

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **027569**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.08.31

(21) Номер заявки
201591567

(22) Дата подачи заявки
2014.03.24

(51) Int. Cl. *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

(31) 13161176.6

(32) 2013.03.26

(33) EP

(43) 2016.01.29

(86) PCT/EP2014/055797

(87) WO 2014/154612 2014.10.02

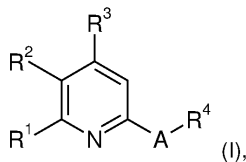
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Гавелль Оливье (FR), Гретер Уве (DE), Кимбара Ацуси (JP), Неттекофен Маттиас, Рёфер Штефан (DE), Роджерс-Эванс Марк (CH), Ромбах Дидье (FR), Шульц-Гаш Танья (CH)

(74) Представитель:
Хмара М.В., Рыбаков В.М., Липатова И.И., Новоселова С.В., Дощечкина В.В., Осипов К.В., Ильмер Е.Г., Пантелеев А.С. (RU)

(56) WO-A1-2009051705
US-A1-2012316147
WO-A2-03082191

(57) Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)

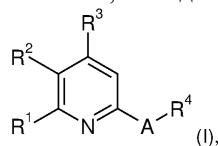


в котором А и R¹-R⁴ определены в описании и в формуле изобретения. Соединение формулы (I) можно применять в качестве лекарственного средства.

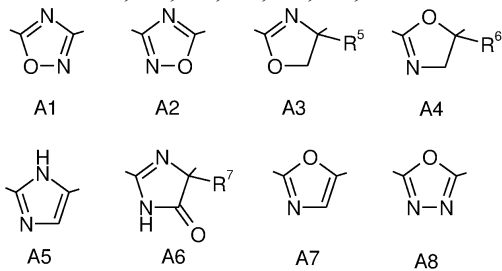
B1**027569****027569****B1**

Настоящее изобретение относится к органическим соединениям, полезным для терапии и/или профилактики у млекопитающих, в частности к соединениям, которые представляют собой избирательные агонисты каннабиноидного рецептора 2.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединению формулы (I)



в котором А представляет собой А1, А2, А3, А4, А5, А6, А7 или А8



R¹ представляет собой водород или галоген;

R² представляет собой галоген, C₃-C₆-циклоалкил, галогеназетидинил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептил, галогеноксетанил или C₁-C₄-алкилсульфонил;

R³ представляет собой -OR⁸, пирролидинил, галогенпирролидинил, гидроксипирролидинил, морфолинил, C₃-C₆-циклоалкилсульфонил, C₁-C₄-алкоксиазетидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептил или 2-окса-7-азаспиро[3.4]октил;

R⁴ представляет собой водород, C₁-C₄-алкил, гидроксипирролидинил, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкил, галоген-C₁-C₄-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, гидроксипирролидинил, C₁-C₄-алкил-C₃-C₆-циклоалкил, аминокарбонил-C₃-C₆-циклоалкил, фенил, фенил-C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкилоксетанил, азетидинил или аминоксетанил;

R⁵ представляет собой водород, C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-алкилоксиадиазолил;

или R⁴ и R⁵ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₆-циклоалкил;

R⁶ представляет собой C₁-C₄-алкил;

R⁷ представляет собой C₁-C₄-алкил;

R⁸ представляет собой галоген-C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкил, C₃-C₆-циклоалкил-C₁-C₄-алкил, галогенфенил, галогенфенил-C₁-C₄-алкил, оксетанил, оксетанил-C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкилоксетанил-C₁-C₄-алкил, тетрагидрофуранил, тетрагидрофуранил-C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкилсульфонилфенил, C₁-C₄-алкилпирролидинил, C₁-C₄-алкилпирролидинил-C₁-C₄-алкил, азетидинил, морфолинил-C₁-C₄-алкил, тетрагидропиранил, пирролидинил-C₁-C₄-алкил, пиперидинил, пиперидинил-C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкилпиперидинил-C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкилпиперидинил, ди-C₁-C₄-алкиламино-C₁-C₄-алкил, пиридинил-C₁-C₄-алкил, галогеноксетанил-C₁-C₄-алкил, ди-C₁-C₄-алкилоксазолил-C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкилоксазолил-C₁-C₄-алкил или галогенпиридинил-C₁-C₄-алкил;

или его фармацевтически приемлемым солям.

Соединение формулы (I) полезно, в частности, в лечении или профилактике, например, боли, атеросклероза, возрастной макулярной дистрофии, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вены сетчатки, ретинопатии недоношенных, офтальмологического ишемического синдрома, географической атрофии сетчатки, сахарного диабета, воспаления, воспалительного заболевания кишечника, ишемически-реперфузионного повреждения, острой печеночной недостаточности, фиброза печени, фиброза легких, фиброза почек, системного фиброза, острого отторжения аллотрансплантата, хронической нефропатии аллотрансплантата, диабетической нефропатии, гломерулонефропатии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, системного склероза, термического повреждения, ожога, гипертрофических рубцов, келоидов, лихорадки при гингивите, опухолей или цирроза печени, регуляции костной массы, амиотрофического бокового склероза, множественного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, инсульта, преходящего нарушения мозгового кровообращения или увеита.

Соединение формулы (I) полезно, в частности, в лечении или профилактике диабетической ретинопатии, окклюзии вены сетчатки или увеита.

Каннабиноидные рецепторы представляют собой класс рецепторов клеточной мембраны, принадлежащих к суперсемейству рецепторов, сопряженных с G-белком. В настоящее время известны два подтипа, обозначаемых как каннабиноидный рецептор 1 (CB1) и каннабиноидный рецептор 2 (CB2). Рецептор CB1 в основном экспрессируется в центральной нервной системе (например, в мозжечковой миндалине, гиппокампе) и, в меньшей степени, на периферии. Рецептор CB2, кодируемый геном CNR2, главным образом экспрессируется на периферии, на клетках иммунной системы, таких как макрофаги и Т-

клетки (Ashton, J.C. et al. *Curr Neuropharmacol* 2007, 5(2), 73-80; Miller, A.M. et al. *Br J. Pharmacol* 2008, 153(2), 299-308; Centonze, D., et al. *Curr Pharm Des* 2008, 14(23), 2370-42), и в желудочно-кишечном тракте (Wright, K.L. et al. *Br J. Pharmacol* 2008, 153(2), 263-70). Рецептор CB2 также широко распространен в головном мозге, где он обнаруживается преимущественно на микроглии, а не на нейронах (Cabral, G.A. et al. *Br J. Pharmacol* 2008, 153(2): 240-51).

Интерес к агонистам рецептора CB2 непрерывно возрастал в последние десять лет (на текущий момент поступает 30-40 патентных заявок в год), поскольку было показано, что несколько ранее открытых соединений оказывают положительные эффекты в преклинических моделях некоторых заболеваний человека, включая хроническую боль (Beltramo, M. *Mini Rev Med Chem* 2009, 9(1), 11-25), атеросклероз (Mach, F. et al. *J. Neuroendocrinol* 2008, 20 Suppl 1, 53-7), регуляцию костной массы (Bab, I. et al. *Br J. Pharmacol* 2008, 153(2), 182-8), нейровоспаление (Cabral, G.A. et al. *J. Leukoc Biol* 2005, 78(6), 1192-7), ишемически-реперфузионное повреждение (Pacher, P. et al. *Br J. Pharmacol* 2008, 153(2), 252-62), системный фиброз (Akhmetshina, A. et al. *Arthritis Rheum* 2009, 60(4), 1129-36; Garcia-Gonzalez, E. et al. *Rheumatology* (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6), фиброз печени (Julien, B. et al. *Gastroenterology* 2005, 128(3), 742-55; Munoz-Luque, J. et al. *J. Pharmacol Exp Ther* 2008, 324(2), 475-83).

Ишемически-реперфузионное (I/R, от англ. Ischemia/Reperfusion) повреждение является основной причиной повреждения ткани, которое происходит при таких состояниях, как инсульт, инфаркт миокарда, сердечно-легочное шунтирование и другие операции на сосудах, и пересадка органов, а также представляет собой основной механизм повреждения концевых органов, осложняющих течение циркуляторного шока различной этиологии. Все эти состояния характеризуются нарушением нормального кровоснабжения, что приводит к недостаточной оксигенации тканей. Повторная оксигенация, например реперфузия, является окончательной мерой для восстановления нормальной тканевой оксигенации. Однако отсутствие кислорода и питательных веществ из кровотока вызывает состояние, при котором восстановление кровотока приводит к дальнейшему повреждению ткани. Поражение, вызываемое реперфузионным повреждением, частично обусловлено воспалительным ответом поврежденных тканей. Белые кровяные клетки, доставленные вновь возвращающейся кровью, выделяют в ответ на повреждение ткани большое количество факторов воспаления, таких как интерлейкины, а также свободные радикалы. Восстановленный кровоток снова вызывает поступление кислорода внутрь клеток, что повреждает клеточные белки, ДНК и цитоплазматическую оболочку.

