43-2,42 (м, 2H), 2,24-2,23 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$: 529,17, найдено: 530,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 81

4-(Хлорметил)-2-фенилоксазол

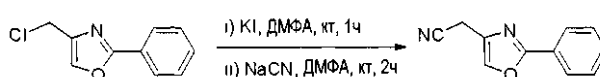


Данное соединение синтезировали из 1,3-дихлорацетона и бензамида, как описано на стадии 1 примера 71 (65 г, выход 68%), в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,06-8,04 (м, 2H), 7,72 (м, 1H), 7,49-7,46 (м, 3H), 4,59 (д, $J=1,1$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClNO}$: 193,03, найдено: 194,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(2-Фенилоксазол-4-ил)ацетонитрил

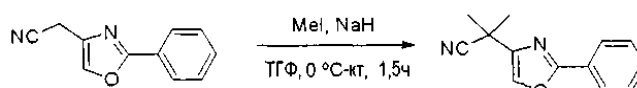


Данное соединение синтезировали из 4-(хлорметил)-2-фенилоксазола, как описано на стадии 2 примера 71 (24 г, выход 50%), в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,04-8,01 (м, 2H), 7,74 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,49-7,46 (м, 3H), 3,74 (д, $J=1,1$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$: 184,06, найдено: 185,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-Метил-2-(2-фенилоксазол-4-ил)пропаннитрил

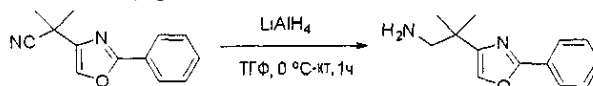


Данное соединение синтезировали из 2-(2-фенилоксазол-4-ил)ацетонитрила с использованием йодметана, как описано на стадии 2 примера 1 (18 г, выход 65%), в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,06-8,03 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,48-7,46 (м, 3H), 1,77 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: 212,09, найдено: 213,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

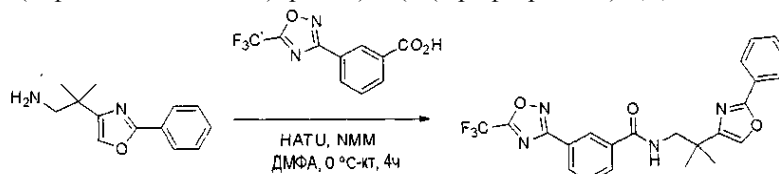
2-Метил-2-(2-фенилоксазол-4-ил)пропан-1-амин



Данное соединение синтезировали из 2-метил-2-(2-фенилоксазол-4-ил)пропаннитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (16,2 г, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: 216,13, найдено: 217,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-Метил-2-(2-фенилоксазол-4-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



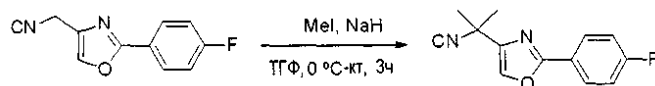
Данное соединение синтезировали из 2-метил-2-(2-фенилоксазол-4-ил)пропан-1-амина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (15 г, выход 44%), в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,66 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,29-8,26 (м, 2H), 8,20-8,17 (дт, $J=8,0$, 1,2 Гц, 1H), 8,09-8,06 (м, 2H), 7,68-7,64 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,47-7,40 (м, 3H), 3,66 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,43 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$: 456,14, найдено: 457,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 82

2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропаннитрил

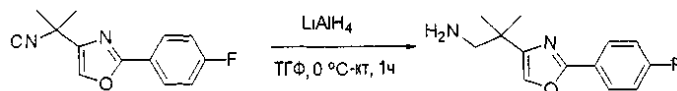


Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)ацетонитрила с использованием йодметана, как описано на стадии 2 примера 1 (15 г, выход 66%), в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,07-8,02 (дд, $J=8,9$, 5,4 Гц, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,19-7,13 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 1,76 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}$: 230,09, найдено: 231,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропан-1-амин

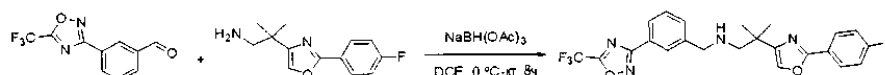


Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропаннитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (14 г, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,07-8,03 (дд, $J=8,9$, 5,4 Гц, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 2,85 (с, 2H), 1,31 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}$: 234,12, найдено: 235,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метил-N-(3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропан-1-амин



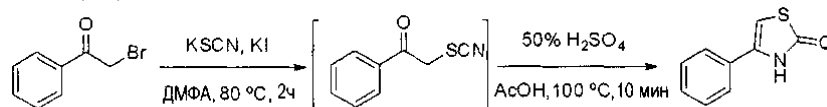
К раствору 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензальдегида (150 мг, 0,62 ммоль) и 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропан-1-амин (150 мг, 0,64 ммоль) в сухом DCE (2 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (197 мг, 0,9 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч (мониторинг методом ТСХ, петролейный эфир/EtOAc 6:4). Реакционную смесь осторожно гасили 10%-ным раствором NaHCO_3 и органический продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 10-15% EtOAc в петролейном эфире), получая 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метил-N-(3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропан-1-амин (50 мг, выход 18%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,01 (м, 2H), 7,96-7,92 (м, 3H), 7,67 (с, 1H), 7,54-7,52 (м, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 3,82 (с, 2H), 2,76 (с, 2H), 1,32 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$: 460,15, найдено: 461,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

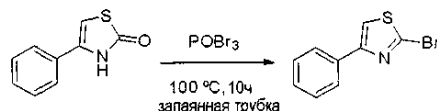
Пример 83

4-Фенилтиазол-2(3H)-он



Суспензию 2-бромацетофенона (5 г, 0,0251 моль), тиоцианата калия (8,6 г, 0,088 моль) и йодида калия (0,25 г, 0,0015 моль) в сухом ДМФА (25 мл) нагревали при 80 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и остаток растворяли в ледяной уксусной кислоте (25 мл) и добавляли туда 50%-ную водную H_2SO_4 . Реакционную смесь нагревали при 100 °C в течение 10 мин. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении, получая 4-фенилтиазол-2(3H)-он (3,3 г, выход 75%) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

2-Бром-4-фенилтиазол

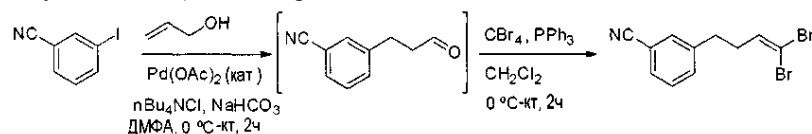


Смесь 4-фенилтиазол-2(3H)-она (300 мг, 1,7 ммоль) и POBr_3 (4,85 г, 17,0 ммоль) нагревали при 100°C в запаянной трубке в течение 10 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и органический продукт экстрагировали EtOAc . Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 1% EtOAc в петролейном эфире), получая 2-бром-4-фенилтиазол (300 мг, выход 73%) в виде жидкости светло-коричневого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,88-7,85 (м, 2H), 7,46-7,35 (м, 4H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrNS}$: 240,94, найдено: 242,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

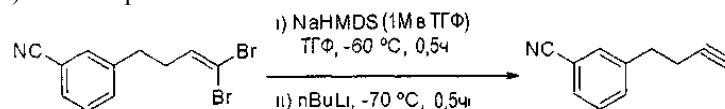
3-(4,4-Дибромбут-3-ен-1-ил)бензонитрил



Хлорид тетрабутиламмония (6,0 г, 21,83 ммоль) и бикарбонат натрия (4,5 г, 54,5 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (15 мл) и охлаждали до 0°C и добавляли 3-йодбензонитрил (5,0 г, 21,83 ммоль). К реакционной смеси добавляли аллиловый спирт (2,2 мл, 32,7 ммоль), затем каталитическое количество $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (146 мг, 0,65 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и органический продукт экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая сырой альдегидный продукт. Сырой альдегид (5,0 г, 31,4 ммоль) добавляли к холодному раствору четырехбромистого углерода (20,8 г, 62,8 ммоль) и трифенилфосфина (32,8 г, 125 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) при 0°C . Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 2 ч, поддерживая ту же температуру. После этого смесь разбавляли гексаном и отфильтровывали образовавшийся осадок. Прозрачный фильтрат концентрировали, получая сырой продукт, который очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 10-15% EtOAc в петролейном эфире), получая 3-(4,4-дибромбут-3-ен-1-ил)бензонитрил (2,25 г, общий выход 33%) в виде масла коричневого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,66-7,63 (дт, $J=7,7$, 1,3 Гц, 1H), 7,55-7,49 (м, 2H), 7,44-7,42 (м, 1H), 6,42-6,37 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,81-2,76 (м, 2H), 2,46-2,39 (кв, $J=7,4$ Гц, 2H).

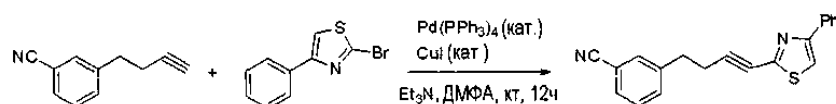
3-(Бут-3-ин-1-ил)бензонитрил



К раствору 3-(4,4-дибромбут-3-ен-1-ил)бензонитрила (2,25 г, 7,14 ммоль) в сухом ТГФ (45 мл) добавляли по каплям бис-(триметилсилил)амид натрия (10,7 мг, 10,7 ммоль, 1 М в ТГФ) при -60°C . Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 0,5 ч, поддерживая ту же температуру. После этого смесь охлаждали до -70°C и добавляли по каплям H-BuLi (8,9 мл, 14,3 ммоль, 1,6 М в гексане). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Объединенные экстракты концентрировали при пониженном давлении, получая 3-(бут-3-ин-1-ил)бензонитрил (600 мг, выход 54%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,55 (м, 1H), 7,53-7,51 (м, 1H), 7,48-7,39 (м, 2H), 2,90-2,85 (м, 2H), 2,54-2,48 (тд, $J=7,2$, 2,6 Гц, 2H), 2,01-1,99 (т, $J=2,6$ Гц, 1H).

3-(4-(4-Фенилтиазол-2-ил)бут-3-ин-1-ил)бензонитрил

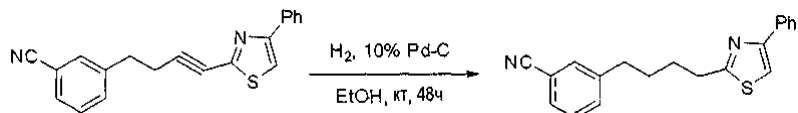


3-(Бут-3-ин-1-ил)бензонитрил (462 мг, 2,98 ммоль) и 2-бром-4-фенилтиазол (650 мг, 2,71 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (20 мл) и продували газообразным азотом в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли Et_3N (1,9 мл, 13,5 ммоль), затем каталитическое количество йодида меди (51 мг, 0,27 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (115 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и затем гасили водой. Органический продукт экстрагировали EtOAc и объединенные экстракты концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 15-20% EtOAc в петролейном эфире), получая 3-(4-(4-фенилтиазол-2-ил)бут-3-ин-1-ил)бензонитрил (430 мг, выход 50%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,92-7,90 (м, 2H), 7,59-7,52 (м, 3H), 7,47-7,33 (м, 5H), 3,04-2,99 (м, 2H), 2,83-2,78 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$: 314,09, найдено: 315,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

3-(4-(4-Фенилтиазол-2-ил)бутил)бензонитрил

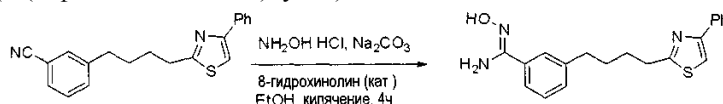


К раствору 3-(4-(4-фенилтиазол-2-ил)бут-3-ин-1-ил)бензонитрила (430 мг, 1,37 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли 10%-ный палладий на угле (215 мг), реакционную смесь помещали под давление H_2 ~2 кг на 48 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и тщательно промывали EtOAc. Растворитель концентрировали при пониженном давлении, получая 3-(4-(4-фенилтиазол-2-ил)бутил)бензонитрил (330 мг, выход 76%) в виде бесцветной вязкой жидкости.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,90-7,87 (м, 2H), 7,50-7,33 (м, 8H), 3,13-3,08 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,75-2,70 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,93-1,85 (м, 2H), 1,83-1,75 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{20}H_{18}N_2S$: 318,12, найдено: 319,2 ($M+H$) $^+$.

N'-Гидроксид-3-(4-(4-фенилтиазол-2-ил)бутил)бензимидамид

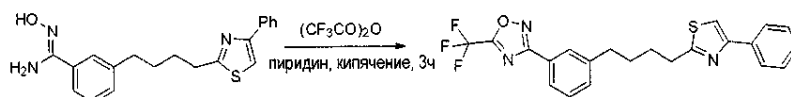


Данное соединение синтезировали из 3-(4-(4-фенилтиазол-2-ил)бутил)бензонитрила, как описано на стадии 4 примера 1 (290 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,55 (с, 1H), 7,92-7,90 (м, 2H), 7,51-7,39 (м, 5H), 7,33-7,18 (м, 3H), 5,74 (ушир.с, 2H), 3,07-3,02 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,67-2,62 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,80-1,67 (м, 4H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{20}H_{21}N_3OS$: 351,14, найдено: 352,2 ($M+H$) $^+$.

3-(3-(4-(4-Фенилтиазол-2-ил)бутил)фенил)-5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол



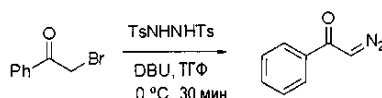
Данное соединение синтезировали из N'-гидроксид-3-(4-(4-фенилтиазол-2-ил)бутил)бензимидамида, как описано на стадии 5 примера 1 (70 мг, выход 20%), в виде жидкости желтого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,96-7,95 (м, 2H), 7,90-7,88 (м, 2H), 7,47-7,40 (м, 4H), 7,36-7,31 (м, 2H), 3,15-3,12 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,81-2,77 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,95-1,90 (м, 2H), 1,88-1,82 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{22}H_{18}F_3N_3OS$: 429,11, найдено: 430,2 ($M+H$) $^+$.

Пример 84

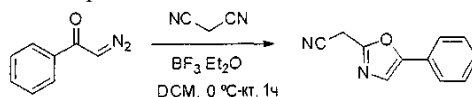
2-Диазо-1-фенилэтанон



К раствору 2-бром-1-фенилэтанола (2,0 г, 10,05 ммоль) и N,N'-бис-(п-толуолсульфонил)гидразина (6,8 г, 20,1 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) добавляли по каплям DBU (7,5 мл, 50,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический продукт экстрагировали EtOAc и объединенные экстракты промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 10-15% EtOAc в петролейном эфире), получая 2-диазо-1-фенилэтанон (1,2 г, выход 82%) в виде твердого вещества желтого цвета.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,78-7,76 (м, 2H), 7,56-7,53 (м, 1H), 7,48-7,43 (м, 2H), 5,91 (с, 1H).

2-(5-Фенилоксазол-2-ил)ацетонитрил

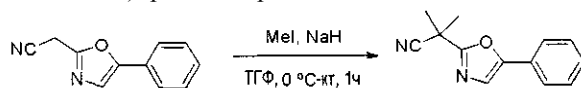


К раствору малонитрила (2,26 г, 34,2 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (20 мл) добавляли по каплям $BF_3 \cdot Et_2O$ (1,1 мл, 8,5 ммоль) при 0°C, затем добавляли 2-диазо-1-фенилэтанон (0,5 г, 3,4 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем гасили 10%-ным раствором NaOH. Органический продукт экстрагировали EtOAc и объединенные экстракты промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 5-10% EtOAc в петролейном эфире), получая 2-(5-фенилоксазол-2-ил)ацетонитрил (200 мг, выход 32%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,66-7,63 (м, 2H), 7,47-7,38 (м, 3H), 7,32 (с, 1H), 4,02 (с, 2H).

MS (ESI) m/z : рассчитано для $C_{11}H_8N_2O$: 184,06; найдено: 185,2 ($M+H$) $^+$.

2-Метил-2-(5-фенилоксазол-2-ил)пропаннитрил

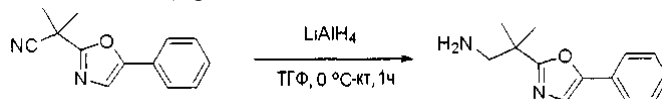


Данное соединение синтезировали из 2-(5-фенилоксазол-2-ил)ацетонитрила с использованием йодметана, как описано на стадии 2 примера 1 (150 мг, выход 65%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,66-7,64 (м, 2H), 7,47-7,36 (м, 3H), 7,29 (с, 1H), 1,88 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: 212,10, найдено: 213,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

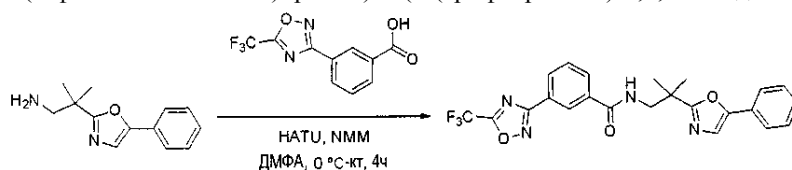
2-Метил-2-(5-фенилоксазол-2-ил)пропан-1-амин



Данное соединение синтезировали из 2-метил-2-(5-фенилоксазол-2-ил)пропаннитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (100 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: 216,13, найдено: 217,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-Метил-2-(5-фенилоксазол-2-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



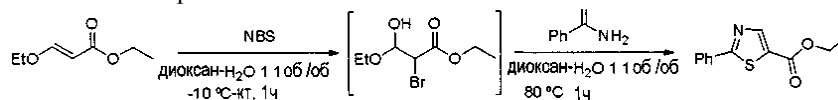
Данное соединение синтезировали из 2-метил-2-(5-фенилоксазол-2-ил)пропан-1-амин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (18 г, выход 10%), в виде вязкой жидкости желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,50-8,49 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,28-8,25 (дт, $J=7,8, 1,4$ Гц, 1H), 8,00-7,98 (дт, $J=7,8, 1,5$ Гц, 1H), 7,68-7,64 (м, 3H), 7,39-7,36 (м, 3H), 7,32-7,27 (м, 1H), 4,58 (с, 2H), 1,54 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$: 456,14, найдено: 457,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 85

Этил 2-фенилтиазол-5-карбоксилат

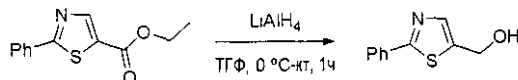


Этил-3-этоксикарилат (4,0 г, 27,7 ммоль) растворяли в смеси диоксан- H_2O (30 мл, 1:1 об./об.) и охлаждали до -10°C . К данному раствору добавляли N-бромсукцинимид (5,43 г, 30,5 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 1 ч. После этого добавляли тиобензамид (3,8 г, 27,7 ммоль) и затем нагревали при 80°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водным раствором аммиака. Органический продукт экстрагировали EtOAc и объединенные экстракты промывали H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 5-10% EtOAc в петролейном эфире), получая этил 2-фенилтиазол-5-карбоксилат (1,1 г, выход 17%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,43 (с, 1H), 8,01-7,98 (м, 2H), 7,48-7,48 (м, 3H), 4,44-4,37 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,44-1,39 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$: 233,05, найдено: 234,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(2-Фенилтиазол-5-ил)метанол