Дистанционное ишемическое preconditioning (RIPC, от англ. Remote Ischemic Preconditioning) представляет собой стратегию использования внутренних защитных способностей организма против повреждения, вызванного ишемией и реперфузией. Эта стратегия затрагивает необычное явление, при котором преходящая нелетальная ишемия и реперфузия одного органа или ткани придает устойчивость для последующего случая "летального" ишемически-реперфузионного повреждения в отдаленном органе или ткани. Действующий механизм, по которому преходящая ишемия и реперфузия органа или ткани обеспечивает защиту, в настоящее время неизвестен, хотя было выдвинуто несколько гипотез.

В соответствии с гуморальной гипотезой полагают, что некое эндогенное вещество (например, аденозин, брадикинин, опиоиды, кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP, от англ. Calcitonin Gene Related Peptide), эндоканнабиноиды, ангиотензин I или некоторые другие еще не известные гуморальные факторы), генерируемое в отдаленном органе или ткани, поступает в кровоток и активирует его соответствующий рецептор в ткани-мишени, и таким образом запускает различные внутриклеточные пути кардиопротекции, вовлеченные в ишемическое preconditioning.

Недавно полученные данные указывают на то, что эндоканнабиноиды и их рецепторы, в частности CB2, могут быть вовлечены в preconditioning и вносят свой вклад в предотвращение реперфузионного повреждения за счет понижающей регуляции воспалительного ответа (Pacher, P. et al. *Br J. Pharmacol* 2008, 153(2), 252-62). В частности, недавние исследования с применением в качестве инструмента агонистов CB2, продемонстрировали эффективность этой концепции для снижения ишемически-реперфузионного повреждения в сердце (Defer, N. et al. *FASEB J.* 2009, 23(7), 2120-30), головном мозге (Zhang, M. et al. *J. Cereb Blood Flow Metab* 2007, 27(7), 1387-96), печени (Batkai, S. et al. *FASEB J.* 2007, 21(8), 1788-800) и почках (Feizi, A. et al. *Exp Toxicol Pathol* 2008, 60(4-5), 405-10).

Более того, за последние несколько лет возрастающий объем литературы свидетельствует о том, что CB2 может также представлять интерес в субхронической и хронической ситуации. Показали, что специфическая активация CB1 и CB2 в животных моделях хронических заболеваний, обусловленных фиброзом (Garcia-Gonzalez, E. et al. *Rheumatology* (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6; Yang, Y.Y. et al. *Liver Int* 2009, 29(5), 678-85), связана с соответствующей экспрессией CB2 в миофибробластах - клетках, ответственных за прогрессирование фиброза.

Фактически было показано, что активация рецептора CB2 селективным агонистом CB2 оказывает антифибротический эффект в диффузном системном склерозе (Garcia-Gonzalez, E. et al. *Rheumatology* (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6), и оказалось, что рецептор CB2 является ключевой мишенью в экспериментальном дермальном фиброзе (Akhmetshina, A. et al. *Arthritis Rheum* 2009, 60(4), 1129-36), а также в патофизиологии печени, включая фиброгенез, связанный с хроническими заболеваниями печени (Lotersztajn, S. et al. *Gastroenterol Clin Biol* 2007, 31(3), 255-8; Mallat, A. et al. *Expert Opin Ther Targets* 2007,

11(3), 403-9; Lotersztajn, S. et al. Br J. Pharmacol 2008, 153(2), 286-9).

Соединения по настоящему изобретению связываются с рецептором CB2 и модулируют его активность, и обладают более низкой активностью в отношении рецептора CB1.

В настоящем описании термин "алкил", отдельно или в сочетании, обозначает алкильную группу с линейной или разветвленной цепью, включающую от 1 до 4 атомов углерода. Примерами C₁-C₄-алкильных групп с линейной или разветвленной цепью являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил. Частными примерами алкила являются метил, этил, изопропил, изобутил и трет-бутил, в частности метил, этил и трет-бутил.

Термин "циклоалкил", отдельно или в сочетании, обозначает циклоалкильное кольцо, включающее от 3 до 6 атомов углерода. Примерами циклоалкила являются циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил. В частности, примерами циклоалкила являются циклопропил, цикlopентил и циклогексил, в частности циклопропил и циклогексил.

Термин "алкокси", отдельно или в сочетании, обозначает группу формулы алкил-О-, в которой термин "алкил" имеет указанное ранее значение, например метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутоксигруппа. В частности, "алкокси" представляют собой метокси, этокси и буюксигруппу, и в частности метокси и буюксигруппу.

Термин "окси", отдельно или в сочетании, обозначает группу -О-.

Термин "галоген", отдельно или в сочетании, обозначает фтор, хлор, бром или йод, в частности фтор, хлор или бром, в частном случае фтор и хлор. Термин "галоген" в сочетании с другой группой обозначает замещение указанной группы по меньшей мере одним атомом галогена, в частности замещение одним - пятью атомами галогена, в частности одним-четырьмя атомами галогена, т.е. одним, двумя, тремя или четырьмя атомами галогена. В частности, "галоген" представляет собой фтор.

Термин "галогеналкил", отдельно или в сочетании, обозначает алкильную группу, замещенную по меньшей мере одним атомом галогена, в частности одним-пятью атомами галогена, в частности одним-тремя атомами галогена. В частности, "галогеналкил" представляет собой трифторэтил, трифторметил, трифторпропил и дифторэтил, в частном случае трифторэтил и дифторэтил.

В частности, "галогенфенил" представляет собой фторфенил. В частности, галогеназетидинил представляет собой дифторазетидинил, в частности 3,3-дифторазетидин-1-ил. В частности, галогенпирролидинил представляет собой дифторпирролидинил, в частном случае 3,3-дифторпирролидин-1-ил или тетрафторпирролидинил, в частности 3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил. В частности, галогеноксетанил представляет собой фтороксетанил. В частности, галогенпиридинил представляет собой фторпиридинил.

Термины "гидроксил" и "гидрокси", отдельно или в сочетании, обозначают группу -ОН.

Термин "карбонил", отдельно или в сочетании, обозначает группу -C(O)-.

Термин "амино", отдельно или в сочетании, обозначает первичную аминогруппу (-NH₂), вторичную аминогруппу (-NH-) или третичную аминогруппу (-N-).

Термин "сульфонил", отдельно или в сочетании, обозначает группу -S(O)₂-.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований или свободных кислот, которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Такие соли образуются при участии неорганических кислот, таких как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, в частности хлороводородная кислота, и органических кислот, таких как уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, N-ацетилцистеин. Кроме того, такие соли можно получить путем добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганического основания, включают, без ограничения, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, без ограничения, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины; циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, лизин, аргинин, N-этилпиперидин, пиперидин, полиаминовые смолы. Соединение формулы (I) может также присутствовать в форме цвиттер-ионов. Особо предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями соединений формулы (I) являются соли хлороводородной кислоты, бромоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты и метансульфоновой кислоты.

Термин "фармацевтически приемлемые эфиры" означает, что соединения общей формулы (I) можно дериватизировать по функциональным группам с получением производных, которые способны превращаться обратно в исходные соединения *in vivo*. Примеры таких соединений включают физиологически приемлемые и метаболически лабильные эфирные производные, например метоксиметиловые эфиры, метилтиометиловые эфиры и пивалоилоксиметиловые эфиры. Кроме того, любые физиологически приемлемые эквиваленты соединений общей формулы (I), аналогичные метаболически лабильным эфирам, которые способны давать исходные соединения общей формулы (I) *in vivo*, включены в объем на-

стоящего изобретения.