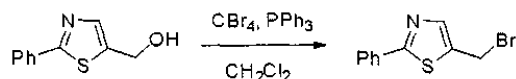


Данное соединение синтезировали из этил 2-фенилтиазол-5-карбоксилата, как описано на стадии 3 примера 1 (390 г, выход 95%), в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,95-7,92 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,46-7,43 (м, 3H), 4,91 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NOS}$: 191,04, найдено: 192,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5-(Бромметил)-2-фенилтиазол



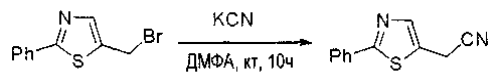
(2-Фенилтиазол-5-ил)метанол (390 мг, 2,03 ммоль) растворяли в сухом CH_2Cl_2 (10 мл) и охлаждали до 0°C . После этого добавляли трифенилфосфин (800 мг, 3,05 ммоль), затем четырехбромистый углерод

(1,35 г, 4,07 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. После этого реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 5% EtOAc в петролейном эфире), получая 5-(бромметил)-2-фенилтиазол (250 мг, выход 48%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,95-7,92 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,46-7,45 (м, 3H), 4,77 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNS}$: 254,95, найдено: 256,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(2-Фенилтиазол-5-ил)ацетонитрил

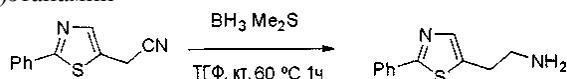


К раствору 5-(бромметил)-2-фенилтиазола (400 мг, 1,57 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли KCN (154 мг, 2,36 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. После этого смесь гасили водой и органический продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 20% EtOAc в петролейном эфире), получая 2-(2-фенилтиазол-5-ил)ацетонитрил (230 мг, выход 73%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,94-7,90 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,47-7,45 (м, 3H), 3,98 (д, $J=1,1$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$: 200,05, найдено: 201,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

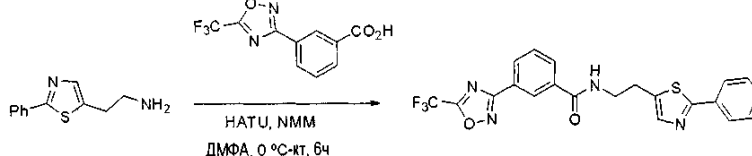
2-(2-Фенилтиазол-5-ил)этанамин



Данное соединение синтезировали из 2-(2-фенилтиазол-5-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 1 примера 42 (150 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: 204,08, найдено: 205,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-(2-Фенилтиазол-5-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



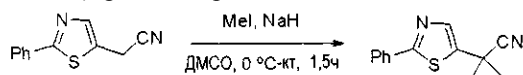
Данное соединение синтезировали из 2-(2-фенилтиазол-5-ил)этанамин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (35 мг, выход 27%), в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,61 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,32-8,29 (дт, $J=7,8$ Гц, 1,3 Гц, 1H), 8,09-8,06 (дт, $J=7,8$, 1,5 Гц, 1H), 7,90-7,88 (м, 2H), 7,73-7,69 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,47-7,45 (м, 3H), 3,75-3,71 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,28-3,25 (т, $J=6,8$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 444,09, найдено: 445,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 86

2-Метил-2-(2-фенилтиазол-5-ил)пропаннитрил

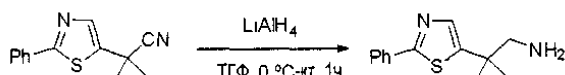


Данное соединение синтезировали из 2-(2-фенилтиазол-5-ил)ацетонитрила с использованием йодметана, как описано на стадии 2 примера 1 (210 мг, выход 80%), в виде жидкости желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,93-7,90 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,47-7,45 (м, 3H), 1,86 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$: 228,07, найдено: 229,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

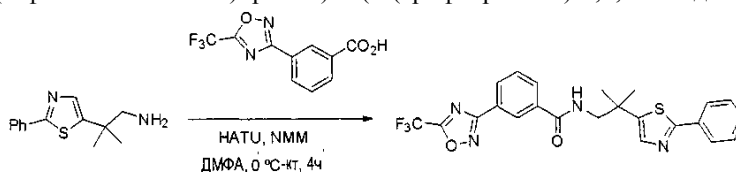
2-Метил-2-(2-фенилтиазол-5-ил)пропан-1-амин



Данное соединение синтезировали из 2-метил-2-(2-фенилтиазол-5-ил)пропаннитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (100 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$: 232,10, найдено: 233,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-Метил-2-(2-фенилтиазол-5-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



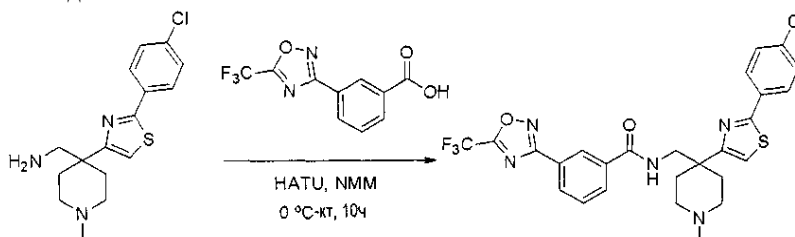
Данное соединение синтезировали из 2-метил-2-(2-фенилтиазол-5-ил)пропан-1-амина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (70 мг, выход 51%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,55 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,29-8,26 (дт, $J=7,9$ Гц, 1,3 Гц, 1H), 8,03-8,01 (дт, $J=7,8$, 1,5 Гц, 1H), 7,91-7,88 (м, 2H), 7,70-7,66 (м, 2H), 7,47-7,45 (м, 3H), 3,64 (с, 2H), 1,53 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 472,12, найдено: 473,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 87

N-((4-(2-(4-Хлорфенил)тиазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



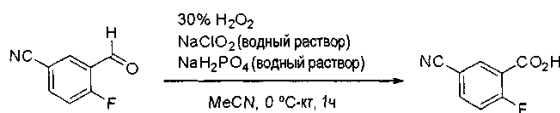
Данное соединение синтезировали из 4-(2-(4-хлорфенил)тиазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-ил-метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (50 мг, выход 23%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54-8,51 (м, 1H), 8,39 (м, 1H), 8,18-8,16 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,04-8,02 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,91-7,89 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,69-7,65 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,52-7,49 (м, 3H), 3,49-3,48 (м, 2H), 2,66-2,63 (м, 2H), 2,31-2,28 (м, 2H), 2,12-2,04 (м, 5H), 1,90-1,84 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 561,12, найдено: 562,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 91

5-Циано-2-фторбензойная кислота

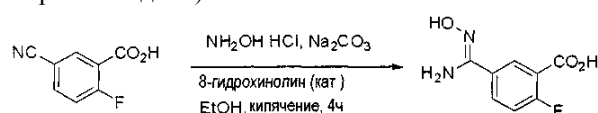


К раствору 5-циано-2-фторбензальдегида (500 мг, 3,35 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) добавляли NaH_2PO_4 (87 мг, 0,724 ммоль) в воде (3,5 мл), затем 30%-ную H_2O_2 (0,31 мл). К данной реакционной смеси добавляли по каплям хлорит натрия (434 мг, 4,8 ммоль) в воде (3,5 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, гасили водным раствором сульфита натрия при 0 °C и затем подкисляли 1,5 N раствором HCl. Водный раствор экстрагировали EtOAc и объединенные экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-циано-2-фторбензойную кислоту (500 мг, выход 90%).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,79 (ушир.с, 1H), 8,30-8,27 (дд, $J=6,6$, 2,2 Гц, 1H), 8,17-8,12 (дд, $J=8,6$, 4,4, 2,3 Гц, 1H), 7,60-7,53 (дд, $J=10,5$, 8,8 Гц, 1H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_8\text{H}_4\text{FNO}_2$: 165,02, найдено: 163,6 ($\text{M}-1$) $^-$.

2-Фтор-5-(N'-гидроксикарбамимидоил)бензойная кислота

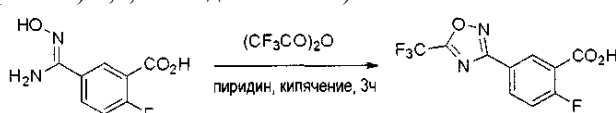


Данное соединение синтезировали из 5-циано-2-фторбензойной кислоты, как описано на стадии 4 примера 1 (400 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,72 (ушир.с, 1H), 11,43 (ушир.с, 1H), 10,39 (ушир.с, 2H), 8,24-8,22 (м, 1H), 8,04-8,01 (м, 1H), 7,61-7,56 (т, $J=9,6$ Гц, 1H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_8\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_3$: 198,04, найдено: 198,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-Фтор-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота

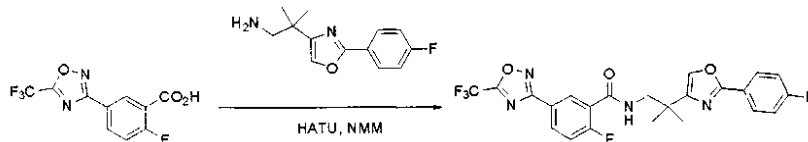


Данное соединение синтезировали из 2-фтор-5-(N'-гидроксикарбамимидоил)бензойной кислоты, как описано на стадии 5 примера 1 (130 мг, выход 23%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,72 (ушир.с, 1H), 8,51-8,48 (дд, $J=6,9$, 2,3 Гц, 1H), 8,33-8,29 (м, 1H), 7,62-7,55 (дд, $J=10,2$, 8,9 Гц, 1H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$: 276,02, найдено: 274,8 (M-H) $^-$.

2-Фтор-N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид

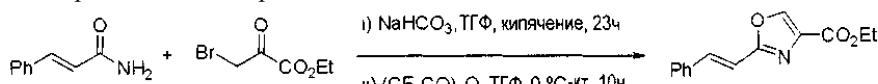


Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропан-1-амин и 2-фтор-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (75 мг, выход 32%), в виде вязкой жидкости желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46-8,43 (дд, $J=6,8$, 2,3 Гц, 1H), 8,29-8,25 (ддд, $J=8,7$, 4,8, 2,4 Гц, 1H), 8,09-8,05 (дд, $J=9,0$, 5,3 Гц, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,47-7,42 (дд, $J=10,3$, 8,8 Гц, 1H), 7,25-7,20 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 1,41 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_3$: 492,12, найдено: 493,2 (M+H) $^+$.

(Е)-Этил 2-стирилоксазол-4-карбоксилат

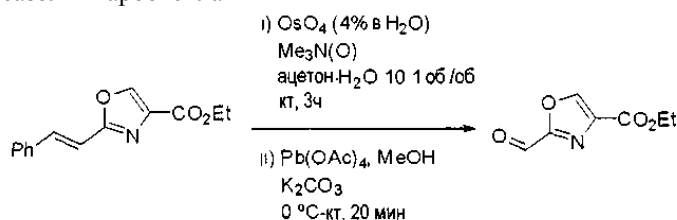


К раствору 3-фенилакриламида (5 г, 33,97 ммоль) и NaHCO_3 (11,42 г, 135,89 ммоль) в безводном ТГФ (120 мл) добавляли по каплям этилбромпируват (10 мл, 81,55 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали при кипении в течение 23 ч. Затем смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт растворяли в безводном ТГФ (80 мл) и добавляли по каплям ангидрид трифторуксусной кислоты (37 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч и гасили насыщенным раствором NaHCO_3 при 0°C. Органический продукт экстрагировали EtOAc и объединенные экстракты промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 10% EtOAc в петролейном эфире), получая (Е)-этил 2-стирилоксазол-4-карбоксилат (4,22 г, выход 51%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,21 (с, 1H), 7,66-7,61 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 7,56-7,52 (м, 2H), 7,44-7,36 (м, 3H), 7,00-6,94 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 4,46-4,39 (кв, $J=1,0$ Гц, 2H), 1,44-1,39 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: 243,09, найдено: 243,8 (M+H) $^+$.

Этил 2-формилоксазол-4-карбоксилат

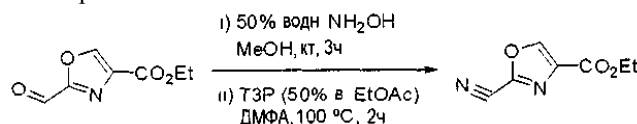


К раствору (Е)-этил 2-стирилоксазол-4-карбоксилата (4 г, 16,44 ммоль) и N-оксида триметиламина (1,84 г, 24,5 ммоль) в смеси ацетон- H_2O (88 мл; 10:1 об./об.) добавляли по каплям OsO_4 (10 мл, 0,41 ммоль, 4% в H_2O). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 50% EtOAc в петролейном эфире), получая промежуточное соединение (1,5 г, 5,41 ммоль), которое растворяли в безводном бензоле (30 мл). К реакционной смеси добавляли K_2CO_3 (0,85 г, 6,17 ммоль), затем $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (2,73 г, 6,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и затем гасили насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический продукт экстрагировали EtOAc. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 30% EtOAc в петролейном эфире), получая этил 2-формилоксазол-4-карбоксилат (0,65 г, общий выход 24%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,84 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 4,49-4,44 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,45-1,41 (т, $J=1,0$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_4$: 169,04, найдено: 169,8 (M+H) $^+$.

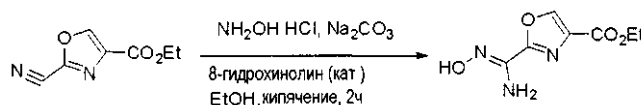
Этил 2-цианооксазол-4-карбоксилат



Раствор этил 2-формилоксазол-4-карбоксилата (650 мг, 3,84 ммоль) в метаноле (25 мл) охлаждали до 0 °С и добавляли по каплям 50%-ный водный гидроксилмин (0,22 мл, 7,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный сырой продукт (0,52 г) растворяли в ДМФА (20 мл). К реакционной смеси добавляли ТЗР (3,4 мл, 5,65 ммоль; 50% в EtOAc) и нагревали при 100 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 и органический продукт экстрагировали EtOAc. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 10% EtOAc в петролейном эфире), получая этил 2-цианооксазол-4-карбоксилат (0,34 г, выход 53%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,39 (с, 1H), 4,48-4,41 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,44-1,39 (т, $J=1,0$ Гц, 3H).

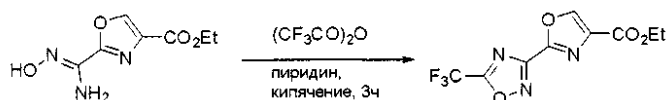
Этил 2-(N'-гидрокарбамимидоил)оксазол-4-карбоксилат



Данное соединение синтезировали из этил 2-цианооксазол-4-карбоксилата, как описано на стадии 4 примера 1 (500 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$: 199,06, найдено: 199,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Этил 2-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)оксазол-4-карбоксилат

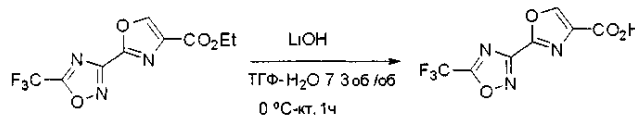


Данное соединение синтезировали из этил 2-(N'-гидрокарбамимидоил)оксазол-4-карбоксилата, как описано на стадии 5 примера 1 (50 мг, выход 7%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,49 (с, 1H), 4,49-4,44 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,45-1,41 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 277,03, найдено: 277,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(5-(Трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)оксазол-4-карбоновая кислота

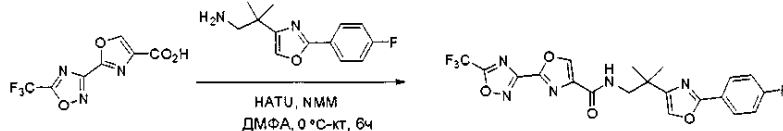


Данное соединение синтезировали из этил 2-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)оксазол-4-карбоксилата, как описано на стадии 2 примера 43 (25 мг, выход 56%), в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,65 (ушир.с, 1H), 9,18 (с, 1H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_7\text{H}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 249,00, найдено: 248,0 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

N-(2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)-2-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-карбоксамид



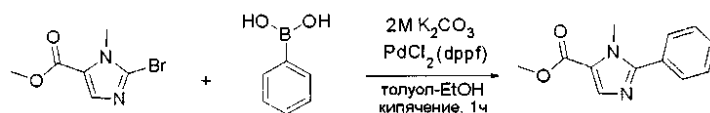
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропан-1-амин и 2-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (6 мг, выход 13%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,88-8,86 (м, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,25-8,21 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,23-7,19 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,62-3,60 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,39 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_4$: 465,11, найдено: 466,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 93

Метил 1-метил-2-фенил-1H-имидазол-5-карбоксилат



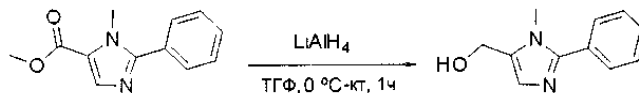
Метил-2-бром-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксилат (1 г, 4,56 ммоль) и фенилбороновую кислоту

(0,67 г, 5,48 ммоль) растворяли в смеси толуол-EtOH (80 мл, 5:3 об./об.) и продували данный раствор аргоном в течение 10 мин. Добавляли K_2CO_3 (10 мл, 2 М раствор) и каталитическое количество $PdCl_2(dppf)$ (82 мг, 0,12 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и промывали EtOAc. Водный слой подкисляли до pH ~6, используя 1,5 N HCl, и сырой продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 35-45% EtOAc в петролейном эфире), получая метил 1-метил-2-фенил-1H-имидазол-5-карбоксилат (800 мг, выход 81%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,86 (с, 1H), 7,63-7,61 (м, 2H), 7,51-7,48 (м, 3H), 3,96 (с, 3H), 3,89 (с, 3H).

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_{12}H_{12}N_2O_2$: 216,09, найдено: 216,88 (M+H)⁺.

(1-Метил-2-фенил-1H-имидазол-5-ил)метанол

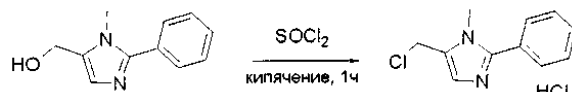


Данное соединение синтезировали из 1-метил-2-фенил-1H-имидазол-5-карбоксилата, как описано на стадии 3 примера 1 (600 мг, выход 86%), в виде твердого вещества белого цвета.

1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,60-7,57 (м, 2H), 7,50-7,48 (м, 3H), 7,00 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,72 (с, 3H).

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_{11}H_{12}N_2O$: 188,09, найдено: 188,8 (M+H)⁺.