Если одно из исходных веществ или соединений формулы (I) содержат одну или более функциональных групп, которые нестабильны или реакционноспособны в условиях реакций на одной или более стадий синтеза, можно вводить подходящие защитные группы (например, описанные в следующем источнике: "Protective Groups in Organic Chemistry", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, 3rd Ed., 1999, Wiley, New York) до проведения рискованной стадии способами, хорошо известными в данной области техники. Такие защитные группы можно удалять на более поздних стадиях синтеза стандартными способами, описанными в литературе. Примерами защитных групп являются трет-бутоксикарбонил (Boc), 9-флюоренилметил карбамат (Fmoc), 2-триметилсилилэтил карбамат (Teoc), карбобензилокси- (Cbz) и п-метокси-бензилоксикарбонил (Moc).

Соединение формулы (I) может содержать несколько асимметрических центров и может существовать в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, смеси диастереомеров, диастереомерные рацематы или смеси диастереомерных рацематов.

Термин "асимметрический атом углерода" обозначает атом углерода с четырьмя различными заместителями. В соответствии с правилом Канна-Ингольда-Прелонга асимметрический атом углерода может иметь конфигурацию "R" или "S".

Настоящее изобретение относится, в частности, к:

- соединению формулы (I), в котором A представляет собой A1 или A2;
- соединению формулы (I), в котором R¹ представляет собой водород или хлор;
- соединению формулы (I), в котором R¹ представляет собой водород;
- соединению формулы (I), в котором R² представляет собой C₃-C₆-циклоалкил;
- соединению формулы (I), в котором R² представляет собой циклопропил;
- соединению формулы (I), в котором R³ представляет собой -OR⁸;
- соединению формулы (I), в котором R⁴ представляет собой C₁-C₄-алкил;
- соединению формулы (I), в котором R⁴ представляет собой бутил, в частности трет-бутил;
- соединению формулы (I), в котором R⁵ представляет собой водород, этил или метилоксадиазолил или R⁴ и R⁵ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклогексил;
- соединению формулы (I), в котором R⁶ представляет собой метил;
- соединению формулы (I), в котором R⁷ представляет собой метил или изопропил;
- соединению формулы (I), в котором R⁸ представляет собой галоген-C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкил, галогенфенил, C₁-C₄-алкилоксетанил-C₁-C₄-алкил, оксетанил-C₁-C₄-алкил, тетрагидрофуранил, тетрагидрофуранил-C₁-C₄-алкил, тетрагидропиранил или галогенпиридирил-C₁-C₄-алкил;
- соединению формулы (I), в котором R⁸ представляет собой трифторметил, этоксиэтил, метоксибутил, фторфенил, оксетанилметил, метилоксетанилметил, тетрагидрофуранил, тетрагидрофуранилметил, тетрагидропиранил, дифторэтил или фторпиридирилметил.

В частности, R⁴ представляет собой метил, этил, изопропил, трет-бутил, трифторметил, циклопропил, циклопентил, метилциклопропил, аминокарбонилциклопропил, гидроксиметил, гидроксипропил, гидроксидициклопропил, метоксиметил, фенил, фенилметил, метилоксетанил, азетидинил, метилоксетанил и аминоксетанил.

В определении R⁴ представляет собой, в частности, трет-бутил.

Кроме того, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), выбранному из следующих:

- 5-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол;
- 5-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-3-фенил-1,2,4-оксадиазол;
- 3-циклопропил-5-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
- 3-циклопентил-5-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
- 3-бензил-5-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
- 3-трет-бутил-5-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
- 3-циклопропил-5-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
- 5-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол;
- 5-циклопропил-3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
- 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

2-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-4,4-diethyl-5H-1,3-оксазол;

3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5-(метоксиметил)-1,2,4-оксадиазол;

3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5-этил-1,2,4-оксадиазол;

3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5-пропан-2-ил-1,2,4-оксадиазол;

3-циклопропил-5-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол;

3-трет-бутил-5-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

[3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метанол;

3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол;

(4S)-4-трет-бутил-2-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-4,5-дигидро-1,3-оксазол;

2-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-4-этил-4,5-дигидро-1,3-оксазол;

2-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-3-окса-1-азаспиро[4.5]дец-1-ен;

1-[3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропан-1-ол;

3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол;

1-[3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропан-1-карбоксамид;

2-[3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пропан-2-ол;

2-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-4,4-диэтил-5Н-1,3-оксазол;

3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол;

5-(азетидин-3-ил)-3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

2-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-4,4-диэтил-5Н-1,3-оксазол;

2-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-3-окса-1-азаспиро[4.5]дец-1-ен;

5-трет-бутил-3-[4-(циклопропилметокси)-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

3-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол;

1-[6-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил]-6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан;

3-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-5-пропан-2-ил-1,2,4-оксадиазол;

1-[3-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропан-1-ол;

3-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол;

3-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

3-трет-бутил-5-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

2-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-5,5-диметил-4Н-1,3-оксазол;

5-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-3-пропан-2-ил-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[4-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилпиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

3-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-5-пропан-2-ил-1,2,4-оксадиазол;

1-[3-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропан-1-ол;

3-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]оксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]оксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

3-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол;

3-трет-бутил-5-[5-циклопропил-4-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]оксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

3-трет-бутил-5-[5-циклопропил-4-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]оксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(4-фторфенил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксолан-2-илметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксетан-2-илметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-метилпирролидин-3-ил)оксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол

3-[3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]оксетан-3-амин;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(4-фторфенокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксолан-3-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксан-4-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

2-(5-трет-бутил-1Н-имидазол-2-ил)-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин;

5-трет-бутил-2-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,3-оксазол;

2-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-4-метил-4-пропан-2-ил-1Н-имидазол-5-он;

5-трет-бутил-3-[5-метилсульфонил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

2-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-4-этил-4-метил-1Н-имидазол-5-он;

2-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-4-метил-4-(2-метилпропил)-1Н-имидазол-5-он;

5-трет-бутил-3-[5-хлор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

3-[5-хлор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол;

5-циклопропил-3-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

1-[2-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]пирролидин-3-ол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(4-метилсульфонилфенокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

7-[2-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]-2-окса-7-азаспиро[3.4]октан;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

4-[2-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]морфолин;

5-трет-бутил-3-(5-циклопропил-4-пирролидин-1-илпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-(5-циклопропил-4-циклопропилсульфонилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

6-[2-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(2-этоксиэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-метоксибутан-2-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[2-[(2-метилпропан-2-ил)окси]этокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[1-[(2-метилпропан-2-ил)окси]пропан-2-илокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-метоксипропан-2-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксан-3-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(3-метоксибутокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксетан-3-илметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-циклопропил-3-[5-циклопропил-4-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]оксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-этилпирролидин-3-ил)оксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-пропан-2-илпирролидин-3-ил)окси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(2-пирролидин-1-илэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(2-пиперидин-1-илэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-пиперидин-1-илпропан-2-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(1-метилпиперидин-2-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

2-трет-бутил-5-[5-циклопропил-4-(оксан-4-илокси)пиридин-2-ил]-1,3,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-метилпиперидин-3-ил)окси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-этилпиперидин-3-ил)окси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

2-[2-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]окси-N,N-диэтилпропан-1-амин;

3-[[2-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]оксиметил]морфолин;

4-[2-[2-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]оксиэтил]морфолин;

5-трет-бутил-3-(5-циклопропил-4-пиперидин-3-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(3-фтороксетан-3-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(2,5-диметил-1,3-оксазол-4-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(3-метилсульфонилфенокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-(3-фтороксетан-3-ил)-4-(оксан-4-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-(3-фтороксетан-3-ил)-4-(4-фторфенокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

3-[2-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-4-метил-5Н-1,3-оксазол-4-ил]-5-метил-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-(6-хлор-5-циклопропил-4-(4-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;

2-трет-бутил-5-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[6-хлор-5-циклопропил-4-(оксан-4-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(2-фторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол; и

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(пиридин-2-илметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединению формулы (I), выбранному из следующих:

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;

3-трет-бутил-5-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксолан-2-илметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(4-фторфенокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксолан-3-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксан-4-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(2-этоксиэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(3-метоксибутоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол; и

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксетан-3-илметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол.

Кроме того, настоящее изобретение относится, в частности, к соединению формулы (I), выбранному из следующих:

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(5-фторпиридин-2-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(пиридин-3-илметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

2-трет-бутил-5-[5-циклопропил-4-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]оксипиридин-2-ил]-1,3,4-оксадиазол;

3-трет-бутил-5-(5-циклопропил-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;

3-трет-бутил-5-[5-циклопропил-4-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол; и

3-трет-бутил-5-(5-циклопропил-4-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол.