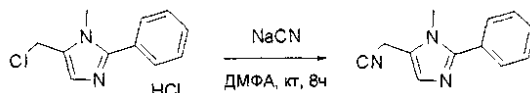
Гидрохлорид 5-(хлорметил)-1-метил-2-фенил-1H-имидазола



Раствор (1-метил-2-фенил-1H-имидазол-5-ил)метанола (0,600 г, 3,19 ммоль) в сухом $SOCl_2$ (11 мл) кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток совместно упаривали с CH_2Cl_2 и затем растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали и сушили при отсасывании, получая гидрохлорид 5-(хлорметил)-1-метил-2-фенил-1H-имидазола (0,67 г, выход 86%) в виде твердого вещества белого цвета.

1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,79-7,79 (м, 6H), 4,98 (с, 2H), 3,93 (с, 3H).

2-(1-Метил-2-фенил-1H-имидазол-5-ил)ацетонитрил

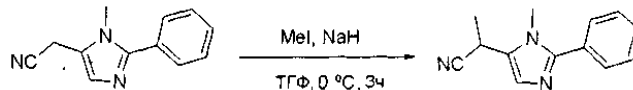


Данное соединение синтезировали из гидрохлорида 5-(хлорметил)-1-метил-2-фенил-1H-имидазола, как описано на стадии 1 примера 77 (400 мг, выход 90%).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,61-7,58 (м, 2H), 7,49-7,44 (м, 3H), 7,12 (с, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,71 (с, 3H).

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_{12}H_{11}N_3$: 197,10, найдено: 197,9 (M+H)⁺.

2-(1-Метил-2-фенил-1H-имидазол-5-ил)пропаннитрил

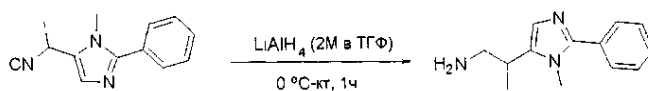


Данное соединение синтезировали из 2-(1-метил-2-фенил-1H-имидазол-5-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 2 примера 1 (170 мг, выход 53%), в виде бесцветного масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,61-7,58 (м, 2H), 7,52-7,46 (м, 3H), 7,10 (м, 1H), 4,00-3,95 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 1,83-1,81 (д, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_{13}H_{13}N_3$: 211,11, найдено: 211,9 (M+H)⁺.

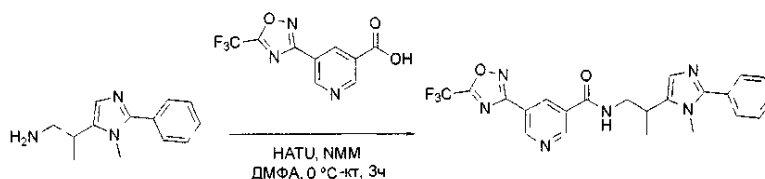
2-(1-Метил-2-фенил-1H-имидазол-5-ил)пропан-1-амин



Данное соединение синтезировали из 2-(1-метил-2-фенил-1H-имидазол-5-ил)пропаннитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (155 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_{13}H_{17}N_3$: 215,14, найдено: 215,9 (M+H)⁺.

N-(2-(1-Метил-2-фенил-1H-имидазол-5-ил)пропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



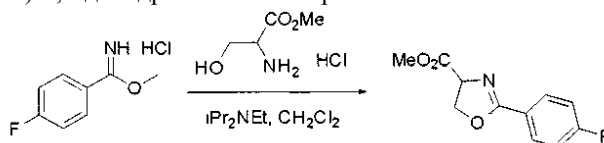
Данное соединение синтезировали из 2-(1-метил-2-фенил-1H-имидазол-5-ил)пропан-1-амина и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (35 мг, выход 28%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,36 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,28-9,26 (м, 2H), 8,84-8,83 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,65-7,63 (м, 2H), 7,50-7,42 (м, 4H), 6,92 (с, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,66-3,61 (м, 1H), 3,32-3,28 (м, 1H), 3,22-3,17 (м, 1H), 1,33-1,32 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$: 456,15, найдено: 457,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 94

Метил 2-(4-фторфенил)-4,5-дигидрооксазол-4-карбоксилат

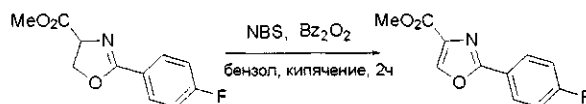


К раствору гидрохлорида метил 4-фторбензимидаата (10 г, 52,74 ммоль) и HCl соли метилового эфира DL-серина (9,9 г, 63,63 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (200 мл) добавляли по каплям N,N-диизопропилэтиламин (11 мл, 63,3 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и органический слой промывали H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая метил 2-(4-фторфенил)-4,5-дигидрооксазол-4-карбоксилат (9,5 г, выход 81%) в виде жидкости оранжевого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,02-7,97 (м, 2H), 7,13-7,07 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,98-4,92 (м, 1H), 4,73-4,57 (м, 2H), 3,83 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$: 223,06, найдено: 223,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Метил 2-(4-фторфенил)оксазол-4-карбоксилат

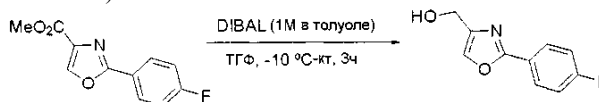


К раствору метил 2-(4-фторфенил)-4,5-дигидрооксазол-4-карбоксилата (9,0 г, 40,3 ммоль) в сухом бензоле (180 мл) добавляли перекись бензоила (0,49 г, 2,0 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 15 мин. После этого добавляли N-бромсукцинимид (8,6 г, 48,3 ммоль) и реакцию кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и сырой продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали 10%-ным водным раствором NaHCO_3 , H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 10-15% EtOAc в петролейном эфире), получая метил 2-(4-фторфенил)оксазол-4-карбоксилат (6 г, выход 67%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (с, 1H), 8,14-8,10 (м, 2H), 7,19-7,15 (т, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,96 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FNO}_3$: 221,05, найдено: 221,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)метанол

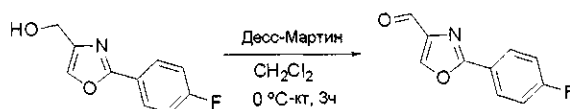


Данное соединение синтезировали из метил 2-(4-фторфенил)оксазол-4-карбоксилата, как описано на стадии 4 примера 64 (4,5 г, выход 86%), в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,06-8,01 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,18-7,12 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,68 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FNO}_2$: 193,05, найдено: 193,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(4-Фторфенил)оксазол-4-карбальдегид

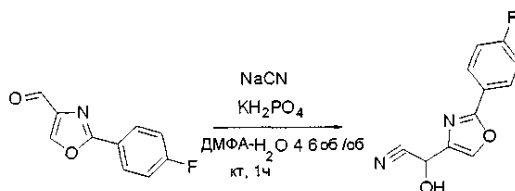


Данное соединение синтезировали из 2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)метанола, как описано на стадии 2 примера 47 (2,8 г, выход 63%), в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,01 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,14-8,10 (м, 2H), 7,23-7,17 (т, J=8,8 Гц, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{FNO}_2$: 191,04, найдено: 191,8 (M+H) $^+$.

2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-2-гидроксиацетонитрил

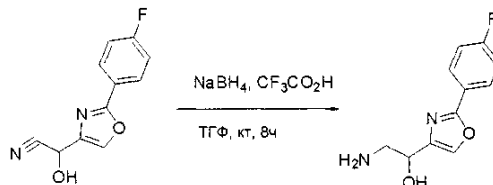


К раствору 2-(4-фторфенил)оксазол-4-карбальдегида (500 мг, 2,62 ммоль) в смеси ДМФА- H_2O (10 мл, 4:6, об./об.) добавляли KH_2PO_4 (712 мг, 5,23 ммоль) и NaCN (251 мг, 5,12 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-гидроксиацетонитрил (500 мг, выход 87%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,07-8,02 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,20-7,16 (т, J=8,8 Гц, 2H), 5,62 (с, 1H), 4,38 (ушир.с, 1H).

МС (ESI) m/z: вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_2$: 218,05, найдено: 218,8 (M+H) $^+$.

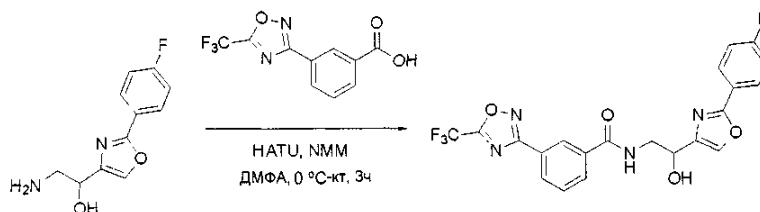
2-Амино-1-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)этанол



К суспензии NaBH_4 (0,174 г, 4,60 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (0,35 мл, 4,60 ммоль) при 0°C, затем также порциями добавляли 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-гидроксиацетонитрил (0,20 г, 0,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч и затем концентрировали при пониженном давлении и разбавляли ледяной водой. Смесь подкисляли до pH ~2, используя 1,5 N HCl, при 0°C и затем нагревали при 50°C в течение 20 мин. Раствор подщелачивали водным раствором NH_4OH и органический продукт экстрагировали CHCl_3 . Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором соли и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-амино-1-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)этанол (120 мг, сырой), который использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z: вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_2$: 222,08, найдено: 222,8 (M+H) $^+$.

N-(2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-2-тидроксиэтил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



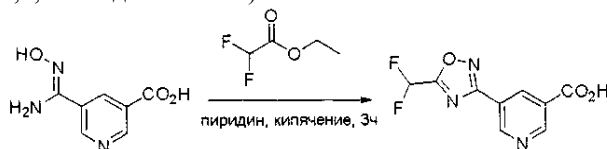
Данное соединение синтезировали из 2-амино-1-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)этанола и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (70 мг, выход 39%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,51 (м, 1H), 8,28-8,26 (м, 1H), 8,08-8,01 (м, 3H), 7,73 (с, 1H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,17-7,08 (м, 3H), 5,05-5,03 (м, 1H), 4,12-4,06 (ддд, J=14,1, 6,3, 3,8 Гц, 1H), 3,91-3,85 (м, 1H), 3,77 (ушир.с, 1H).

МС (ESI) m/z: вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4$: 462,10, найдено: 463,1 (M+H) $^+$.

Пример 95

5-(5-(Дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновая кислота

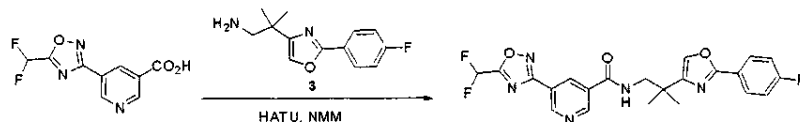


Данное соединение синтезировали из 5-(N'-гидроксикарбамимидоил)никотиновой кислоты с использованием этилдифторацетата, как описано на стадии 5 примера 1 (100 мг, выход 30%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,94 (ушир.с, 1H), 9,40 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,28 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,76-8,75 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,73-7,47 (м, 1H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$: 241,03, найдено: 241,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5-(5-(Дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)никотинамид



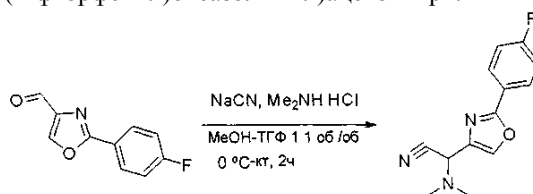
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропан-1-амин и 5-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (45 мг, выход 24%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,32 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,20 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,82-8,78 (м, 1H), 8,75-8,74 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,04-8,00 (м, 3H), 7,74-7,48 (м, 1H), 7,38-7,33 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 3,55-3,53 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,31 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$: 457,14, найдено: 458,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 96

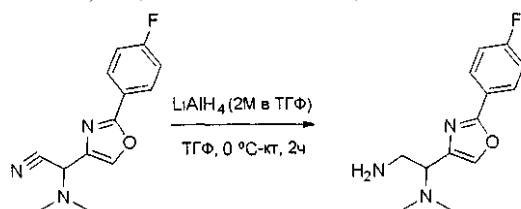
2-(Диметиламино)-2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)ацетонитрил



2-(4-Фторфенил)оксазол-4-карбальдегид (1,0 г, 5,23 ммоль) растворяли в смеси ТТФ-МеОН (20 мл, 1:1 об./об.). Данный раствор добавляли к раствору гидрохлорида диметиламина (470 мг, 5,7 ммоль) и NaCN (640 мг, 13,0 ммоль) в воде. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(диметиламино)-2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)ацетонитрил (1,0 г, сырой) в виде масла коричневого цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}$: 245,10, найдено: 245,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

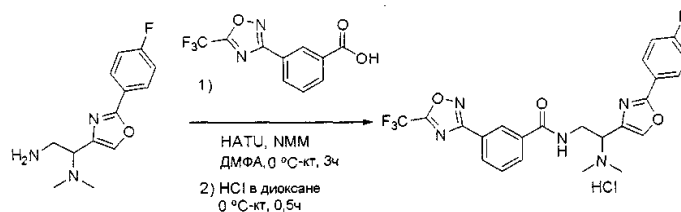
1-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-N1,N1-димилэтан-1,2-диамин



Данное соединение синтезировали из 2-(диметиламино)-2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (0,6 г), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}$: 249,13, найдено: 249,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Гидрохлорид N-(2-диметиламино)-2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)этил-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида



N-(2-Диметиламино)-2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)этил-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид синтезировали из 1-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-N1,N1-димилэтан-1,2-диамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8. После этого свободное основание перемешивали с HCl в растворе диоксана (4 мл) в течение 0,5 ч при температуре от 0 °C до комнатной. Реакционную смесь концентрировали и растирали с диэтиловым эфиром, получая гидрохлорид N-(2-диметиламино)-2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)этил-3-(5-(трифторметил)-

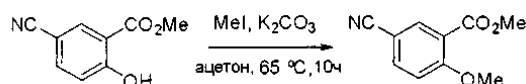
1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида (130 мг, выход 16%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,39 (ушир.с, 1H), 9,18-9,15 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,55-8,54 (м, 2H), 8,27-8,25 (м, 1H), 8,21-8,19 (м, 1H), 8,11-8,07 (м, 2H), 7,79-7,75 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,45-7,41 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,84-4,81 (т, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,20-4,13 (м, 1H), 3,87-3,82 (м, 1H), 2,87-2,84 (дд, $J=6,9, 5,0$ Гц, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$: 489,14, найдено: 490,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 98

Метил 5-циано-2-метоксибензоат

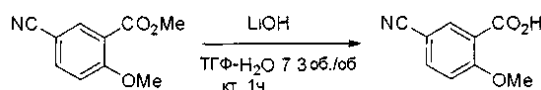


Раствор кислого метил 5-циано-2-гидроксибензоата (2 г, 11,2 ммоль) в сухом ацетоне (50 мл) охлаждали до 0°C и добавляли K_2CO_3 (2,34 г, 16,9 ммоль), затем добавляли по каплям MeI (1,1 мл, 16,9 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 65°C в течение 10 ч и затем разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая метил 5-циано-2-метоксибензоат (600 мг, сырой), который использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,78-7,74 (дд, $J=8,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,08-7,05 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,92 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$: 191,06, найдено: 191,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5-Циано-2-метоксибензойная кислота

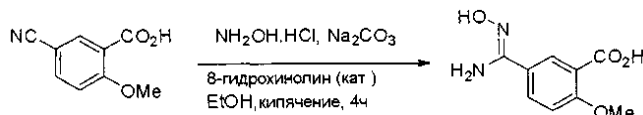


Данное соединение синтезировали из 5-циано-2-метоксибензойной кислоты, как описано на стадии 2 примера 43 (300 мг, выход 72%), в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 13,13 (ушир.с, 1H), 8,02-8,01 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,99-7,96 (дд, $J=8,8, 2,1$ Гц, 1H), 7,32-7,30 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_3$: 177,04, найдено: 175,6 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

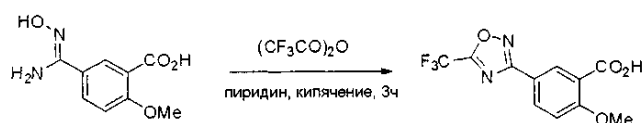
5-(N'-Гидроксикарбамимидаил)-2-метоксибензойная кислота



Данное соединение синтезировали из 5-циано-2-метоксибензойной кислоты, как описано на стадии 4 примера 1 (300 мг), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$: 210,06, найдено: 210,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-Метокси-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота

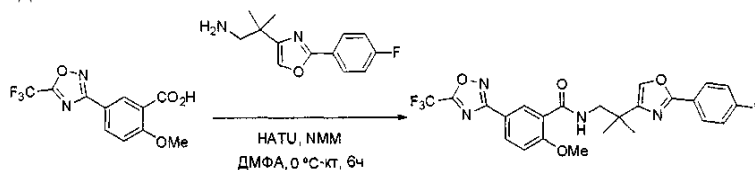


Данное соединение синтезировали из 5-(N'-гидроксикарбамимидаил)-2-метоксибензойной кислоты, как описано на стадии 5 примера 1 (40 мг, выход 35%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 13,05 (ушир.с, 1H), 8,30-8,29 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,20-8,16 (дд, $J=8,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,38-7,35 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$: 288,04, найдено: 286,7 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

N-(2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)-2-метокси-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



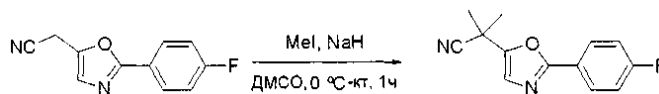
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропан-1-амин и 2-метокси-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (40 мг, выход 36%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,64-8,63 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,45-8,42 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,24-8,21 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 8,11-8,07 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,34-7,32 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,27-7,23 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,72-3,71 (м, 2H), 1,41 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{24}H_{20}F_4N_4O_4$: 504,14, найдено: 505,2 ($M+H$)⁺.

Пример 99

2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-5-ил)-2-метилпропаннитрил

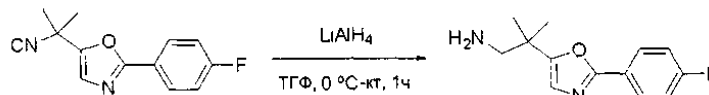


Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-5-ил)ацетонитрила с использованием йодметана, как описано на стадии 2 примера 1 (170 мг, выход 60%).

¹H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,06-8,02 (м, 2H), 7,20-7,14 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,06 (с, 1H), 1,81 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{13}H_{11}FN_2O$: 230,09, найдено: 230,9 ($M+H$)⁺.

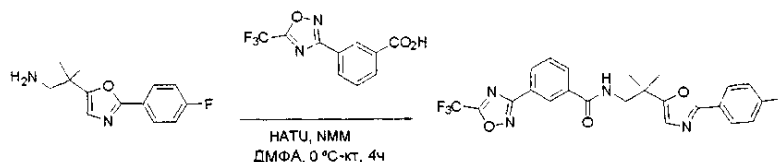
2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-5-ил)-2-метилпропан-1-амин



Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-5-ил)-2-метилпропаннитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (100 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{13}H_{15}FN_2O$: 234,12, найдено: 235,2 ($M+H$)⁺.