Кроме того, настоящее изобретение относится, в частности, к соединению формулы (I), выбранному из следующих:

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(5-фторпиридин-2-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

3-трет-бутил-5-(5-циклопропил-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол; и

3-трет-бутил-5-(5-циклопропил-4-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол.

Синтез соединения формулы (I) можно осуществить, например, по следующим схемам.

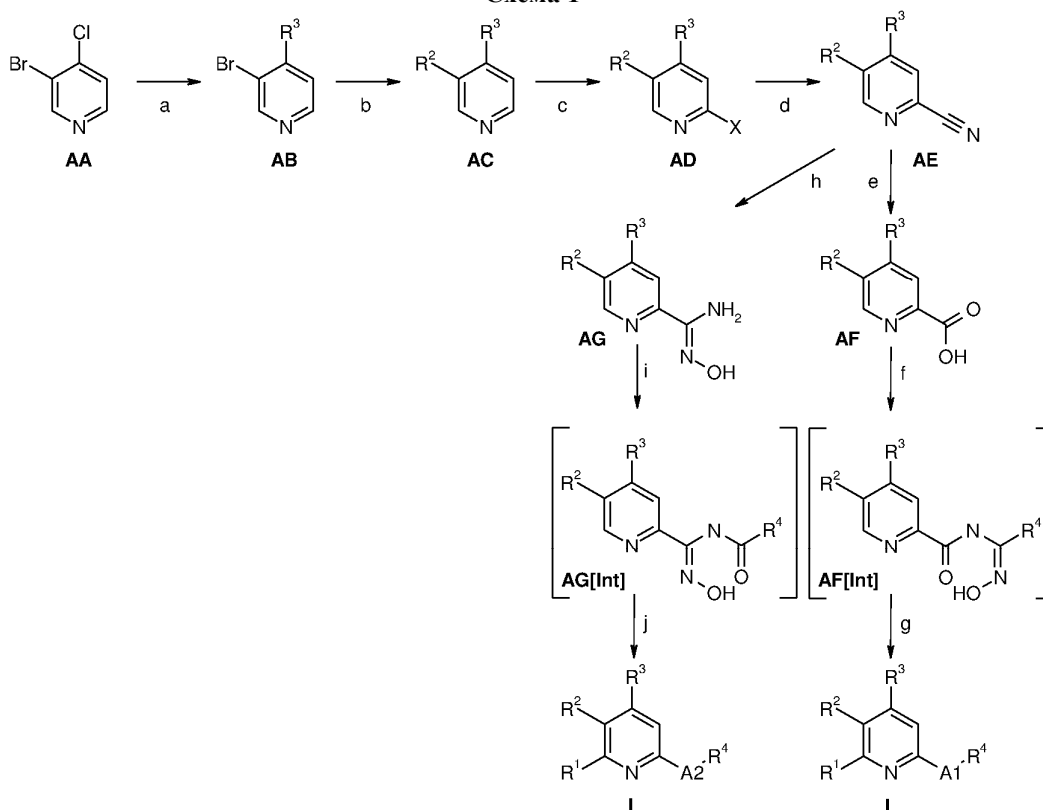
Если не указано иное, то радикалы R^2 - R^8 и А имеют в следующих ниже схемах раскрытое ранее значение. На схемах 1-15 R^1 представляет собой водород; на схеме 16 R^1 представляет собой галоген.

По способу, раскрытому на схеме 1, соединение АА можно использовать в качестве исходного вещества. Вещество АА либо имеется в продаже, либо описано в литературе, либо его может синтезировать специалист в данной области техники.

Соединение АВ можно получить АА реакцией с надлежащим образом замещенным спиртом, как раскрыто в формуле изобретения, в присутствии основания, например гидрида натрия, при наличии или в отсутствие инертного растворителя, например диметилформамида, при температуре в интервале от комнатной температуры до температуры дефлегмации растворителя (стадия а).

Превращение соединения АВ в соединение АС можно осуществить конденсацией надлежащим образом замещенного металлоциклоалкильного соединения (например трифторбората $[BF_3]K^+$, бороновой кислоты $B(OH)_2$ или пинаколинового эфира бороновой кислоты) (стадия b), например соли органотрифторбората калия, в присутствии палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия(II)/бутил-1-адамантилфосфин, и основания, такого как карбонат цезия, в инертном растворителе, таком как толуол, при температуре между 50°C и температурой кипения растворителя, или арилбороновой кислоты или сложного эфира арилбороновой кислоты в присутствии подходящего катализатора, в частности палладиевого катализатора, и в частном случае комплексы ацетат палладия(II)/трифенилфосфин или хлорид палладия(II)/dppf (1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен), и основания, такого как триэтиламин, натрия карбонат или калия фосфат, в инертном растворителе, таком как диметилформамид, толуол, тетрагидрофуран, ацетонитрил или диметоксиэтан.

Схема 1



Соединение AC можно селективно галогенировать по положению 2 с получением соединения AD, например обработкой N,N-диметилэтанолamina бутиллитием по соединению AC, с последующим добавлением источника брома, например 1,2-дибромтетрахлорэтана (стадия c).

Соединение AE можно получить из AD добавлением источника цианида, например цианида цинка или цианида меди, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis-(трифенилфосфин)палладий или трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) и dppf, в растворителе, таком как DMF или диоксан, и нагреванием с обратным холодильником до температуры кипения растворителя (стадия d).

Гидролиз соединения AE приводит к пиколиновой кислоте AF, и его можно проводить в кислотных или основных условиях, известных специалисту в данной области техники, например водным раствором хлороводородной кислоты, при 100°C (стадия e).

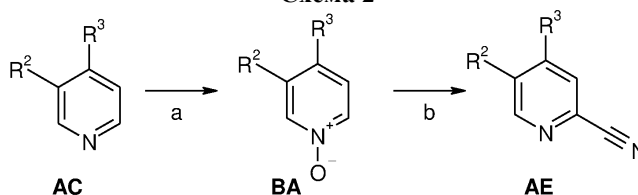
Соединения формулы I с группой A1 можно получить из соединений формулы AF способами амидной конденсации, известными специалисту в данной области техники, с надлежащим образом замещенным, доступным в продаже гидроксиамидом, с получением промежуточного соединения AF[Int] (стадия f), с последующим нагреванием для циклизации до оксадиазольного кольца в растворителе с высокой точкой кипения, таком как DMF (стадия g).

Соединение AE можно превращать в соединение AG обработкой гидроксиламином гидрохлоридом в присутствии основания, такого как триэтиламин (стадия h).

Циклизацию до соединения I с помощью соединения A2 можно осуществлять способами амидной конденсации, известными специалисту в данной области техники, с надлежащим образом замещенной, доступной в продаже карбоновой кислотой, с получением промежуточного соединения AG[Int] (стадия i), с последующим нагреванием для циклизации до оксадиазольного кольца в высококипящем растворителе, таком как DMF (стадия j).

Как вариант, способом по схеме 2 соединение BA можно получить из соединения AC окислением с помощью подходящего окислителя, в условиях, известных специалисту в данной области техники, например обработкой 3-хлор пербензойной кислотой в дихлорметане при комнатной температуре (стадия a).

Схема 2

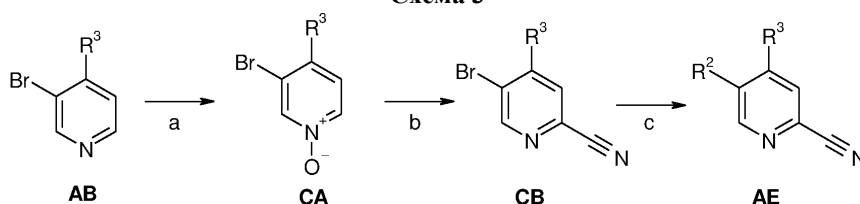


Соединение AE можно затем получить из соединения BA способом цианирования, известным специалисту в данной области техники, например обработкой триметилсиланкарбонитрилом с последующим добавлением диметилкарбаминового хлорида в растворителе, таком как DCM.

Соединение AE можно далее переводить в соединения I с группой A1 или A2, как описано на схеме 1, стадии e и f или g и h.

Как вариант, согласно схеме 3, в частности, если R² представляет собой заместитель, чувствительный к окислению, например группы, включающие азот, соединение CA можно получить из соединения AB окислением с помощью подходящего окислителя в условиях, известных специалисту в данной области техники (стадия a), например обработкой 3-хлорпербензойной кислотой в дихлорметане при комнатной температуре.

Схема 3



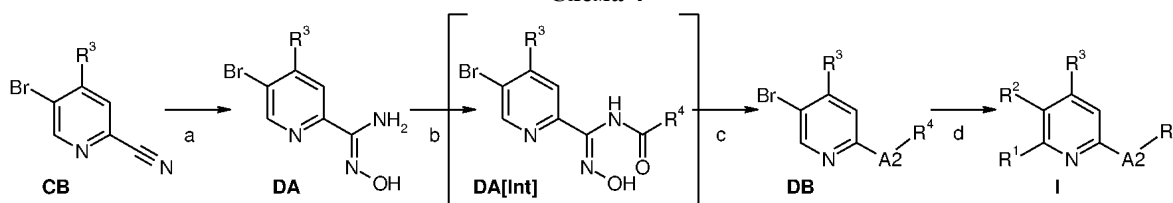
Соединение CB можно затем получить из соединения CA способом цианирования, известным специалисту в данной области техники, таким как обработка триметилсиланкарбонитрилом с последующим добавлением диметилкарбаминового хлорида в растворителе, таком как DCM (стадия b).

Соединение AE можно получить из соединения CB путем замещения амином или солью амина, такой как дифторазетидина гидрохлорида, в условиях реакции Бухвальда, известных специалисту в данной области техники (стадия c), например Cs₂CO₃, ацетат палладия и BINAP в растворителе, таком как толуол, при кипячении с обратным холодильником.

Соединение AE можно далее превращать в соединения I с группой A1 или A2, как описано на схеме 1, стадии e и f или g и h.

Как вариант, способом по схеме 4, соединение DA можно получить из соединения CB обработкой гидросиламином гидрохлоридом в присутствии основания, такого как триэтиламин, в растворителе, таком как DCM (стадия a).

Схема 4



Циклизацию соединения DA до соединения DB с гетероциклической группой типа A2 можно осуществлять способами амидной конденсации, известными специалисту в данной области техники, с надлежащим образом замещенной, доступной в продаже карбоновой кислотой, с получением промежуточного соединения DA[Int] (стадия b), с последующим нагреванием для циклизации до оксадиазольного кольца в высококипящем растворителе, таком как DMF (стадия c).

Соединение I можно получить из соединения DB путем замещения амином или солью амина, такой как дифторазетидин гидрохлорид, в условиях реакции Бухвальда, известных специалисту в данной области техники (стадия d), таких как Cs₂CO₃, ацетат палладия и BINAP, в растворителе, таком как толуол, при кипячении с обратным холодильником.

Соединение AE можно далее превращать в соединения I с гетероциклической группой типа A2 путем конденсации R², где R² представляет собой либо алкильную цепь, используя тот же способ, который описан на схеме 1, стадия b; либо R² представляет собой амин или соответствующую соль, в условиях реакции Бухвальда, как описано на схеме 3, стадия c.

По способу согласно схеме 5 соединение EA можно использовать в качестве исходного вещества. Соединение EA либо имеется в продаже, либо описано в литературе, либо его может синтезировать специалист в данной области техники.

Соединение EB можно получить из соединения EA (стадия a) конденсацией с алкильной цепью, та-

хлороводородной кислоты при 100°C (стадия h).

Соединения формулы EF можно получить из соединений формулы AF способами амидной конденсации, известными специалисту в данной области техники, с надлежащим образом замещенным гидразидом, имеющимся в продаже, в подходящем растворителе (стадия i).

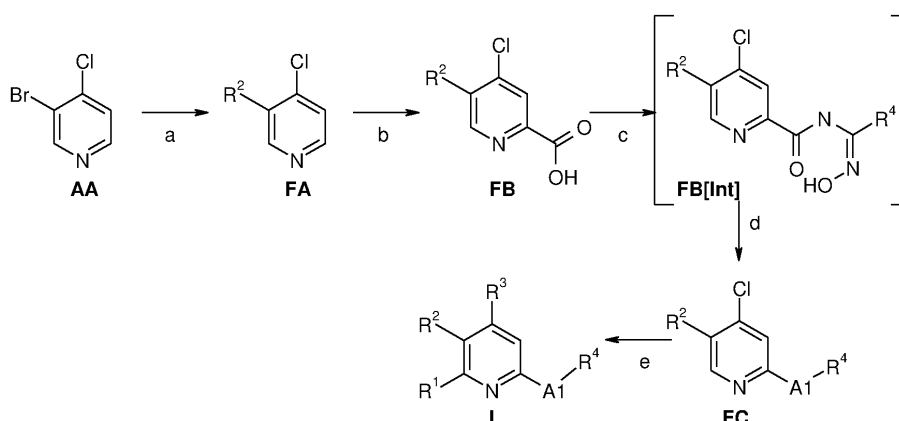
Циклизацию соединения EF до соединения I с гетероциклической группой типа A8 можно осуществлять способами дегидрирования (стадия j), известными специалисту в данной области техники, например обработкой соединения EF реакционной смесью трифторметансульфонового ангидрида и оксида трифенилфосфина в растворителе, таком как DCM.

Согласно способу по схеме 6 (стадия a), соединение FA можно получить из соединения AA конденсацией R², где R² представляет собой алкильную цепь, таким же способом, как описано на схеме 1, стадия b.

Соединение FA можно селективно карбонилировать по положению 2 с получением соединения FB способом, известным специалисту в данной области техники, например обработкой N,N-диметиолэтанолamina бутиллитием по соединению AC, с последующим добавлением источника диоксида углерода, например сухого льда (стадия b).

Соединение FC (с группой A1) можно получить из соединения FB способами амидной конденсации, известными специалисту в данной области техники, с надлежащим образом замещенным, имеющимся в продаже гидроксиамидом, с получением промежуточного соединения FB[Int] (стадия c), с последующим нагреванием для циклизации до оксадиазольного кольца в высококипящем растворителе, таком как DMF (стадия d).

Схема 6

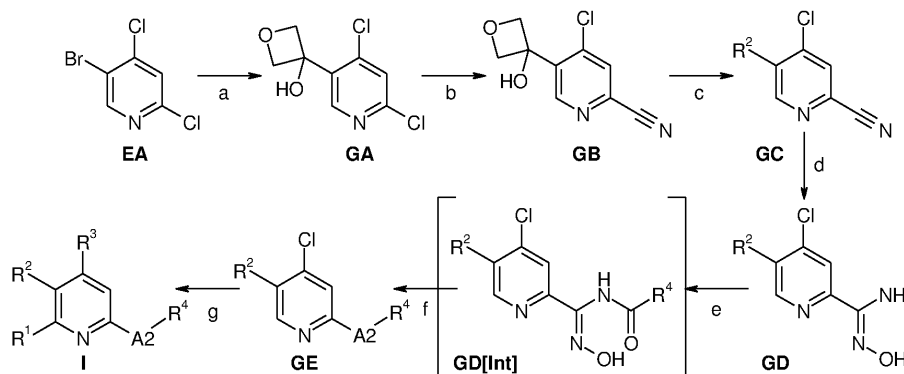


Соединение I (с A1) можно получить из соединения FC реакцией с надлежащим образом замещенным спиртом, как описано в формуле изобретения, в присутствии основания, например, гидрида натрия, при наличии или в отсутствие инертного растворителя, например диметилформамида, при температуре в интервале от комнатной до температуры дефлегмации растворителя (стадия e).

По способу по схеме 7 (стадия a) соединение GA можно получить из соединения EA конденсацией с оксетан-3-оном в условиях реакции Гриньяра, известных специалисту в данной области техники, например, комплекс изопропилмагнийхлорид/хлорид лития, в растворителе, таком как THF.

Соединение GB можно получить из соединения GA реакцией цианирования, например цианидом цинка или цианидом меди, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраис-(трифенилфосфин)палладий или трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) и dppf, в растворителе, таком как DMF или диоксан, и нагреванием с обратным холодильником до температуры кипения растворителя (стадия b).

Схема 7



Соединение GC можно получить из соединения GB путем превращения гидроксигруппы во фторид

с помощью фторирующих агентов, таких как DAST (стадия с).