N-(2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



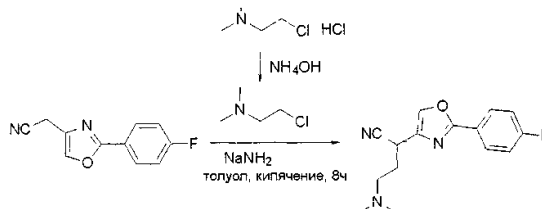
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-5-ил)-2-метилпропан-1-амина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (30 мг, выход 15%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,48-8,47 (м, 1H), 8,28-8,25 (м, 1H), 8,00-7,97 (м, 3H), 7,68-7,64 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,21-7,16 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,00 (с, 1H), 3,66 (с, 2H), 1,46 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{23}H_{18}F_4N_4O_3$: 474,13, найдено: 475,2 ($M+H$)⁺.

Пример 100

4-(Диметиламино)-2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)бутаннитрил

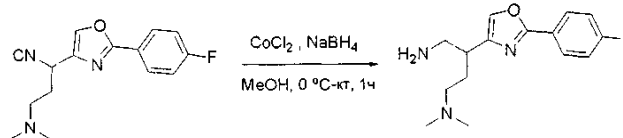


Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)ацетонитрила и гидрохлорида 2-хлор-N,N-диметиламина, как описано на стадии 1b примера 16 (400 мг, выход 48%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,10-8,07 (м, 2H), 7,99 (м, 1H), 7,29-7,25 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,24-4,20 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 2,59-2,46 (м, 2H), 2,29 (с, 6H), 2,23-2,17 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{15}H_{16}FN_3O$: 273,13, найдено: 274,2 ($M+H$)⁺.

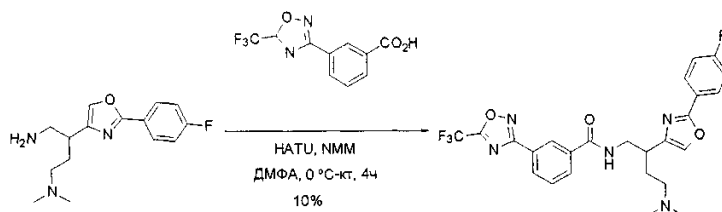
3-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-N1,N1-диметилбутан-1,4-диамин



К раствору 4-(диметиламино)-2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)бутаннитрила (4 00 мг, 1,46 ммоль) в сухом метаноле (10 мл) добавляли хлорид кобальта(II) (380 мг, 2,9 ммоль) при 0 °С, затем добавляли порциями боргидрид натрия (550 мг, 14,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем осторожно гасили ледяной водой и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая сырой 3-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-N1,N1-диметилбутан-1,4-диамин (180 мг, сырой), который использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{15}H_{20}FN_3O$: 277,16, найдено: 278,2 ($M+H$)⁺.

N-4-(Диметиламино)-2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)бутил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



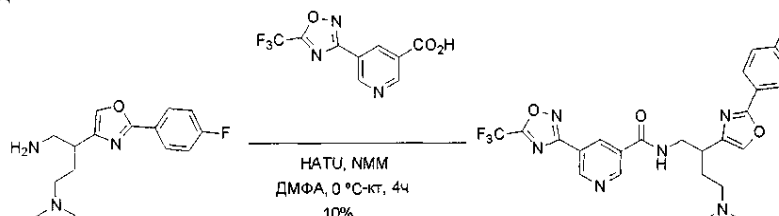
Данное соединение синтезировали из 3-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-N1,N1-диметилбутан-1,4-диамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (17 мг, выход 10%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,55-8,54 (т, J=1,5 Гц, 1H), 8,30-8,27 (м, 1H), 8,08-8,02 (м, 3H), 7,82 (с, 1H), 7,71-7,67 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,26-7,21 (т, J=8,9 Гц, 2H), 3,76-3,65 (м, 2H), 3,16-3,10 (м, 1H), 2,53-2,40 (м, 2H), 2,30 (м, 6H), 2,04-1,98 (м, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₂₄H₂₂F₄N₆O₃: 518,17, найдено: 519,2 (M+H)⁺.

Пример 101

N-4-(Диметиламино)-2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)бутил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



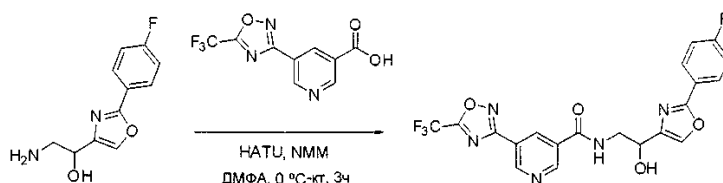
Данное соединение синтезировали из 3-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-N1,N1-диметилбутан-1,4-диамина и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (16 мг, выход 10%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,39-9,38 (д, J=2,0 Гц, 1H), 9,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,85-8,84 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,08-8,05 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,26-7,22 (т, J=8,9 Гц, 2H), 3,79-3,66 (м, 2H), 3,18-3,11 (м, 1H), 2,63-2,46 (м, 2H), 2,37 (м, 6H), 2,06-2,00 (м, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₂₄H₂₂F₄N₆O₃: 518,17, найдено: 519,2 (M+H)⁺.

Пример 102

N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-гидроксиэтил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



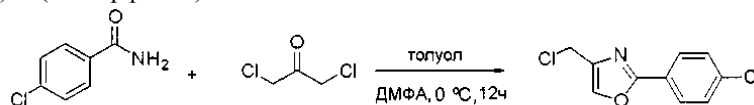
Данное соединение синтезировали из 2-амино-1-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)этанола и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (120 мг, выход 45%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,35 (д, J=1,8 Гц, 1H), 9,27 (д, J=1,8 Гц, 1H), 9,13-9,10 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,84-8,83 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,03-8,00 (дд, J=8,5, 5,5 Гц, 2H), 7,39-7,35 (т, J=8,9 Гц, 2H), 5,74-5,73 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,85-4,81 (м, 1H), 3,77-3,71 (м, 1H), 3,56-3,49 (м, 1H).

МС (ESI) m/z: вычислено для C₂₀H₁₃F₄N₅O₄: 463,09, найдено: 464,0 (M+H)⁺.

Пример 103

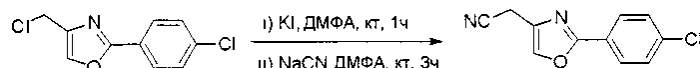
4-(Хлорметил)-2-(4-хлорфенил)оксазол



Данное соединение синтезировали из 4-хлорбензамида и 1,3-дихлорацетона, как описано на стадии 1 примера 74 (3,4 г, выход 46%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,01-7,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,47-7,44 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,59 (д, J=0,9 Гц, 2H).

2-(2-(4-Хлорфенил)оксазол-4-ил)ацетонитрил

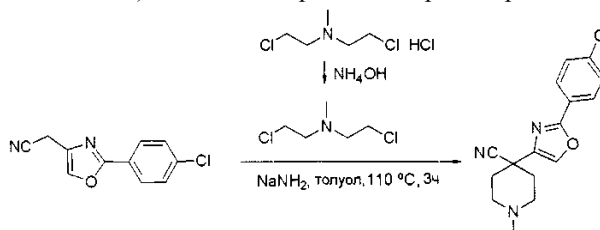


Данное соединение синтезировали из 4-(хлорметил)-2-(4-хлорфенил)оксазола, как описано на стадии 2 примера 71 (1,7 г, выход 53%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,98-7,95 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,75-7,74 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,47-7,44 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,73 (д, $J=1,3$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$: 218,02, найдено: 219,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4-(2-(4-Хлорфенил)оксазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-карбонитрил

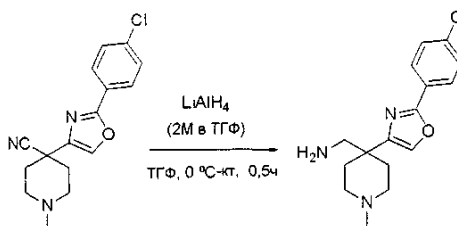


Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-хлорфенил)оксазол-4-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 1b примера 16 (140 мг, выход 20%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,00-7,97 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,47-7,45 (м, 2H), 3,67-3,63 (м, 2H), 3,25-3,18 (м, 2H), 2,99-2,95 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,49-2,46 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$: 301,10, найдено: 302,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

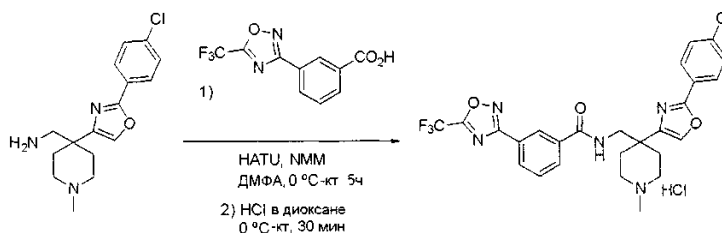
(4-(2-(4-Хлорфенил)оксазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метанамин



Данное соединение синтезировали из 4-(2-(4-хлорфенил)оксазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (100 мг, сырое), и его использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$: 305,13, найдено: 306,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Гидрохлорид ((4-(2-(4-хлорфенил)оксазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида



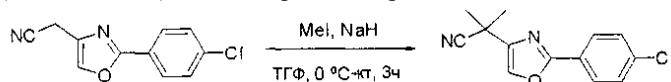
Данное соединение синтезировали из (4-(2-(4-хлорфенил)оксазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 3 примера 96 (12 мг, выход 5%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) (свободный амин) δ 8,56 (с, 1H), 8,28-8,26 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,13-8,11 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,02-8,00 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,79-7,75 (м, 1H), 7,66-7,62 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,42-7,40 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 3,77-3,76 (д, $J=4,7$ Гц, 2H), 2,79-2,77 (м, 2H), 2,59 (м, 2H), 2,42 (м, 3H), 2,22-2,21 (м, 2H), 2,08-2,04 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_3$: 545,14, найдено: 546,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 104

2-(2-(4-Хлорфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропаннитрил



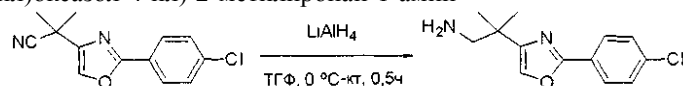
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-хлорфенил)оксазол-4-ил)ацетонитрила с использованием йодметана, как описано на стадии 2 примера 1 (300 мг, выход 53%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,00-7,98 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,46-7,44 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 1,76

(с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{13}H_{11}ClN_2O$: 246,06, найдено: 247,0 ($M+H$)⁺.

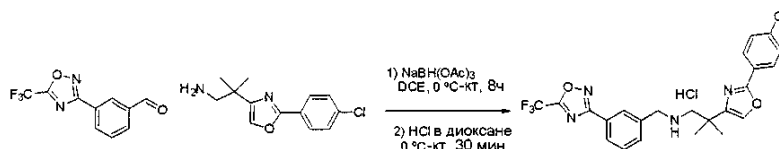
2-(2-(4-Хлорфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропан-1-амин



Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-хлорфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропаннитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (155 мг, выход 59%), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{13}H_{11}ClN_2O$: 250,09, найдено: 251,1 ($M+H$)⁺.

Гидрохлорид 2-(2-(4-хлорфенил)оксазол-4-ил)-2-метил-N-(3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензил)пропан-1-амина



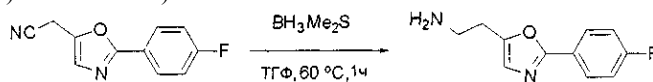
2-(2-(4-Хлорфенил)оксазол-4-ил)-2-метил-N-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензил)пропан-1-амин синтезировали из 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензальдегида и 2-(2-(4-хлорфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропан-1-амина, как описано на стадии 3 примера 7. После этого свободный амин обрабатывали HCl в диоксане (2 М) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали, промывая сухим гексаном, с получением гидрохлорида 2-(2-(4-хлорфенил)оксазол-4-ил)-2-метил-N-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензил)пропан-1-амина (20 мг, выход 6%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,87 (ушир.с, 2H), 8,26 (с, 1H), 8,11-8,08 (м, 2H), 7,85-7,80 (м, 3H), 7,69-7,65 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,55-7,52 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,28 (ушир.с, 2H), 3,12 (м, 2H), 1,33 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{23}H_{20}ClF_3N_4O_2$: 476,12, найдено: 477,2 ($M+H$)⁺.

Пример 105

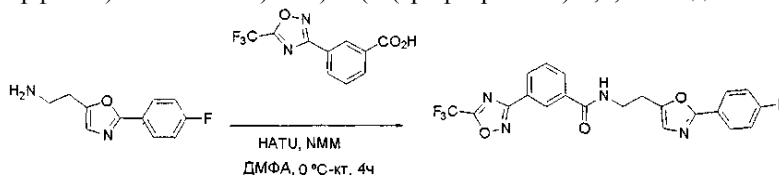
2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-5-ил)этанамин



Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-5-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 1 примера 42 (70 мг), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{11}H_{11}FN_2O$: 206,09, найдено: 206,8 ($M+H$)⁺.

N-(2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-5-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



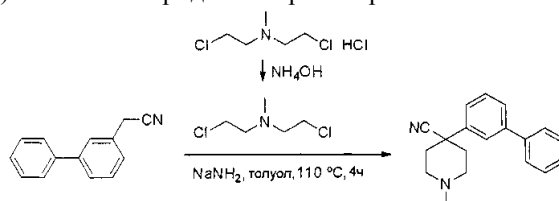
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-5-ил)этанамин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (28 мг, выход 20%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,56-8,55 (м, 1H), 8,30-8,28 (д.кв, J=7,8, 0,9 Гц, 1H), 8,06-8,04 (м, 1H), 8,00-7,96 (дд, J=9,0, 5,3 Гц, 2H), 7,71-7,69 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,21-7,17 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,03 (с, 1H), 3,78-3,75 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,15-3,12 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{21}H_{14}F_4N_4O_3$: 446,10, найдено: 447,0 ($M+H$)⁺.

Пример 106

4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-1-метилпиперидин-4-карбонитрил

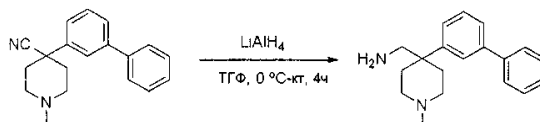


Данное соединение синтезировали из 2-([1,1'-бифенил]-3-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 1b примера 16 (500 мг, выход 35%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75 (м, 1H), 7,64-7,60 (м, 3H), 7,53-7,51 (м, 2H), 7,48-7,44 (м, 2H), 7,39-7,35 (м, 1H), 3,08-3,05 (м, 2H), 2,57-2,50 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,23-2,20 (м, 4H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{19}H_{20}N_2$: 276,16, найдено: 277,0 ($M+H$)⁺.

(4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метанамин

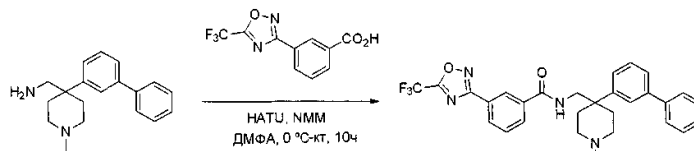


Данное соединение синтезировали из 4-([1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метилпиперидин-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (250 мг, выход 50%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,63-7,58 (м, 3H), 7,52-7,42 (м, 4H), 7,39-7,32 (м, 2H), 2,77 (с, 2H), 2,69-2,66 (м, 2H), 2,37-2,27 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 1,91-1,86 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2$: 280,19, найдено: 281,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метил-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



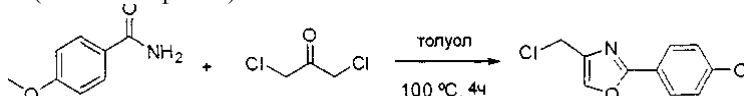
Данное соединение синтезировали из 4-([1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (60 мг, выход 31%), в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,39 (м, 1H), 8,23-8,21 (м, 1H), 7,90-7,88 (м, 1H), 7,64-7,54 (м, 4H), 7,49-7,47 (м, 3H), 7,39-7,36 (м, 2H), 7,31-7,28 (м, 1H), 3,60 (м, 2H), 2,79-2,76 (м, 2H), 2,42-2,30 (м, 4H), 2,23 (м, 3H), 2,11-2,06 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: 520,21, найдено: 521,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 107

4-(Хлорметил)-2-(4-метоксифенил)оксазол

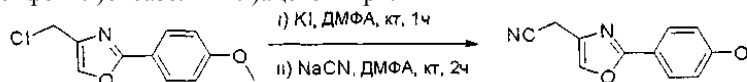


Данное соединение синтезировали из 4-метоксибензамида и 1,3-дихлорацетона, как описано на стадии 1 примера 74 (2,3 г, выход 78%), в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,98-7,96 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,65 (с, 1H), 6,97-6,95 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 4,56 (с, 2H), 3,86 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$: 223,04, найдено: 223,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(2-(4-Метоксифенил)оксазол-4-ил)ацетонитрил

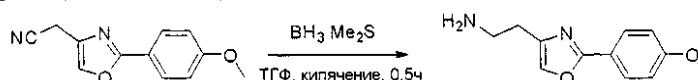


Данное соединение синтезировали из 4-(хлорметил)-2-(4-метоксифенил)оксазола, как описано на стадии 2 примера 71 (0,65 г, выход 57%), в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,97-7,94 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,69 (с, 1H), 6,99-6,97 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,71 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$: 214,07, найдено: 214,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

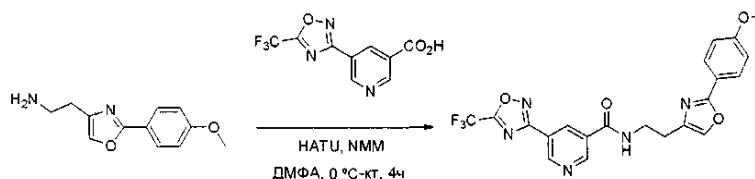
2-(2-(4-Метоксифенил)оксазол-4-ил)этанамин



Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-метоксифенил)оксазол-4-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 1 примера 42 (130 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: 218,11, найдено: 218,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-(2-(4-Метоксифенил)оксазол-4-ил)этил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-метоксифенил)оксазол-4-ил)этанамин и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (36 мг, вы-

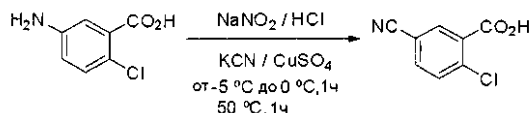
ход 19%), в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,47 (м, 1H), 9,34 (м, 1H), 8,90-8,89 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,08-8,06 (м, 1H), 8,03-8,00 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,55 (с, 1H), 6,99-6,97 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,87-3,84 (м, 2H), 2,96-2,93 (т, $J=5,9$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: 459,12, найдено: 460,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 108

2-Хлор-5-цианобезойная кислота

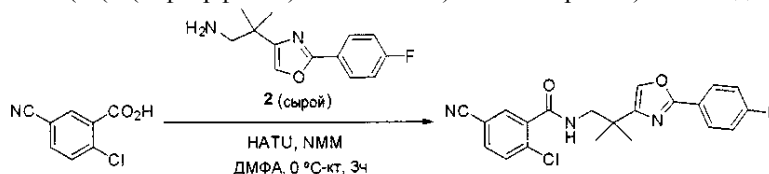


К раствору 5-амино-2-хлорбензойной кислоты (5,0 г, 29,14 ммоль) в воде (40 мл) добавляли раствор NaNO_2 (2,21 г, 32 ммоль) в воде (10 мл) при 0°C , затем добавляли конц. HCl (10 мл) при -5°C . Реакционную смесь дополнительно перемешивали при -5°C в течение 1 ч и затем добавляли по каплям раствор диазония к раствору тетрацианокупрата калия (полученного добавлением по каплям раствора KCN (10 г, 15,38 ммоль) в воде (18 мл) к раствору CuSO_4 (7 г, 43,8 ммоль) в воде (12 мл) при 70°C) при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли 1,5 N раствором HCl и продукт экстрагировали EtOAc . Объединенные экстракты промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 1-2% MeOH в CHCl_3), получая 2-хлор-5-цианобезойную кислоту (1,8 г, выход 34%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,92 (ушир.с, 1H), 8,24 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,02-7,99 (д, $J=8,4$ Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,80-7,78 (д, $J=8,2$ Гц, 1H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_8\text{H}_4\text{ClNO}_2$: 180,99, найдено: 179,6 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

2-Хлор-5-циано-N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)бензамид

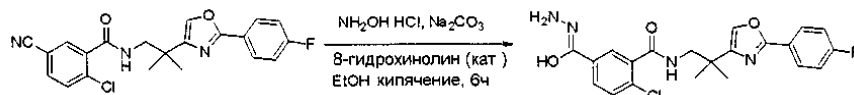


Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропан-1-амина и 2-хлор-5-цианобезойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (300 мг, выход 44%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,02 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,98-7,95 (м, 2H), 7,66-7,63 (м, 1H), 7,56-7,54 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,17-7,13 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,68-3,66 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 1,41 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClFNO}_2$: 397,10, найдено: 396,4 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

4-Хлор-3-((2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)карбамоил)бензогидразоновая кислота

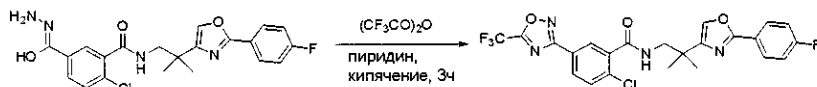


Данное соединение синтезировали из 2-хлор-5-циано-N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)бензамида, как описано на стадии 4 примера 1 (230 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,06-8,02 (м, 2H), 7,74-7,73 (м, 2H), 7,67-7,63 (м, 1H), 7,46-7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,24-7,18 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,40 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_3$: 430,12, найдено: 429,4 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

2-Хлор-N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



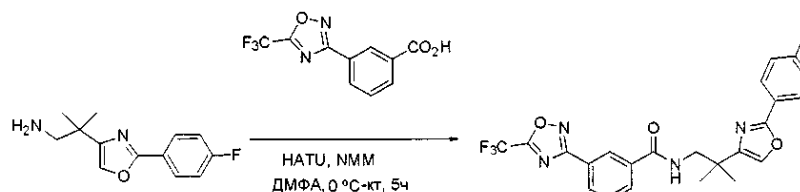
Данное соединение синтезировали из 4-хлор-3-((2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)карбамоил)бензогидразоновой кислоты, как описано на стадии 5 примера 1 (100 мг, выход 37%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,15-8,12 (м, 2H), 8,07-8,04 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,68-7,66 (м, 1H), 7,23-7,18 (м, 2H), 3,67 (с, 2H), 1,43 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_3$: 508,09, найдено: 509,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 109

N-(2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



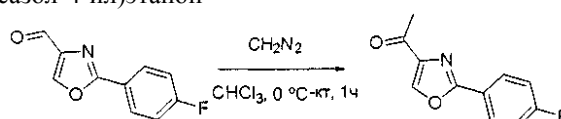
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропан-1-амина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (18 мг, выход 12%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,55 (с, 1H), 8,29 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,09-8,05 (м, 3H), 7,78 (с, 1H), 7,71-7,68 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,24-7,19 (м, 2H), 3,66 (с, 2H), 1,41 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3$: 474,13, найдено: 475,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 110

1-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)этанон

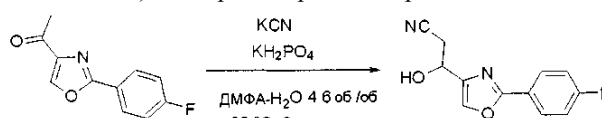


Раствор 2-(4-фторфенил)оксазол-4-карбальдегида (400 мг, 2,09 ммоль) в сухом хлороформе (5 мл) охлаждали до 0 °C и добавляли свежеприготовленный раствор диазометана в простом эфире (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и гасили 10%-ным водным раствором NaHCO_3 . Сырой продукт экстрагировали CH_2Cl_2 и объединенные экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 5-8% EtOAc в петролейном эфире), получая 1-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)этанон (250 мг, выход 58%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (с, 1H), 8,12-8,09 (м, 2H), 7,21-7,17 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 2,60 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FNO}_2$: 205,05, найдено: 205,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

3-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-3-гидроксипропаннитрил

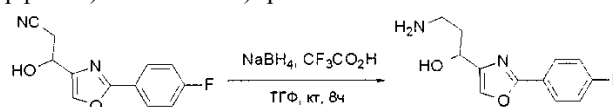


Раствор 1-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)этанона (250 мг, 1,22 ммоль) в смеси ДМФА- H_2O (7 мл; 2:5 об./об.) охлаждали до 0 °C и добавляли K_2HPO_4 (327 мг, 2,4 ммоль), затем KCN (116 мг, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 10 ч и затем разбавляли водой. Органический продукт экстрагировали EtOAc и объединенные экстракты промывали H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 8-12% EtOAc в петролейном эфире), получая 3-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-3-гидроксипропаннитрил (60 мг, выход 21%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,11 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 8,03-7,98 (дд, $J=8,9$, 5,4 Гц, 2H), 7,40-7,34 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,13-6,12 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,93-4,87 (м, 1H), 2,98-2,93 (дд, $J=8,9$, 5,8 Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_2$: 232,06, найдено: 233,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

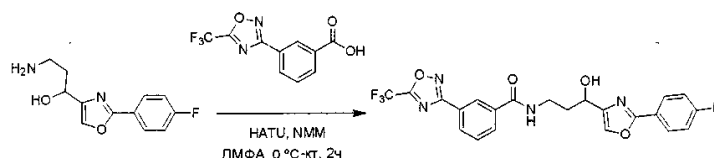
3-Амино-1-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)пропан-1-ол



Данное соединение синтезировали из 3-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-3-гидроксипропаннитрила, как описано на стадии 6 примера 94 (110 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$: 236,10, найдено: 237,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(3-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-3-гидроксипропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



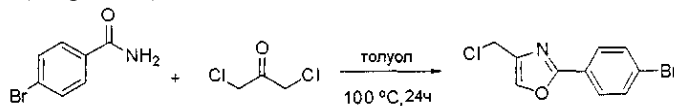
Данное соединение синтезировали из 3-амино-1-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)пропан-1-ола и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (35 мг, выход 19%), в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,80-8,77 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,20-8,18 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,13-8,11 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,99-7,96 (дд, $J=8,8$ Гц, 5,5 Гц, 2H), 7,72-7,68 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,37-7,32 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,44-5,43 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,69-4,65 (м, 1H), 3,47-3,42 (м, 2H), 2,17-2,08 (м, 1H), 1,99-1,90 (м, 1H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4$: 476,11, найдено: 477,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 111

2-(4-Бромфенил)-4-(хлорметил)оксазол

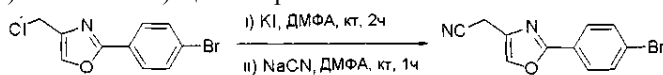


Данное соединение синтезировали из 4-бромбензида и 1,3-дихлорацетона, как описано на стадии 1 примера 74 (1,5 г, выход 14%), в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,92-7,89 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,61-7,59 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,57 (с, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrClNO}$: 272,94, найдено: 273,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(2-(4-Бромфенил)оксазол-4-ил)ацетонитрил

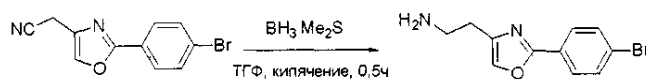


Данное соединение синтезировали из 2-(4-бромфенил)-4-(хлорметил)оксазола, как описано на стадии 2 примера 71 (1,4 г, выход 76%), в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,90-7,88 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,75-7,74 (т, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,63-7,60 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,73 (д, $J=1,3$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}$: 261,97, найдено: 262,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(2-(4-Бромфенил)оксазол-4-ил)этанамин

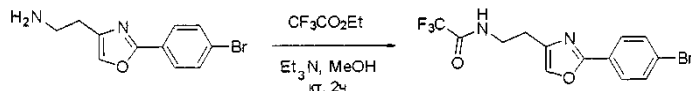


Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-бромфенил)оксазол-4-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 1 примера 42 (0,4 г, выход 56%), в виде жидкости желтого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,02 (м, 1H), 7,89-7,86 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,73-7,71 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 2,96-2,91 (м, 2H), 2,73-2,68 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$: 266,01, найдено: 267,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-(2-(4-Бромфенил)оксазол-4-ил)этил)-2,2,2-трифторацетамид

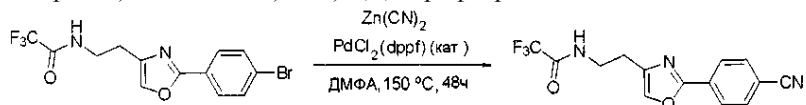


К раствору 2-(2-(4-бромфенил)оксазол-4-ил)этанамин (0,4 г, 1,49 ммоль) в сухом метаноле (20 мл) добавляли триэтиламин (0,31 мл, 2,24 ммоль), затем добавляли по каплям, этилтрифторацетат (0,27 мл, 2,25 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженной давлении. После этого реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 1% MeOH в CHCl_3), получая N-(2-(2-(4-бромфенил)оксазол-4-ил)этил)-2,2,2-трифторацетамид (0,26 г, выход 48%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,98-4,95 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,68-7,65 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,61 (м, 1H), 3,78-3,72 (м, 2H), 2,96-2,92 (т, $J=6,7$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_2$: 361,99, найдено: 362,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-(2-(4-Цианофенил)оксазол-4-ил)этил)-2,2,2-трифторацетамид

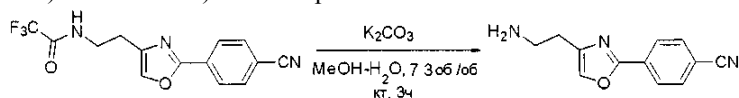


N-(2-(2-(4-Бромфенил)оксазол-4-ил)этил)-2,2,2-трифторацетамид (200 мг, 0,55 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (10 мл) и продували раствор аргоном в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (97 мг, 0,83 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (302 мг, 0,04 ммоль) и нагревали при 150°C в течение 48 ч. Ре-

акционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая N-(2-(2-(4-цианофенил)оксазол-4-ил)этил)-2,2,2-трифторацетамид (150 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : Вычислено для $C_{14}H_{10}F_3N_3O_2$: 309,07, найдено: 307,9 ($M-1$)⁻.

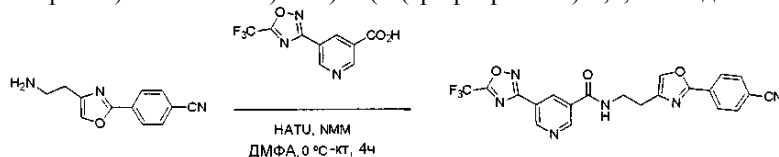
4-(4-(2-Аминоэтил)оксазол-2-ил)бензонитрил



К раствору N-(2-(2-(4-цианофенил)оксазол-4-ил)этил)-2,2,2-трифторацетамида (0,15 г, 0,49 ммоль) в смеси сухой метанол:вода (10 мл, 7:3 об./об.) порциями добавляли K_2CO_3 (0,20 г, 1,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем разбавляли водой. Сырой продукт экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая 4-(4-(2-аминоэтил)оксазол-2-ил)бензонитрил (80 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{12}H_{11}N_3O$: 213,09, найдено: 214,0 ($M+1$)⁺.

N-(2-(2-(4-Цианофенил)оксазол-4-ил)этил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



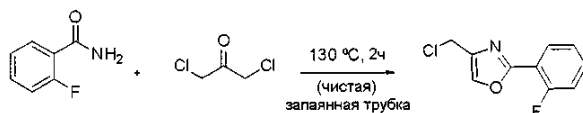
Данное соединение синтезировали из 4-(4-(2-аминоэтил)оксазол-2-ил)бензонитрила и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (30 мг, выход 23%), в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,69 (м, 1H), 9,47 (м, 1H), 9,18 (м, 1H), 8,18-8,16 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,78-7,76 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,71 (с, 1H), 3,92-3,91 (м, 2H), 3,05-3,02 (т, $J=6,0$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{21}H_{13}F_3N_6O_3$: 454,10, найдено: 453,2 ($M-H$)⁻.

Пример 112

4-(Хлорметил)-2-(2-фторфенил)оксазол

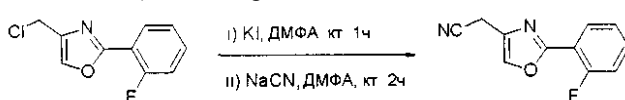


Смесь 2-фторбензамида (500 мг, 3,59 ммоль) и 1,3-дихлорацетона (1,82 г, 14,36 ммоль) нагревали при 130°C в течение 2 ч в запаянной трубке. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным раствором соли. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 2-3% EtOAc в петролейном эфире), получая 4-(хлорметил)-2-(2-фторфенил)оксазол (500 мг, выход 66%) в виде твердого вещества белого цвета.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08-8,02 (тд, $J=7,6$, 1,6 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,50-7,43 (м, 1H), 7,28-7,18 (м, 2H), 4,61 (д, $J=0,7$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{10}H_7ClFNO$: 211,02, найдено: 211,9 ($M+H$)⁺.

2-(2-(2-Фторфенил)оксазол-4-ил)ацетонитрил

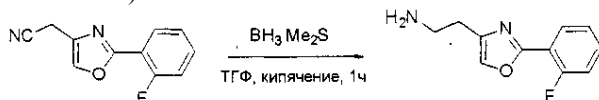


Данное соединение синтезировали из 4-(хлорметил)-2-(2-фторфенил)оксазола, как описано на стадии 2 примера 71 (0,2 г, выход 29%), в виде твердого вещества белого цвета.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05-8,00 (тд, $J=7,6$, 1,8 Гц, 1H), 7,82-7,81 (т, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,30-7,20 (м, 2H), 3,77 (д, $J=1,1$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{11}H_7FN_2O$: 202,05, найдено: 202,9 ($M+H$)⁺.

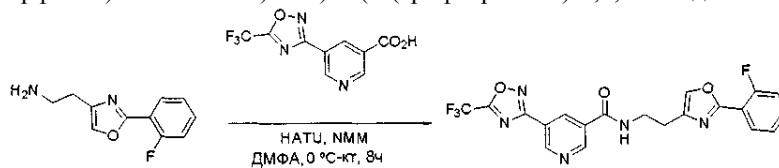
2-(2-(2-Фторфенил)оксазол-4-ил)этанамин



Данное соединение синтезировали из 2-(2-(2-фторфенил)оксазол-4-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 1 примера 42 (100 мг, сырое), и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{11}H_{11}FN_2O$: 206,09, найдено: 207,0 ($M+H$)⁺.

N-(2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)этил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



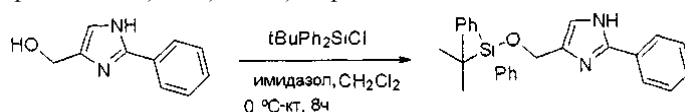
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(2-фторфенил)оксазол-4-ил)этанамин и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (10 мг, выход 6%), в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,39 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,20 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,90-8,89 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,03-7,99 (тд, $J=7,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,56-7,51 (м, 1H), 7,33-7,25 (м, 2H), 3,80-3,76 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,00-2,97 (т, $J=6,9$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{20}H_{13}F_4N_5O_3$: 447,10, найдено: 448,1 ($M+H$)⁺.

Пример 115

4-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-фенил-1H-имидазол

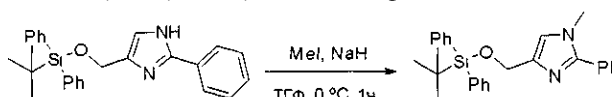


К суспензии 2-фенил-1H-имидазол-4-метанола (2,9 г, 16,65 ммоль) и имидазола (1,7 г, 24,97 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (60 мл) добавляли по каплям $tBuPh_2SiCl$ (5,5 г, 19,9 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и органический слой промывали 10%-ным раствором $NaHCO_3$, водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая 4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-фенил-1H-имидазол (5,7 г, выход 83%), который использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,77-7,69 (м, 6H), 7,46-7,37 (м, 9H), 6,95 (м, 1H), 4,81 (с, 2H), 1,09 (с, 9H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{26}H_{28}N_2OSi$: 412,20, найдено: 413,3 ($M+H$)⁺.

4-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-2-фенил-1H-имидазол

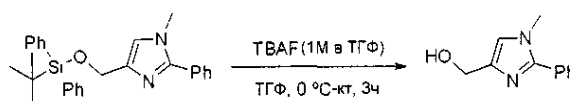


Данное соединение синтезировали из 4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-фенил-1H-имидазола, как описано на стадии 2 примера 1 (1,25 г, выход 21%), в виде вязкой жидкости желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,82-7,75 (м, 3H), 7,69-7,67 (м, 4H), 7,61-7,60 (м, 2H), 7,46-7,41 (м, 6H), 6,95 (с, 1H), 5,14 (д, $J=1,3$ Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,13 (с, 9H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{27}H_{30}N_2OSi$: 426,21, найдено: 427,3 ($M+1$)⁺.

(1-Метил-2-фенил-1H-имидазол-4-ил)метанол

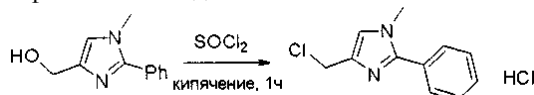


Раствор 4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-2-фенил-1H-имидазола (1,25 г, 2,93 ммоль) в сухом ТГФ (25 мл) охлаждали до 0 °C и добавляли по каплям фторид тетрабутиламмония (5,9 мл, 5,86 ммоль, 1 М в ТГФ). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором соли и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 2-4% MeOH в CH_2Cl_2), получая (1-метил-2-фенил-1H-имидазол-4-ил)метанол (0,26 г, выход 47%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,68-7,66 (м, 2H), 7,50-7,41 (м, 3H), 7,11 (с, 1H), 4,92 (ушир.с, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,71 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{11}H_{12}N_2O$: 188,09, найдено: 188,9 ($M+H$)⁺.