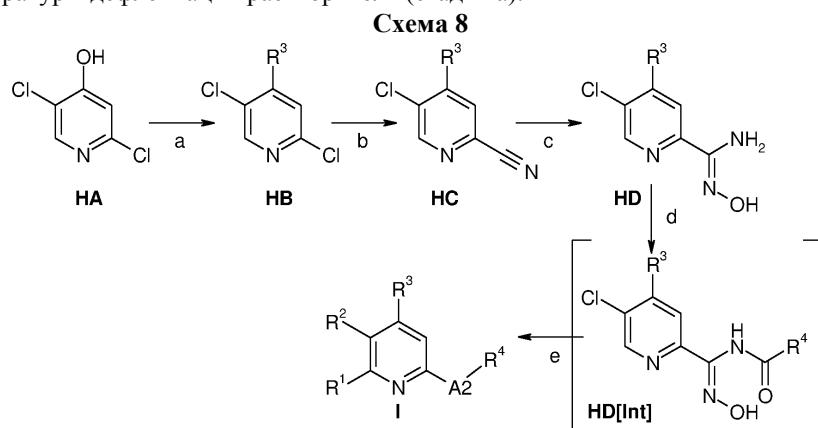
Соединение GC можно превращать в соединение GD обработкой гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии основания, такого как триэтиламин, в растворителе, таком как DCM (стадия d).

Циклизацию соединения GD до соединения GE гетероциклической группой типа A2 можно осуществлять способами амидной конденсации, известными специалисту в данной области техники, с надлежащим образом замещенной, имеющейся в продаже карбоновой кислотой, с получением промежуточного соединения GD[Int] (стадия e), с последующим нагреванием для циклизации в оксадиазольное кольцо в высококипящем растворителе, таком как DMF (стадия f).

Соединение I (с группой A2) можно получить из соединения GE (стадия g) реакцией с надлежащим образом замещенным спиртом, как описано в формуле изобретения, в присутствии основания, например, гидроксида натрия, при наличии или в отсутствие инертного растворителя, например диметилформамида, при температуре в интервале от комнатной до температуры дефлегмации растворителя.

По способу по схеме 8 соединение HA можно применять в качестве исходного вещества. Соединение HA либо имеется в продаже, либо описано в литературе, либо его может синтезировать специалист в данной области техники.

Соединение HB можно получить из соединения HA реакцией с надлежащим образом замещенной алкильной цепью, с уходящей группой, такой как галоген или трифлат, в присутствии основания, например, гидроксида натрия, в растворителе, таком как диметилформамид, при температуре в интервале от комнатной до температуры дефлегмации растворителя (стадия a).

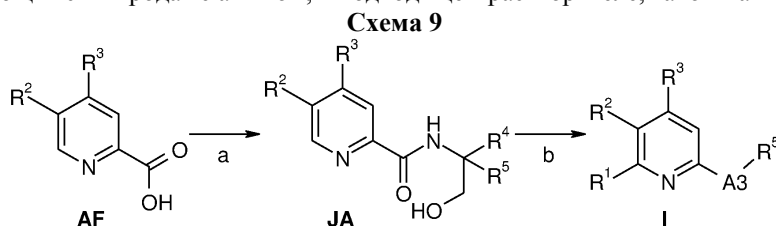


Соединение HC можно получить из соединения HB способами цианирования, известными специалисту в данной области техники, например, с помощью цианида цинка или цианида меди, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis-(трифенилфосфин)палладий или трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) и dppf, в растворителе, таком как DMF или диоксан, и нагреванием с обратным холодильником до температуры кипения растворителя (стадия b).

Соединение HC можно превращать в соединение HD обработкой гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии основания, такого как триэтиламин, в растворителе, таком как DCM (стадия c).

Циклизацию соединения HD до соединения I, с гетероциклической группой типа A2 и R² = хлор, можно осуществлять способами амидной конденсации, известными специалисту в данной области техники, с надлежащим образом замещенной, имеющейся в продаже карбоновой кислотой, с получением промежуточного соединения HD[Int] (стадия d), с последующим нагреванием для циклизации до оксадиазольного кольца в высококипящем растворителе, таком как DMF (стадия e).

По способу в соответствии со схемой 9 соединение JA можно получить из соединения AF способами амидной конденсации, известными специалисту в данной области техники, с надлежащим образом замещенным, имеющимся в продаже амином, в подходящем растворителе, таком как DCM (стадия a).

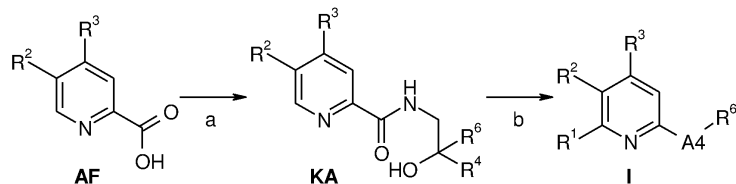


Циклизацию соединения JA до соединения I с гетероциклической группой типа A3 можно осуществлять способами дегидрирования (стадия b), известными специалисту в данной области техники, например, с помощью мягкого дегидратирующего реагента, такого как реактив Бёрджесса, в растворителе, таком как THF.

По способу в соответствии со схемой 10 (стадия a) соединение KA можно получить из соединения AF способами амидной конденсации, известными специалисту в данной области техники, с надлежащим

образом замещенным, имеющимся в продаже амином, в подходящем растворителе, таком как DCM (стадия а).

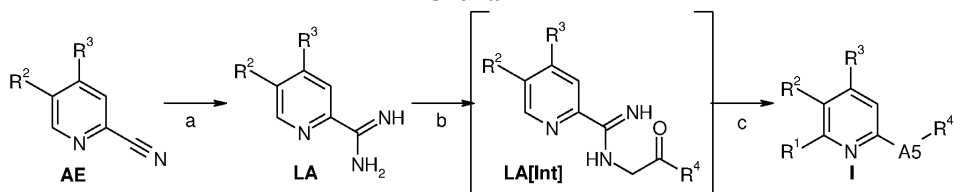
Схема 10



Превращение соединения КА в соединение I с гетероциклической группой типа А4 можно осуществлять способами конденсации, известными специалисту в данной области техники, такими как использование метансульфоновой кислоты, в растворителе, таком как DCM (стадия b).

По способу в соответствии со схемой 11 (стадия а) соединение LA можно получить из соединения AE способами образования амидина, известными специалисту в данной области техники, например, обработкой реакционной смесью триметилалюминия в хлориде аммония, в растворителе, таком как толуол.

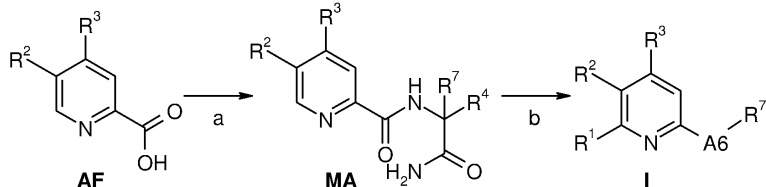
Схема 11



Превращение соединения LA в соединение I с гетероциклической группой типа А5 можно осуществлять способом конденсации с надлежащим образом замещенным альфа-галогенкетонном, известным специалисту в данной области техники, например, с применением основания, такого как DBU, в растворителе, таком как этанол, с получением промежуточного соединения LA[Int] (стадия b), и нагреванием для циклизации (стадия c).

По способу в соответствии со схемой 12 соединение MA можно получить из соединения AF (стадия а) способами амидной конденсации, известными специалисту в данной области техники, с надлежащим образом замещенным амином, в подходящем растворителе, таком как THF (стадия а).

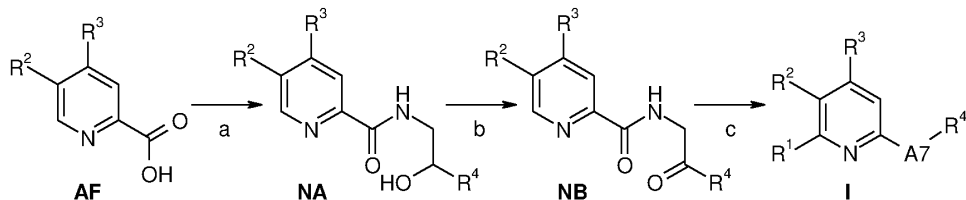
Схема 12



Превращение соединения MA в соединение I с гетероциклической группой типа А6 (стадия b) можно осуществлять циклизацией с помощью основания, такого как гидроксид калия, в растворителе, таком как THF, при температуре дефлегмации растворителя.

По способу в соответствии со схемой 13 (стадия а) соединение NA можно получить из соединения AF способами амидной конденсации, известными специалисту в данной области техники, с надлежащим образом замещенным альфа-аминоспиртом, в подходящем растворителе, таком как DCM (стадия а).

Схема 13

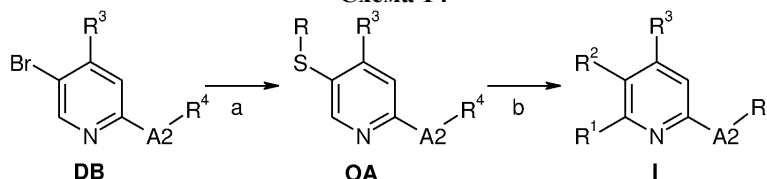


Соединение NB можно получить из соединения NA путем окисления подходящим окислителем, известным специалисту в данной области техники (стадия b), например, путем обработки периодинамом Десса-Мартина в растворителе, таком как DCM.

Превращение соединения NB в соединение I с гетероциклической группой типа А7 (стадия c) можно осуществлять способом циклизации, известным специалисту в данной области техники, например, обработкой гексахлорэтаном и трифенилфосфином в растворителе, таком как ацетонитрил.

По способу в соответствии со схемой 14 соединение OA можно получить из соединения DB замещением алкилтиолом, например, метантиолом, и нагреванием в подходящем растворителе, таком как DMF (стадия а).

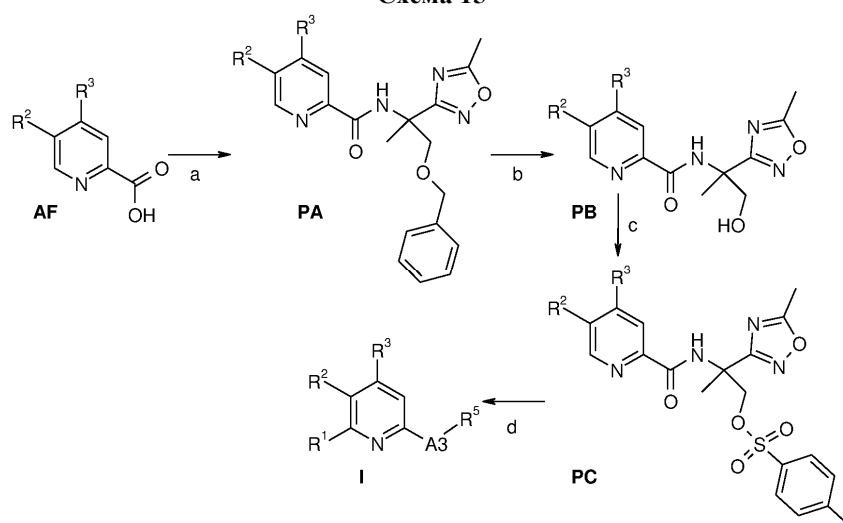
Схема 14



Превращение в соединение I можно осуществлять окислением соединения OA с помощью подходящего окислителя в условиях, известных специалисту в данной области техники (стадия b), например, путем обработки 3-хлорпербензойной кислотой в дихлорметане при комнатной температуре.

По способу, раскрытому на схеме 15, соединение PA можно получить из соединения AF способами амидной конденсации, известными специалисту в данной области техники, с надлежащим образом замещенным амином, предварительно полученным специалистом-химиком, в подходящем растворителе, таком как DCM (стадия a).

Схема 15



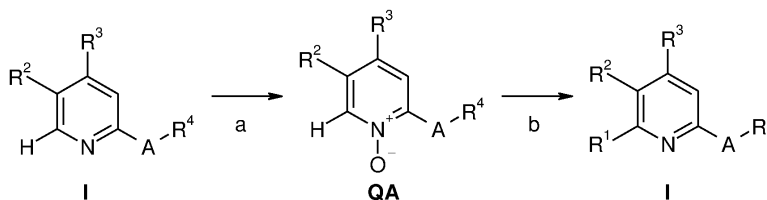
Соединение PA можно превращать в соединение PB (стадия b) способами дебензилирования, известными специалисту в данной области техники, например, обработкой раствором BBr₃ в DCM.

Соединение PC можно получить из соединения PB способами тозилрования, например, с помощью 4-метилбензол-1-сульфонилхлорида с карбонатом калия, в присутствии диметиламинопиридина, в растворителе, таком как DCM.

Соединение PC можно циклизовать до соединения I с гетероциклической группой типа A₃, нагреванием в присутствии основания, такого как триэтиламин, в растворителе, таком как DMF.

Как вариант, по способу на схеме 14, соединение QA можно получить I окислением с помощью подходящего окислителя в условиях, известных специалисту в данной области техники, например, обработкой 3-хлор-пербензойной кислотой в дихлорметане (стадия a).

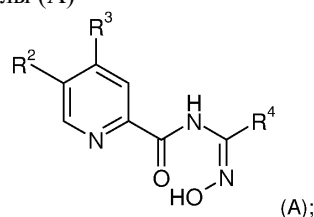
Схема 16



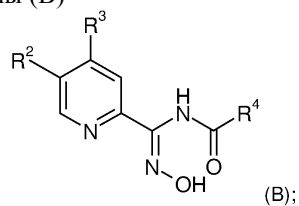
Соединение I можно получить из соединения QA способами хлорирования, известными специалисту в данной области техники, такими как обработка оксалилхлоридом в растворителе, таком как DCM.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I), раскрытого выше, включающему одну из следующих стадий:

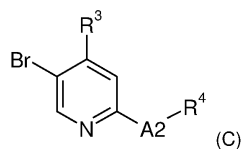
(a) нагревание соединения формулы (A)



(b) нагревание соединения формулы (B)

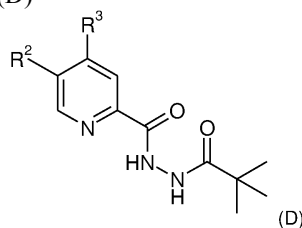


(c) реакция соединения формулы (C)



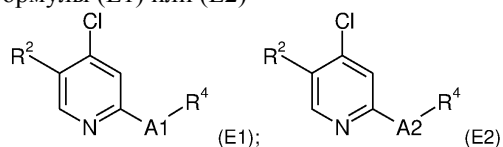
с галогеназетидином или 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептаном в присутствии основания и палладиевого катализатора;

(d) реакция соединения формулы (D)



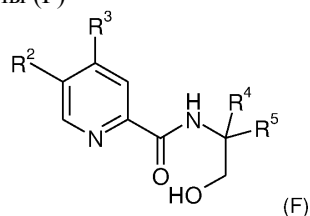
в присутствии трифторметансульфонового ангидрида и трифенилфосфиноксида;

(e) реакция соединения формулы (E1) или (E2)



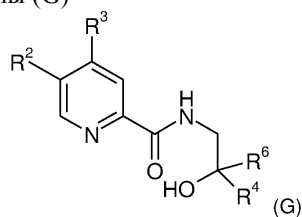
в присутствии HOR, галогеназетидина, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептана или HSO₂R и основания;

(f) нагревание соединения формулы (F)



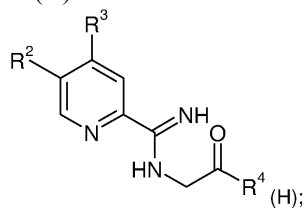
в присутствии реактива Бёрджесса;

(g) нагревание соединения формулы (G)

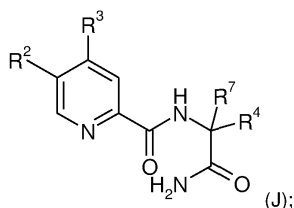


в присутствии метансульфоновой кислоты;

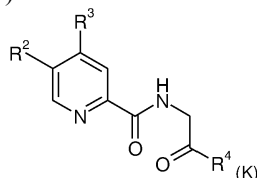
(h) нагревание соединения формулы (H)



(j) нагревание соединения формулы (J)

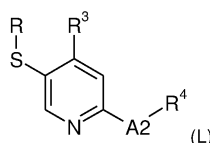


(k) реакция соединения формулы (K)



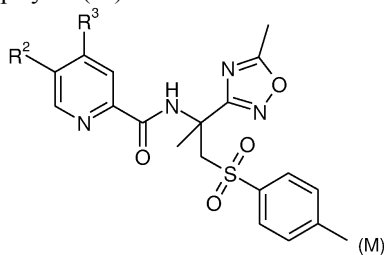
в присутствии гексахлорэтана, основания и фосфина;

(l) реакция соединения формулы (L)



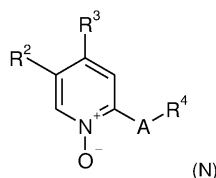
в присутствии окислителя;

(m) нагревание соединения формулы (M)



в присутствии основания;

(n) реакция соединения формулы (N)



в присутствии хлорирующего реагента и DMF; или

(o) реакция соединения формулы (C), раскрытого выше, в присутствии HSR и основания, и после этого - окислителя;

при этом A, A1-A8 и R¹-R⁴ раскрыты выше, и при этом R представляет собой алкил.