4-(Хлорметил)-1-метил-2-фенил-1H-имидазол

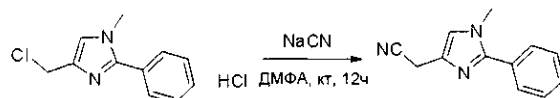


Данное соединение синтезировали из (1-метил-2-фенил-1H-имидазол-4-ил)метанола, как описано

на стадии 3 примера 93 (0,28 г, сырое), в форме гидрохлоридной соли, в виде твердого вещества коричневого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,90 (с, 1H), 7,82-7,80 (м, 2H), 7,70-7,66 (м, 3H), 4,93 (с, 2H), 3,84 (с, 3H).

2-(1-Метил-2-фенил-1H-имидазол-4-ил)ацетонитрил

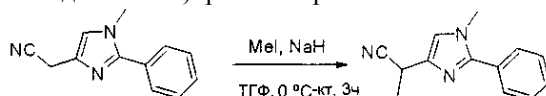


Данное соединение синтезировали из 4-(хлорметил)-1-метил-2-фенил-1H-имидазола, как описано на стадии 1 примера 77 (120 мг, выход 44%), в виде жидкости коричневого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,61-7,58 (м, 2H), 7,49-7,43 (м, 3H), 7,02 (с, 1H), 3,75 (д, $J=0,9$ Гц, 2H), 3,73 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3$: 197,10, найдено: 197,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(1-Метил-2-фенил-1H-имидазол-4-ил)пропаннитрил

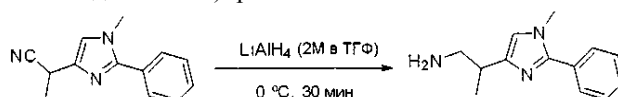


Данное соединение синтезировали из 2-(1-метил-2-фенил-1H-имидазол-4-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 2 примера 1 (60 мг, выход 47%), в виде масла светло-желтого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,62-7,59 (м, 2H), 7,47-7,45 (м, 3H), 7,01 (с, 1H), 4,01-3,94 (кв, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 1,71-1,69 (д, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3$: 211,11, найдено: 212,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

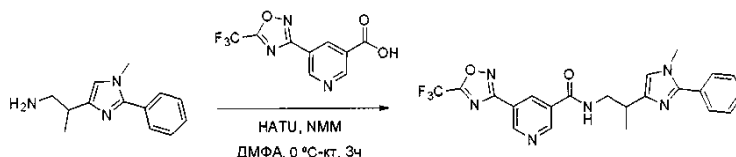
2-(1-Метил-2-фенил-1H-имидазол-4-ил)пропан-1-амин



Данное соединение синтезировали из 2-(1-метил-2-фенил-1H-имидазол-4-ил)пропаннитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (60 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3$: 215,14, найдено: 216,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-(1-Метил-2-фенил-1H-имидазол-4-ил)пропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



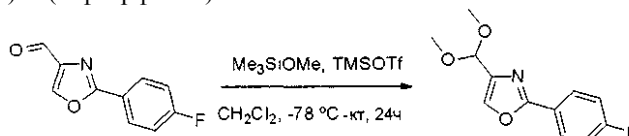
Данное соединение синтезировали из 2-(1-метил-2-фенил-1H-имидазол-4-ил)пропан-1-амина и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (10 мг, выход 16%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,40 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,31 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,16-9,15 (м, 1H), 8,87-8,86 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,62-7,59 (м, 2H), 7,42-7,40 (м, 3H), 6,81 (с, 1H), 4,02-3,96 (ддд, $J=12,9, 6,2, 4,3$ Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,42-3,35 (ддд, $J=12,9, 9,4, 3,2$ Гц, 1H), 3,15-3,10 (м, 1H), 1,40-1,38 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$: 456,15, найдено: 457,3 ($\text{M}+1$) $^+$.

Пример 117

4-(Диметоксиметил)-2-(4-фторфенил)оксазол



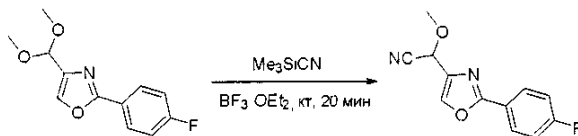
К раствору 2-(4-фторфенил)оксазол-4-карбальдегида (500 мг, 2,62 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли метокситриметилсилан (545 мг, 5,23 ммоль) и триметилсилил трифторметансульфонат (30 мг, 0,13 ммоль) при -78°C . Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 ч, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и сырой продукт экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали 10%-ным раствором NaHCO_3 , водой и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, получая 4-(диметоксиметил)-2-(4-фторфенил)оксазол (400 мг, сырой), который использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,08-8,05 (м, 2H), 7,71 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,16-7,12 (м, 2H), 5,50 (д, $J=0,9$

Гц, 1H), 3,41 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{12}H_{12}FNO_3$: 237,08, найдено: 259,9 ($M+Na$)⁺.

2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метоксиацетонитрил

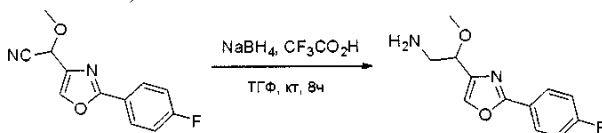


К раствору 4-(диметоксиметил)-2-(4-фторфенил)оксазола (400 мг, 1,69 ммоль) добавляли триметилсилилцианид (4,13 г, 41,76 ммоль) при комнатной температуре, затем диэтилэфират трифторида бора (37 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали H_2O и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 8-10% EtOAc в петролейном эфире), получая 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метоксиацетонитрил (100 мг, выход 16%) в виде жидкости светло-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08-8,06 (м, 2H), 7,90 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,19-7,15 (м, 2H), 5,29 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 3,62 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{12}H_9FN_2O_2$: 232,21, найдено: 232,9 ($M+H$)⁺.

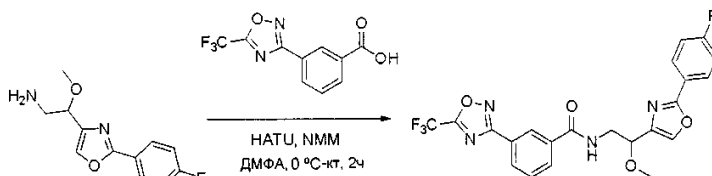
2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метоксиэтанамин



Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метоксиацетонитрила, как описано на стадии 6 примера 94 (100 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{12}H_{13}FN_2O_2$: 236,10, найдено: 236,9 ($M+H$)⁺.

N-(2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метоксиэтил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



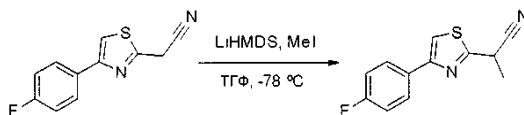
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метоксиэтанамин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (44 мг, выход 22%), в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,56-8,55 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,29-8,26 (дт, $J=7,9$, 1,3 Гц, 1H), 8,11-8,06 (м, 3H), 7,73 (с, 1H), 7,67-7,63 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,22-7,19 (м, 1H), 7,17-7,13 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,54-4,51 (дд, $J=5,9$, 5,1 Гц, 1H), 4,12-4,06 (ддд, $J=13,9$, 6,5, 4,9 Гц, 1H), 3,87-3,81 (ддд, $J=13,9$, 6,1, 4,8 Гц, 1H), 3,45 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{22}H_{16}F_4N_4O_4$: 476,11, найдено: 475,6 (M)⁺.

Пример 118

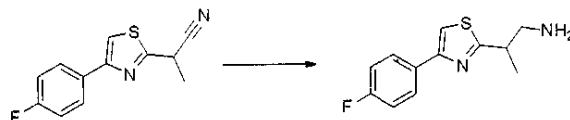
2-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)пропаннитрил



К перемешиваемому раствору 2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)ацетонитрила (500 мг, 2,29 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C добавляли LiHMDS (1 М в ТГФ; 2,06 мл, 2,06 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Затем добавляли по каплям йодметан (0,12 мл, 2,06 ммоль) в ТГФ (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl , водой, насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом натрия. Органический слой концентрировали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали при помощи автоматической системы для колоночной хроматографии Teledyne ISCO (0-30% EtOAc/гексан), получая 2-(2-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)пропаннитрил (180 мг, выход 34%).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{12}H_9FN_2S$: 232,05, найдено: 233,1 ($M+H$)⁺.

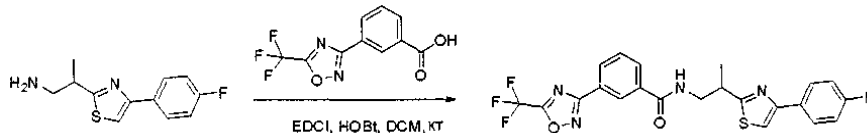
2-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)пропан-1-амин



К перемешиваемому раствору 2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)пропаннитрила (140 мг, 0,6 ммоль) в ТГФ (3 мл) при комнатной температуре добавляли боран (1 М в ТГФ; 3,01 мл, 3,01 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем нагревали при 40°C в течение 1 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили MeOH (~5 экв., ~0,2 мл) и оставляли нагреваться до комнатной температуры, при которой добавляли 2 N раствор HCl до pH ~2. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 65°C в течение 15 мин и затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество дважды растирали с простым эфиром и еще два раза с дихлорметаном. Оставшееся твердое вещество растворяли в воде (~50 мл) и подщелачивали до pH ~11 гранулами NaOH. Затем водную смесь экстрагировали простым эфиром и сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)пропан-1-амин (75 мг, выход 52%), который использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_{12}H_{13}FN_2S$: 236,08, найдено: 237,1 (M+H)⁺.

N-(2-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



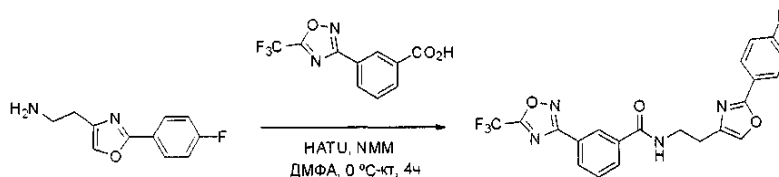
2-(4-(4-Фторфенил)тиазол-2-ил)пропан-1-амин (50 мг, 0,21 ммоль), 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойную кислоту (54,62 мг, 0,21 ммоль), гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (EDC) (81,12 мг, 0,42 ммоль) и 1-гидроксibenзотриазол (HOBT) (45,74 мг, 0,39 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) при комнатной температуре. После этого вводили диизопропилэтиламин (DIEA) (0,147 мл 0,85 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл) и промывали водой (1×20 мл) и насыщенным раствором соли (1×20 мл). Затем органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали при помощи автоматической системы для колоночной хроматографии Teledyne ISCO (0-30% EtOAc/гексаны), получая N-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид (36 мг, выход 36%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,50 (1H, c), 8,23 (1H, д, J=8 Гц), 8,03 (1H, 1H, д, J=8 Гц), 7,85-7,81 (3H, м), 7,58 (1H, т), 7,35 (1H, c), 7,03 (2H, м), 4,05 (1H, м), 3,65 (1H, м), 1,54 (3H, д, J=8 Гц).

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_{22}H_{16}F_4N_4O_2S$: 476,09, найдено: 477,1 (M+H)⁺.

Пример 120

N-(2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



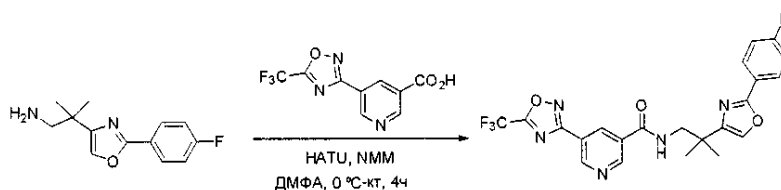
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)этанамин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (45 мг, выход 27%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,20 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,00-7,97 (м, 3H), 7,74-7,70 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,37-7,32 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,61-3,56 (м, 2H), 2,84-2,80 (т, J=7,0 Гц, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_{21}H_{14}F_4N_4O_3$: 446,10, найдено: 447,2 (M+H)⁺.

Пример 121

N-(2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



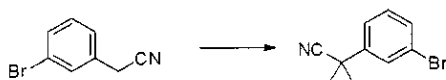
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропан-1-амин и 5-(5-(трифторметил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (19 мг, выход 13%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,38 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 9,17 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,84 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,09-8,05 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,25-7,20 (м, 2H), 3,68 (с, 2H), 1,42 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$: 457,13, найдено: 476,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 122

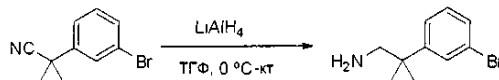
2-(3-Бромфенил)-2-метилпропаннитрил



Данное соединение синтезировали из 2-(3-бромфенил)ацетонитрила, как описано на стадии 2 примера 1, используя йодметан (1,1 г, использовано сырым), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrN}$: 223,00, найдено: 224,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

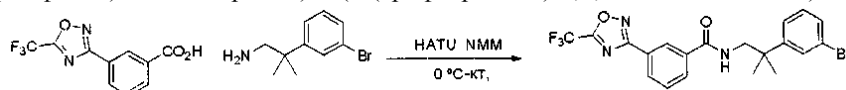
2-(3-Бромфенил)-2-метилпропан-1-амин



Данное соединение синтезировали из 2-(3-бромфенил)-2-метилпропаннитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (1,3 г, использовано сырым), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrN}$: 227,03, найдено: 228,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

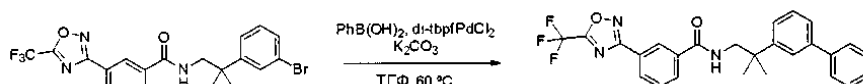
N-(2-(3-Бромфенил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали из 2-(3-бромфенил)-2-метилпропан-1-амин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (90 мг, выход 83%).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_2$: 467,05, найдено: 468,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



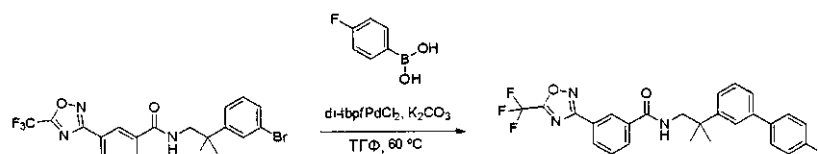
Раствор N-(2-(3-бромфенил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида (30 мг, 0,064 ммоль) и фенилбороновой кислоты (39 мг, 0,32 ммоль) в ТГФ (1,2 мл) дегазировали азотом. Добавляли дихлор[1,1'-бис-(дитретбутилфосфин)ферроцен]палладий(II) (5 мг, 0,006 ммоль) и 1 М карбонат калия (1,2 мл). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 60 °C. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и сушили над безводным сульфатом натрия. Сырое вещество получали преп. ТСХ с использованием 30% ЭА/гексан, получая N-(2-([1,1'-дифенил]-3-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид (6 мг, выход 18%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (с, 1H), 8,18 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,64-7,30 (м, 10H), 5,88 (с, 1H), 3,73 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,48 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: 465,17, найдено: 466,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 123

N-(2-(4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали из N-(2-(3-бромфенил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида и 4-фторбороновой кислоты, как описано на стадии 4 примера 122 (8

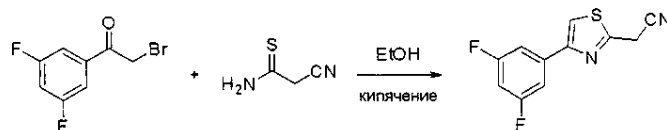
мг, выход 2 5%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,27 (с, 1H) 8,18 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,60-7,38 (м, 8H) 7,11 (м, 1H), 5,71 (с, 1H), 3,73 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,47 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$: 483,16, найдено: 484,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 124

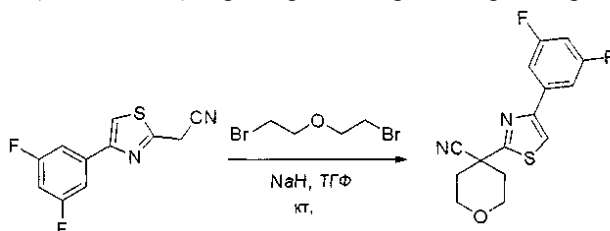
2-(4-(3,5-Дифторфенил)тиазол-2-ил)ацетонитрил



Данное соединение синтезировали из 2-бром-1-(3,5-дифторфенил)этанона, как описано на стадии 1 примера 1 (3 г, выход 94%).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{11}H_6F_2N_2S$: 236,02, найдено: 237,1 ($M+H$)⁺.

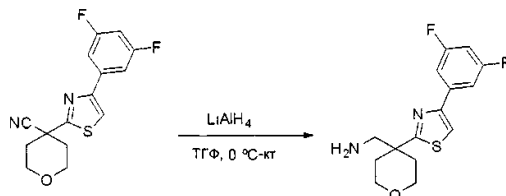
4-(4-(3,5-Дифторфенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрил



Данное соединение синтезировали из 2-(4-(3,5-дифторфенил)тиазол-2-ил)ацетонитрила с использованием 2-бромэтилового эфира, как описано на стадии 2 примера 1 (1,0 г, выход 59%).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{15}H_{12}F_2N_2OS$: 306,06, найдено: 307,1 ($M+H$)⁺.

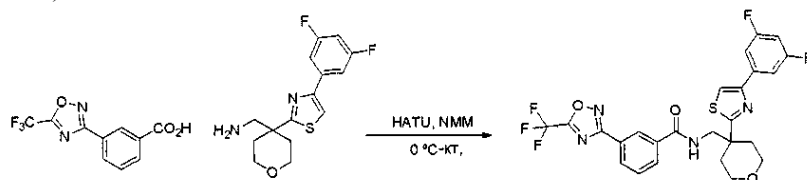
4-(4-(3,5-Дифторфенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамин



Данное соединение синтезировали из 4-(4-(3,5-дифторфенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (1 г, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{15}H_{16}F_2N_2OS$: 310,10, найдено: 311,1 ($M+H$)⁺.

N-(4-(4-(3,5-Дифторфенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



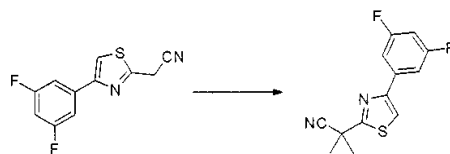
Данное соединение синтезировали из 4-(4-(3,5-дифторфенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (20 мг, выход 10%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,45 (с, 1H), 8,24 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,64-7,54 (м, 2H), 7,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,73 (м, 2H), 3,95 (м, 2H), 3,85 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,70 (м, 2H), 2,28 (м, 2H), 2,05 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{25}H_{19}F_5N_4O_3S$: 550,11, найдено: 551,1 ($M+H$)⁺.

Пример 125

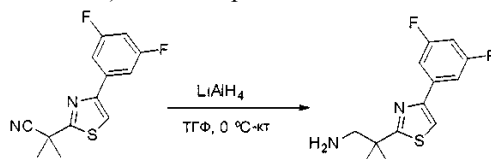
2-(4-(3,5-Дифторфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропаннитрил



Данное соединение синтезировали из 2-(4-(3,5-дифторфенил)тиазол-2-ил)ацетонитрила с использованием йодметана, как описано на стадии 2 примера 1 (1,0 г, выход 60%).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{13}H_{10}F_2N_2S$: 264,05, найдено: 265,1 ($M+H$)⁺.

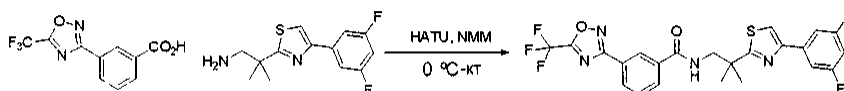
2-(4-(3,5-Дифторфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропан-1-амин



Данное соединение синтезировали из 2-(4-(3,5-дифторфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропаннитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (1 г, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{13}H_{14}F_2N_2S$: 268,08, найдено: 269,1 ($M+H$)⁺.

N-(2-(4-(3,5-Дифторфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



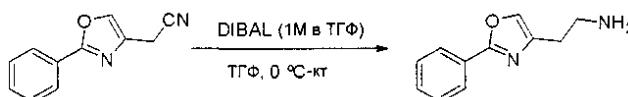
Данное соединение синтезировали из 2-(4-(3,5-дифторфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропан-1-амин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (85 мг, выход 24%).

¹H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,54 (с, 1H), 8,25 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,04 (м, 1H), 7,62 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,35 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,72 (м, 1H), 3,79 (д, $J=2,8$ Гц, 2H), 1,55 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{23}H_{17}F_5N_4O_2S$: 508,10, найдено: 509,1 ($M+H$)⁺.

Пример 126

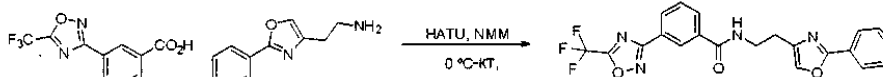
2-(2-Фенилоксазол-4-ил)этанамин



Данное соединение синтезировали из 2-(2-фенилоксазол-4-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 4 примера 64 (400 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{11}H_{12}N_2O$: 188,09, найдено: 189,1 ($M+H$)⁺.

N-(2-(2-Фенилоксазол-4-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



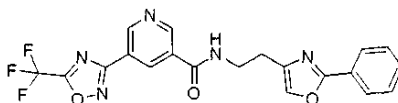
Данное соединение синтезировали из 2-(2-фенилоксазол-4-ил)этанамин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (40 мг, выход 25%).

¹H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,59 (с, 1H), 8,26 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,05 (м, 2H), 7,62-7,56 (м, 3H), 7,43 (м, 2H), 3,84 (м, 2H), 2,93 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{21}H_{15}F_3O_3$: 428,11, найдено: 429,1 ($M+H$)⁺.

Пример 127

N-(2-(2-Фенилоксазол-4-ил)этил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



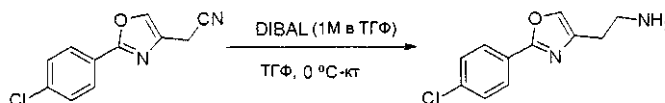
Данное соединение синтезировали из 2-(2-фенилоксазол-4-ил)этанамин и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (42 мг, выход 32%).

¹H ЯМР ($CDCl_3$) δ 9,46 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 9,32 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,87 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,06-7,96 (м, 3H), 7,57-7,44 (м, 3H), 3,85 (м, 2H), 2,93 (т, $J=6,3$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{20}H_{14}F_3N_5O_3$: 429,10, найдено: 430,1 ($M+H$)⁺.

Пример 128

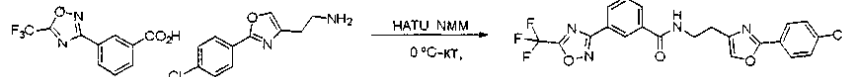
2-(2-(4-Хлорфенил)оксазол-4-ил)этанамин



Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-хлорфенил)оксазол-4-ил)ацетонитрила, как описано на стадии 4 примера 64 (466 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{11}H_{11}ClN_2O$: 222,06, найдено: 223,1 ($M+H$)⁺.

N-(2-(2-(4-Хлорфенил)оксазол-4-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



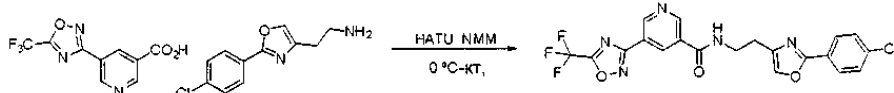
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-хлорфенил)оксазол-4-ил)этанамин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (4 мг, выход 2%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,55 (с, 1H), 8,25 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,68-7,54 (м, 2H), 7,41 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,86 (м, 2H), 3,94 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_3$: 462,07, найдено: 463,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 129

N-(2-(2-(4-Хлорфенил)оксазол-4-ил)этил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



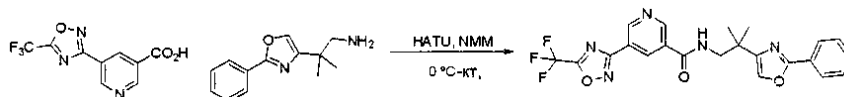
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-хлорфенил)оксазол-4-ил)этанамин и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (14 мг, выход 10%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,45 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 7,97 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,43 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 3,85 (д, $J=5,1$ Гц, 2H), 2,93 (т, $J=5,4$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_3$: 463,07, найдено: 464,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 130

N-(2-Метил-2-(2-фенилоксазол-4-ил)пропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



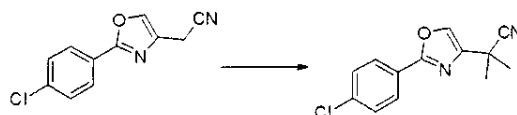
Данное соединение синтезировали из 2-метил-2-(2-фенилоксазол-4-ил)пропан-1-амин и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (19 мг, выход 13%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,45 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,03 (с, 2H), 7,51-7,40 (м, 4H), 3,62 (ушир.с, 2H), 1,42 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$: 457,14, найдено: 458,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 131

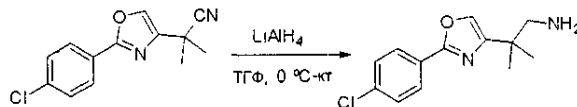
2-(2-(4-Хлорфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропаннитрил



Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-хлорфенил)оксазол-4-ил)ацетонитрила с использованием йодметана, как описано на стадии 2 примера 1 (100 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$: 246,06, найдено: 247,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

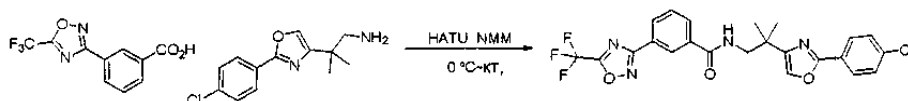
2-(2-(4-Хлорфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропан-1-амин



Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-хлорфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропаннитрила, как описано на стадии 3 примера 1 (100 мг, сырое), и использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$: 250,09, найдено: 251,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-(2-(4-Хлорфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-хлорфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропан-1-амин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (8 мг, выход 14%).

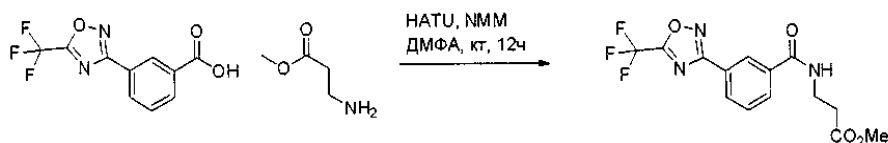
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,59 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=6,6$

Гц, 2H), 7,64 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,38 (д, J=4,9 Гц, 1H), 2,03 (с, 2H), 1,40 (с, 6H).

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_{23}H_{18}ClF_3N_4O_3$: 490,10, найдено: 491,1 (M+H)⁺.

Пример 132

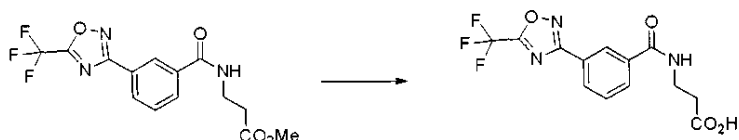
Метил 3-(3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамидо)пропаноат



Данное соединение синтезировали из метил 3-аминопропаноата и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (120 мг, выход 75%).

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_{14}H_{12}F_3N_3O_4$: 343,08, найдено: 344,1 (M+H)⁺.

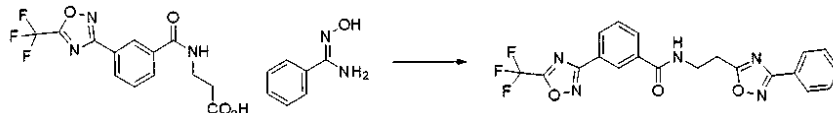
3-(3-(5-(Трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамидо)пропановая кислота



К раствору метил 3-(3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамидо)пропаноата в смеси ТГФ/МеОН/вода (4:1:1, 15 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (0,2 мл, 5 М). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и подкисляли 2 М НСl. Реакционную смесь несколько раз экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия и использовали в сыром виде.

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_{13}H_{10}F_3N_3O_4$: 329,06, найдено: 330,1 (M+H)⁺.

N-(2-(3-Фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



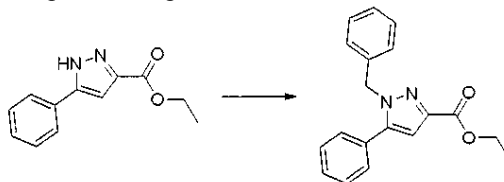
К раствору 3-(3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамидо)пропановой кислоты (115 мг, 0,35 ммоль) и N'-гидроксibenзимидамида (47 мг, 0,35 ммоль) в дихлорметане (3,5 мл) с несколькими каплями ДМФА добавляли HOBT (47 мг, 0,35 ммоль), EDCI (67 мг, 0,35 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,7 мл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и затем добавляли толуол и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и органический слой промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над сульфатом натрия. Продукт очищали с обращенной фазой с использованием смеси вода/ацетонитрил, получая N-(2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид (10 мг, выход 7%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,60 (с, 1H), 8,22 (м, 1H), 8,10 (м, 3H), 7,60 (м, 1H), 7,55-7,45 (м, 3H), 4,05 (м, 2H), 3,26 (м, 2H).

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_{20}H_{14}F_3N_5O_3$: 429,10, найдено: 430,1 (M+H)⁺.

Пример 133

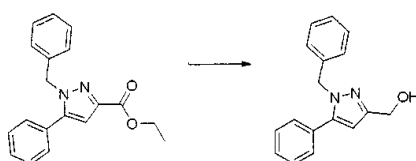
Этил 1-бензил-5-фенил-1H-пиразол-3-карбоксилат



К этил 5-фенил-1H-пиразол-3-карбоксилату (880 мг, 4,1 ммоль) и карбонату калия (562 мг, 4,01 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли бензилбромид (696 мг, 4,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали несколько часов и затем разбавляли водой. Смесь несколько раз промывали этилацетатом и объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на ISCO с использованием градиента 0-100% этилацетат/гексан, получая этил 1-бензил-5-фенил-1H-пиразол-3-карбоксилат (1,3 г, количественно).

МС (ESI) m/z: вычислено для $C_{19}H_{18}N_2O_2$: 306,14, найдено: 307,1 (M+H)⁺.

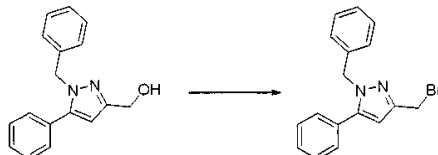
(1-Бензил-5-фенил-1H-пиразол-3-ил)метанол



К раствору этил 1-бензил-5-фенил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (560 мг, 1,8 ммоль) в ТГФ (18 мл) добавляли при 0°C ЛАН (1,8 мл, 3,7 ммоль, 2 М в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. К реакционной смеси медленно добавляли минимальное количество воды, затем 1 мл 5 М гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, добавляли сульфат натрия и удаляли твердое вещество фильтрованием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая сырой (1-бензил-5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)метанол, который использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{17}H_{16}N_2O$: 264,13, найдено: 265,1 ($M+H$)⁺.

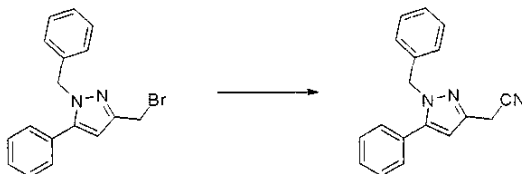
1-Бензил-3-(бромметил)-5-фенил-1Н-пиразол



К (1-бензил-5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)метанолу (1,0 г, 3,8 ммоль) в дихлорметане (38 мл) добавляли при 0°C четырехбромистый углерод (2,5 г, 7,6 ммоль) и затем трифенилфосфин (2,0 г, 7,6 ммоль). По завершении реакции, мониторинг которой проводили методом ЖХМС, реакционную смесь фильтровали через силикагель, промывая метиленхлоридом, и затем очищали на ISCO с использованием градиента 0-30% этилацетат/гексаны, получая 1-бензил-3-(бромметил)-5-фенил-1Н-пиразол (0,5 г, выход 43%).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{17}H_{15}BrN_2$: 326,04, найдено: 327,0 ($M+H$)⁺.

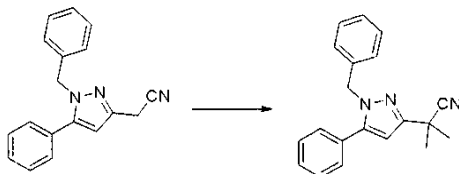
2-(1-Бензил-5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)ацетонитрил



1-Бензил-3-(бромметил)-5-фенил-1Н-пиразол (200 мг, 0,6 ммоль) и цианид натрия (30 мг, 0,6 ммоль) перемешивали в ДМФА (6 мл). Через несколько часов к реакционной смеси дополнительно добавляли цианид натрия (60 мг, 1,2 ммоль). К реакционной смеси добавляли 25%-ный раствор гидроксида аммония в воде и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(1-бензил-5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)ацетонитрил (130 мг, выход 80%).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{18}H_{15}N_3$: 273,13, найдено: 274,1 ($M+H$)⁺.

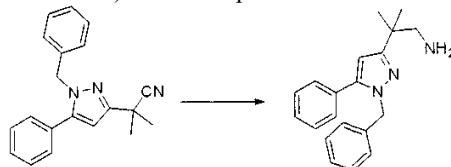
2-(1-Бензил-5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпропаннитрил



Данное соединение синтезировали из 2-(1-бензил-5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)ацетонитрила с использованием йодметана, как описано на стадии 2 примера 1 (500 мг, выход 91%).

МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{20}H_{19}N_3$: 301,16, найдено: 302,2 ($M+H$)⁺.

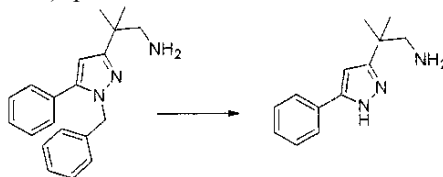
2-(1-Бензил-5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпропан-1-амин



2-(1-Бензил-5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпропаннитрил (50 мг, 0,16 ммоль) растворяли в ТГФ (1,6 мл). Добавляли боран-тетрагидрофуран (0,8 мл, 1 М раствор) и нагревали реакционную смесь при 60°C в течение 3 ч. Добавляли минимальное количество воды для гашения реакции. Добавляли этилацетат, затем сульфат натрия и твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(1-бензил-5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпропан-1-амин (50 мг, сырое), который использовали без дополнительной очистки.

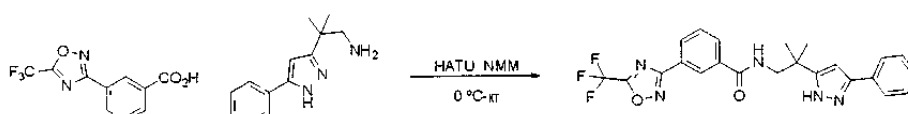
МС (ESI) m/z : вычислено для $C_{20}H_{23}N_3$: 305,19, найдено: 306,2 ($M+H$)⁺.

2-Метил-2-(5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)пропан-1-амин



2-(1-Бензил-5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпропан-1-амин (50 мг, 0,2 ммоль) перемешивали в атмосфере водорода в смеси метанол/концентрированная серная кислота (5:1, 5 мл) с 5% палладия на угле (350 мг). Через несколько часов дополнительно добавляли палладий на угле (350 мг). Реакцию останавливали через 3 дня, при этом оставалось исходное вещество. Раствор дегазировали и фильтровали через целит. Метанол удаляли в вакууме и добавляли 1 М раствор карбоната калия до щелочной реакции реакционной смеси. Суспензию многократно экстрагировали 30%-ной смесью изопропанол/хлороформ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-метил-2-(5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)пропан-1-амин, который использовали без дополнительной очистки.

N-(2-Метил-2-(3-фенил-1Н-пиразол-5-ил)пропил-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



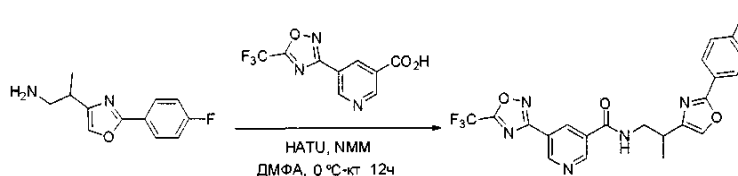
Данное соединение синтезировали из 2-метил-2-(5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)пропан-1-амин и 3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (10 мг, выход 11%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,52 (с, 1H) 8,20 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,64-7,52 (м, 3H), 7,46-7,32 (м, 3H), 6,47 (с, 1H), 3,70 (д, $J=4,5$ Гц, 2H), 1,44 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$: 455,16, найдено: 456,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 134

N-(2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)пропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



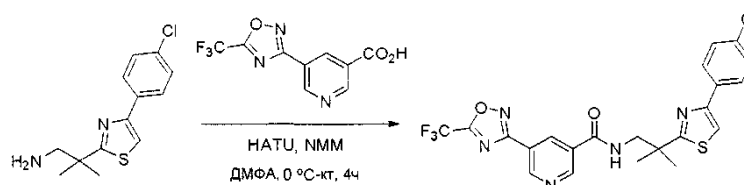
Данное соединение синтезировали из 2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)пропан-1-амин и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (75 мг, выход 28%), в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,47-9,46 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,33 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,88-8,87 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,11-8,04 (м, 3H), 7,54 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,18-7,14 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,02-3,96 (ддд, $J=13,2, 6,5, 4,1$ Гц, 1H), 3,53-3,46 (ддд, $J=13,1, 9,0, 4,3$ Гц, 1H), 3,20-3,11 (м, 1H), 1,42-1,40 (д, $J=7,0$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$: 461,11, найдено: 462,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 135

N-(2-(4-(4-Хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



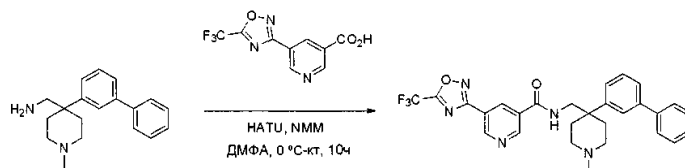
Данное соединение синтезировали из 2-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропан-1-амин и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (18 мг, выход 6%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,46 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,23 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,80 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,21 (м, 1H), 7,81-7,78 (м, 2H), 7,43 (м, 1H), 7,38-7,35 (м, 2H), 3,85 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 1,56 (с, 6H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 507,07, найдено: 508,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 136

N-((4-([1,1'-Бифенил]-3-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид



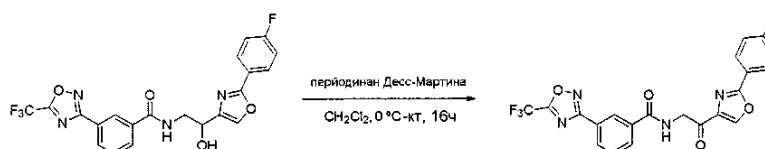
Данное соединение синтезировали из (4-([1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метанамина и 5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновой кислоты, как описано на стадии 6 примера 8 (60 мг, выход 30%), в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,32 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,01 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,68-8,67 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,57-7,55 (м, 2H), 7,50-7,47 (м, 3H), 7,40-7,36 (т, $J=1,4$ Гц, 2H), 7,31-7,28 (м, 1H), 3,62 (м, 2H), 2,79-2,76 (м, 2H), 2,44-2,31 (м, 4H), 2,24 (м, 3H), 2,11-2,05 (м, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$: 521,20, найдено: 522,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 138

N-(2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-2-оксоэтил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид

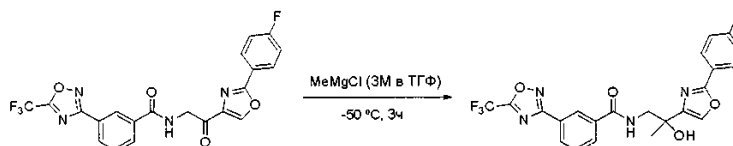


Данное соединение синтезировали из N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-гидроксиэтил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида, как описано на стадии 2 примера 47 (150 мг, выход 43%), в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,62 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,32-8,29 (дт, $J=7,8$, 1,2 Гц, 1H), 8,15-8,11 (м, 3H), 7,70-7,65 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,25-7,19 (т, $J=8,7$ Гц, 3H), 5,02-5,00 (д, $J=4,6$ Гц, 2H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4$: 460,08, найдено: 459,4 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

N-(2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-2-гидроксипропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



N-(2-(2-(4-Фторфенил)оксазол-4-ил)-2-оксоэтил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид (150 мг, 0,33 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (10 мл) и реакционную смесь охлаждали до -50°C . После этого добавляли метилмагнийхлорид (0,32 мл, 0,98 ммоль, 3 М в ТГФ) и реакционную смесь перемешивали при -50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали водой и насыщенным раствором соли и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш, элюент 25-30% EtOAc в петролейном эфире) с последующей препаративной ТСХ (элюент 30% EtOAc в петролейном эфире), получая N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-гидроксипропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид (15 мг, выход 10%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,49 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,28-8,25 (дт, $J=7,9$, 1,3 Гц, 1H), 8,05-8,01 (м, 3H), 7,70 (с, 1H), 7,64-7,61 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,16-7,11 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,05-7,02 (м, 1H), 3,96-3,85 (м, 2H), 3,81 (с, 1H), 1,65 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4$: 476,11, найдено: 475,5 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Фармацевтические композиции

Пример А

Таблетки получали с использованием стандартных способов и составляли следующим образом:

Ингредиент	Количество на таблетку
Соединение примера I	5 мг
Микrokристаллическая целлюлоза	100 мг
Лактоза	100 мг
Натрий крахмал гликолят	30 мг
Стеарат магния	2 мг
Всего	237 мг

Пример В

Капсулы получали с использованием стандартных способов и составляли следующим образом:

Ингредиент	Количество на таблетку
Соединение примера 3	15 мг
Сухой крахмал	178 мг
Стеарат магния	2 мг
Всего	195 мг

Анализ ингибирования гистондеацетилазы 9 (HDAC9)

Новые ингибиторы гистондеацетилазы 9 (HDAC9) охарактеризовывали в биохимическом функциональном анализе *in vitro*. В данном анализе измеряли повышенный сигнал флуоресценции вследствие деацетилирования, под действием HDAC9, флуорогенного субстрата. Коммерчески доступный субстрат является HDAC-специфическим IIa класса и содержит ацетилированный остаток лизина и высвобождает сигнал флуоресценции при отщеплении трипсина после деацетилирования.

Более точно, тестируемые соединения, разбавленные до различных концентраций в 100% ДМСО, сначала диспенсировали в 384-луночных микротитровочных планшетах. После этого в каждую лунку (5 мкл/лунка) добавляли рекомбинантную изоформу 4 HDAC9 (приобретенную у BPS BioScience) в полном аналитическом буфере (50 mM Tris-HCl, pH 8,0, 137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 0,05% BSA & 0,005% Tween 20), используя Multidrop Combi (Thermo Scientific), после чего добавляли 5 мкл/лунку субстрата (приобретенного у BPS BioScience, 4,5 мкМ конечная). Через 45 мин инкубирования при комнатной температуре добавляли 10 мкл 2× раствора проявителя (буфер анализа с 40 мкМ трипсина и 20 мкМ трихостатина А). Затем планшеты инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре перед считыванием в режиме интенсивности флуоресценции при 450 нм на планшет-ридере Envision (Perkin Elmer). Процентное ингибирование активности HDAC9 под действием соединений в каждой из тестовых лунок рассчитывали путем нормализации относительно сигнала флуоресценции в контрольных лунках, содержащих только ДМСО. Значения pIC₅₀ тестируемых соединений рассчитывали из нелинейной кривой, построенной по экспериментальным точкам, с использованием способа анализа данных ActivityBase5 (IDBS), от серийных разбавлений с 11 точками 3×, начиная от 100 мкМ конечной концентрации соединения.

В случае экспериментов по отклику на дозу нормализованные данные согласовывали при помощи ABASE/XC50 с использованием уравнения $y=a+(b-a)/(1+(10^x/10^c)^d)$, в котором *a* представляет собой минимум % активности, *b* представляет собой максимум % активности, *c* представляет собой pIC₅₀, *d* представляет собой наклон кривой Хилла.

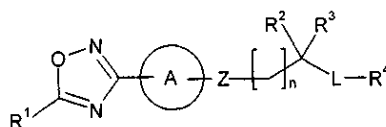
Значения pIC₅₀ усредняют для определения среднего значения минимум для 2 экспериментов. Определенные при помощи упомянутого выше способа соединения примеров 1-138 проявляют pIC₅₀ выше 4,8. Например, соединения примеров 21, 32, 78, 110 и 131 ингибируют HDAC9 в упомянутом выше способе со средним pIC₅₀>6.

Ссылки

- US 20060269559, US Patent No. 7,521,044, WO2007084775
- "Deacetylase inhibition promotes the generation and function of regulatory T cells," R. Tao, E. F. de Zoeten, E. O' zkanak, C. Chen, L. Wang, P. M. Porrett, B. Li, L. A. Turka, E. N. Olson, M. I. Greene, A. D. Wells, W. W. Hancock, *Nature Medicine*, 13 (11), 2007.
- "Expression of HDAC9 by T Regulatory Cells Prevents Colitis in Mice," E. F. de Zoeten, L. Wang, H. Sai, W. H. Dillmann, W. W. Hancock, *Gastroenterology*, 2009 Oct 28.
- "Immunomodulatory effects of deacetylase inhibitors. therapeutic targeting of FOXP3+ regulatory T cells," L. Wang, E. F. de Zoeten, M. I. Greene and W. W. Hancock, *Nature Review Drug Discovery*, 8(12):969-81, 2009 and references therein.
- "HDAC7 targeting enhances FOXP3+ Treg function and induces long-term allograft survival," L. Wang, et al., *Am. J. Transplant* 9, S621 (2009).
- "Selective class II HDAC inhibitors impair myogenesis by modulating the stability and activity of HDAC-MEF2 complexes," A. Nebbioso, F. Manzo, M. Miceli, M. Conte, L. Manente, A. Baldi, A. De Luca, D. Rotili, S. Valente, A. Mai, A. Usiello, H. Gronemeyer, L. Altucci, *EMBO reports* 10 (7) , 776-782, 2009. and references therein.
- "Myocyte Enhancer Factor 2 and Class II Histone Deacetylases Control a Gender-Specific Pathway of Cardioprotection Mediated by the Estrogen Receptor," E. van Rooij, J. Fielitz, L. B. Sutherland, V. L. Thijssen, H. J. Crijns, M. J. Dimaio, J. Shelton, L. J. De Windt, J. A. Hill, E.N. Olson, *Circulation Research*, Jan 2010.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I-a)



(I-a),

где R^1 представляет собой галоген(C_1 - C_2)алкил, где указанный галоген(C_1 - C_2)алкил содержит по меньшей мере 2 атома фтора;

A представляет собой необязательно замещенный (C_3 - C_6)циклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил, где указанный циклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из (C_1 - C_4)алкила, галогена, циано и (C_1 - C_4)алкокси;

Z представляет собой $-C(=O)NR^X$ -, $-NR^X C(=O)-$, $-SO_2NR^X$ -, $-NR^X SO_2$ -, $-NHCH(CF_3)-$, $-CH(CF_3)NH$ -, $-(C_1-C_4)$ алкил-, $-NR^X$ - или $-(C_1-C_3)$ алкил- NR^X -, где R^X представляет собой водород или необязательно замещенный (C_2 - C_6)алкил, где указанный (C_2 - C_6)алкил необязательно замещен цианогруппой;

n равно 0-3;

когда n равно 0, оба R^2 и R^3 представляют собой H,

когда n равно 1-3, R^2 и R^3 независимо выбирают из H и (C_1 - C_4)алкила, или R^2 представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкил- $NR^A R^B$, гидроксил или (C_1 - C_3)алкокси, и R^3 представляет собой H или (C_1 - C_4)алкил, где R^A и R^B независимо выбирают из (C_1 - C_4)алкила;

или R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом, с которым они связаны, образуют необязательно замещенную 4-, 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную или гетероциклоалкильную группу, где указанная гетероциклоалкильная группа содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и указанная циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из (C_1 - C_4)алкила; и

L представляет собой 5-6-членный гетероарил или фенил, который замещен R^4 и необязательно дополнительно замещен, где, когда L дополнительно замещен, L замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C_1 - C_4)алкила;

R^4 представляет собой H, галоген, $((C_1-C_4)$ алкил) $((C_1-C_4)$ алкил)N(C_1-C_4)алкокси, необязательно замещенный (C_3 - C_6)циклоалкил, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, где указанный циклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, галоген(C_1 - C_4)алкила и (C_1 - C_4)алкокси;

или $L-R^4$, взятые вместе, образуют тетрагидроизохинолильную группу,

где любой указанный 5-6-членный гетероарил представляет собой 5-членную гетероарильную группу, содержащую один кольцевой гетероатом азота, кислорода или серы, и необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных кольцевых атомов азота или 6-членную гетероарильную группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов азота;

при условии, что соединение не представляет собой

N-(фенилметил)-4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-амин;

или его соль.

2. Соединение или соль по п.1, где R^1 представляет собой CHF_2 или CF_3 .

3. Соединение или соль по п.1, где R^1 представляет собой CF_3 .

4. Соединение или соль по любому из пп.1-3, где A представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную 1-2 группами, независимо выбранными из (C_1 - C_4)алкила, галогена, циано и (C_1 - C_4)алкокси.

5. Соединение или соль по любому из пп.1-3, где A представляет собой незамещенную фенильную группу или фенильную группу, замещенную этилом, фтором, циано или метоксигруппой.

6. Соединение или соль по любому из пп.1-3,

где A представляет собой циклопропильную, цикlopентильную или циклогексильную группу; или

A представляет собой оксазол, пиразол или тиенил, необязательно замещенный метильной группой; или

A представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1 группой, выбранной из метила и этила.

7. Соединение или соль по любому из пп.1-6, где Z представляет собой $-C(=O)NH$ - или CH_2NH -.

8. Соединение или соль по любому из пп.1-7, где n равно 0 или 1.

9. Соединение или соль по любому из пп.1-8, где оба R^2 и R^3 представляют собой H или оба R^2 и R^3 представляют собой метил или n равно 1, R^2 представляет собой гидроксил и R^3 представляет собой H или метил.

10. Соединение или соль по любому из пп.1-8, где R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом, с которым они связаны, образуют необязательно замещенную 4-, 5- или 6-членную циклоалкильную или гетероцикло-

алкильную группу, где указанная гетероциклоалкильная группа содержит 1 гетероатом, выбранный из N и O, и указанная необязательно замещенная циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа необязательно замещена (C₁-C₄)алкильным заместителем.

11. Соединение или соль по любому из пп.1-8, где R² и R³, взятые вместе с атомом, с которым они связаны, образуют тетрагидропиранильную, 2,2-диметилтетрагидропиранильную, цикlopентильную или 1-метилпиперидинильную группу.

12. Соединение или соль по любому из пп.1-11, где L представляет собой тиазолил, тиенил, триазолил, пиридил, фенил или оксазолил, который необязательно замещен метильной группой.

13. Соединение или соль по любому из пп.1-12, где R⁴ представляет собой H, трифторметил, диметиламиноэтокси-, диметиламинопропил- и необязательно замещенный пиридил, циклогексил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолил, тиенил или фенил, где пиридил, циклогексил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолил, тиенил или фенил необязательно замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из хлора, брома, фтора, трифторметила, метокси и циано.

14. Соединение или соль формулы (I-a) по п.1,

где A представляет собой незамещенную фенильную группу или фенильную группу, замещенную этилом, фтором, циано или метоксигруппой, или тиенильную, пиридинильную или циклопропильную группу;

Z представляет собой -C(=O)NH- или CH₂NH-;

n равно 0 или 1, и оба R² и R³ представляют собой H или оба R² и R³ представляют собой метил, или

n равно 1, и R² представляет собой гидроксил и R³ представляет собой H или метил, или

n равно 0 или 1, и R² и R³, взятые вместе с атомом, с которым они связаны, образуют тетрагидропиранильную, 2,2-диметилтетрагидропиранильную, цикlopентильную, 1-метилпиперидинильную группу;

L представляет собой тиазолил, тиенил, триазолил, пиридил, фенил или оксазолил, любой из которых необязательно замещен метильной группой;

R⁴ представляет собой H, метил, бром, трифторметил, диметиламиноэтокси-, фенил, 4-хлорфенил, 2-бромфенил, 4-фторфенил, 4-цианофенил, 3-трифторметилфенил, 4-метоксифенил, циклогексил, имидазолил, тиенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил или пиридин-4-ил; или

L-R⁴, взятые вместе, образуют тетрагидроизохинолильную группу.

15. Соединение или соль по п.1,

где R¹ представляет собой CHF₂ или CF₃;

A представляет собой незамещенную фенильную или пиридинильную группу;

Z представляет собой -C(=O)NH- или CH₂NH-;

n равно 1;

R² и R³ оба представляют собой метил, или

R² представляет собой гидроксил и R³ представляет собой метил, или

R² и R³ оба представляют собой водород, или

R² представляет собой метил и R³ представляет собой водород, или

R² представляет собой гидроксил и R³ представляет собой водород, или

R² представляет собой диметиламино и R³ представляет собой H, или

R² представляет собой N,N-диметиламиноэтил и R³ представляет собой H, или

R² и R³, взятые вместе с атомом, с которым они связаны, образуют тетрагидропиранильную, 2,2-диметилтетрагидропиранильную или 1-метилпиперидинильную группу;

L представляет собой тиазолил, тиенил, триазолил, пиридил, фенил или оксазолил, любой из которых необязательно замещен метильной группой;

R⁴ представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, циано, галоген(C₁-C₂)алкил или (C₁-C₂)алкокси.

16. Соединение, представляющее собой

N-(4-(2-(диметиламино)этокси)бензил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,

N-(2-(2-(диметиламино)этокси)бензил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,

N-(4-(1H-имидазол-1-ил)бензил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,

N-(2-цианоэтил)-N-(пиридин-3-илметил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,

3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-((4-(4-(трифторметил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензамид,

1-(4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-(3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензил)метанамин,

N-((4-(4-фенилтиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,

N-((4-(4-фенилтиофен-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,

N-((1-(4-фенилтиазол-2-ил)циклопентил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,

N-((4-(3-фенил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-

[illegible]

[illegible]

N-(2-метил-2-(5-фенилоксазол-2-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(2-фенилтиазол-5-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-метил-2-(2-фенилтиазол-5-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-((4-(2-(4-хлорфенил)тиазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-((4-(2-(4-хлорфенил)тиазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метил)-3-(5-(2,2,2-трифторацетил)тиофен-2-ил)бензамид,
 2-фтор-N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)-2-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)оксазол-4-карбоксамид,
 N-(2-(1-метил-2-фенил-1H-имидазол-5-ил)пропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-гидроксиэтил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 5-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)никотинамид,
 гидрохлорид N-(2-(диметиламино)-2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида,
 N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)-2-метокси-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-5-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(4-(диметиламино)-2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)бутил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(4-(диметиламино)-2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)бутил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-гидроксиэтил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-((4-(2-(4-хлорфенил)оксазол-4-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 2-(2-(4-хлорфенил)оксазол-4-ил)-2-метил-N-(3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензил)пропан-1-амин,
 N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-5-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-((4-([1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(2-(4-метоксифенил)оксазол-4-ил)этил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 2-хлор-N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(3-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-3-гидроксипропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(2-(4-цианофенил)оксазол-4-ил)этил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-(2-(2-(2-фторфенил)оксазол-4-ил)этил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-(2-(1-метил-2-фенил-1H-имидазол-4-ил)пропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метоксиэтил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-(2-([1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(4'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-((4-(4-(3,5-дифторфенил)тиазол-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(4-(3,5-дифторфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,

- N-(2-(2-фенилоксазол-4-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(2-фенилоксазол-4-ил)этил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-(2-(2-(4-хлорфенил)оксазол-4-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(2-(4-хлорфенил)оксазол-4-ил)этил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-(2-метил-2-(2-фенилоксазол-4-ил)пропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-(2-(2-(4-хлорфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-метил-2-(3-фенил-1Н-пиразол-5-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)пропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-(2-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-2-метилпропил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-((4-([1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метилпиперидин-4-ил)метил)-5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотинамид,
 N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-гидроксипропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид,
 или его фармацевтически приемлемая соль.
17. Соединение, представляющее собой N-(2-метил-2-(2-фенилоксазол-4-ил)пропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид, или его фармацевтически приемлемая соль.
18. Соединение, представляющее собой N-(2-(2-(4-фторфенил)оксазол-4-ил)-2-метилпропил)-3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид, или его фармацевтически приемлемая соль.
19. Фармацевтическая композиция для лечения опосредованных HDAC заболеваний или расстройств, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или соли по любому из пп. 1-18 и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