Стадию (a) проводят, например, при 120°C.

Стадию (b) проводят, например, при 130°C.

Стадию (c) проводят, например, при 130°C.

Стадию (d) проводят, например, при комнатной температуре.

На стадии (e) основание представляет собой, например, гидрид натрия.

Реактив Бёрджесса общеизвестен специалисту в данной области техники и представляет собой метил-N-(триэтиламмонийсульфонил)карбамат.

Стадию (g) проводят, например, при 40°C.

Стадию (n) проводят, например, при 120°C.

Стадию (j) проводят, например, при 70°C.

На стадии (k) основание представляет собой, например, триэтиламин. Фосфин представляет собой, например, трифенилфосфин.

Стадию (l) можно осуществлять с помощью 3-хлорпербензойной кислоты, например, в дихлорметане, в частности, при комнатной температуре.

Стадию (m) проводят, например, при 80°C, например, в DMF. Основание на стадии (m) представляет собой, например, триэтиламин.

Хлорирующий агент представляет собой, например, оксалилхлорид.

Настоящее изобретение также относится, в частности, к следующему:

применение соединения формулы (I) для лечения или профилактики боли, атеросклероза, возрас-

тной макулодистрофии, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вены сетчатки, ретинопатии недоношенных, офтальмологического ишемического синдрома, географической атрофии сетчатки, сахарного диабета, воспаления, воспалительного заболевания кишечника, ишемически-реперфузионного повреждения, острой печеночной недостаточности, фиброза печени, фиброза легких, фиброза почек, системного фиброза, острого отторжения аллотрансплантата, хронической нефропатии аллотрансплантата, диабетической нефропатии, гломерулонефропатии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, системного склероза, термического повреждения, ожога, гипертрофических рубцов, келоидов, лихорадки при гингивите, опухолей или цирроза печени, регуляции костной массы, амиотрофического бокового склероза, множественного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, инсульта, преходящего нарушения мозгового кровообращения или увеита;

применение соединения формулы (I) для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики боли, атеросклероза, возрастной макулодистрофии, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вены сетчатки, ретинопатии недоношенных, офтальмологического ишемического синдрома, географической атрофии сетчатки, сахарного диабета, воспаления, воспалительного заболевания кишечника, ишемически-реперфузионного повреждения, острой печеночной недостаточности, фиброза печени, фиброза легких, фиброза почек, системного фиброза, острого отторжения аллотрансплантата, хронической нефропатии аллотрансплантата, диабетической нефропатии, гломерулонефропатии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, системного склероза, термического повреждения, ожога, гипертрофических рубцов, келоидов, лихорадки при гингивите, опухолей или цирроза печени, регуляции костной массы, амиотрофического бокового склероза, множественного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, инсульта, преходящего нарушения мозгового кровообращения или увеита;

соединение формулы (I) для лечения или профилактики боли, атеросклероза, возрастной макулодистрофии, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вены сетчатки, ретинопатии недоношенных, офтальмологического ишемического синдрома, географической атрофии сетчатки, сахарного диабета, воспаления, воспалительного заболевания кишечника, ишемически-реперфузионного повреждения, острой печеночной недостаточности, фиброза печени, фиброза легких, фиброза почек, системного фиброза, острого отторжения аллотрансплантата, хронической нефропатии аллотрансплантата, диабетической нефропатии, гломерулонефропатии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, системного склероза, термического повреждения, ожога, гипертрофических рубцов, келоидов, лихорадки при гингивите, опухолей или цирроза печени, регуляции костной массы, амиотрофического бокового склероза, множественного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, инсульта, преходящего нарушения мозгового кровообращения или увеита; и

способ лечения или профилактики боли, атеросклероза, возрастной макулодистрофии, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вены сетчатки, ретинопатии недоношенных, офтальмологического ишемического синдрома, географической атрофии сетчатки, сахарного диабета, воспаления, воспалительного заболевания кишечника, ишемически-реперфузионного повреждения, острой печеночной недостаточности, фиброза печени, фиброза легких, фиброза почек, системного фиброза, острого отторжения аллотрансплантата, хронической нефропатии аллотрансплантата, диабетической нефропатии, гломерулонефропатии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, системного склероза, термического повреждения, ожога, гипертрофических рубцов, келоидов, лихорадки при гингивите, опухолей или цирроза печени, регуляции костной массы, амиотрофического бокового склероза, множественного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, инсульта, преходящего нарушения мозгового кровообращения или увеита, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) пациенту, который в этом нуждается.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединению формулы (I) для лечения или профилактики ишемии, реперфузионного повреждения, фиброза печени или фиброза почек, в частности ишемии или реперфузионного повреждения.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединению формулы (I) для лечения или профилактики инфаркта миокарда.

Кроме того, настоящее изобретение относится, в частности, к соединению формулы (I) для лечения или профилактики возрастной макулодистрофии, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вены сетчатки, ретинопатии недоношенных, офтальмологического ишемического синдрома, географической атрофии сетчатки или увеита.

Кроме того, настоящее изобретение относится, в частности, к соединению формулы (I) для лечения или профилактики амиотрофического бокового склероза или множественного склероза.

Настоящее изобретение также направлено на соединение формулы (I), если оно получено способом по настоящему изобретению.

Другое воплощение настоящего изобретения предлагает фармацевтическую композицию или лекарственное средство, содержащее соединение по настоящему изобретению и терапевтически инертный носитель, разбавитель или эксципиент, а также способ применения соединений по настоящему изобретению для изготовления такой композиции и лекарственного средства. В одном примере соединение фор-

мулы (I) можно приводить в лекарственную форму путем смешения при комнатной температуре, при подходящем pH и с желаемой степенью чистоты, с физиологически приемлемыми носителями, т.е. носителями, которые не токсичны для реципиентов при дозировках и концентрациях, используемых в галеновых лекарственных формах. Значение pH композиции зависит главным образом от конкретного применения и концентрации соединения, но предпочтительно находится в диапазоне от примерно 3 до примерно 8. В одном примере соединение формулы (I) приводят в лекарственную форму в ацетатном буфере при pH 5. В другом воплощении соединение формулы (I) стерильно. Соединение можно хранить, например, в виде твердой или аморфной композиции, в виде лиофилизованной композиции или в виде водного раствора.

Изготовление лекарственных форм с композициями, их дозирование и введение осуществляют в соответствии с надлежащей медицинской практикой. Факторы, которые следует учитывать в данном контексте, включают конкретное расстройство, на которое направлено лечение, конкретное молокопитающее, которому проводят лечение, клиническое состояние конкретного пациента, причину расстройства, сайт доставки действующего вещества, способ введения, схему введения и другие факторы, известные практикующим врачам.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить любым удобным способом, включая пероральное, местное (в том числе трансбуккальное и сублингвальное), ректальное, вагинальное, трансдермальное, парентеральное, подкожное, внутрибрюшинное, внутрилегочное, внутрикожное, интратекальное, эпидуральное и интраназальное, а также, в целях местного лечения, внутриочаговое введение. Парентеральные инфузии включают внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное или подкожное введение.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в любой удобной форме для введения, например, в виде таблеток, порошков, капсул, растворов, дисперсий, суспензий, сиропов, спреев, суппозиторий, гелей, эмульсий, пластырей и т.п. Такие композиции могут содержать компоненты, которые обычно применяются в фармацевтических препаратах, например, разбавители, носители, модификаторы pH, подсластители, объемобразующие агенты и дополнительные действующие вещества.

Стандартную лекарственную форму изготавливают путем смешивания соединения по настоящему изобретению с носителем или эксципиентом. Подходящие носители и эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области техники и подробно описаны, например, в следующих источниках: Ansel, Howard C, et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; Rowe, Raymond C *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Такие лекарственные формы могут также включать один или более буферных агентов, стабилизаторов, поверхностно-активных веществ, увлажняющих агентов, лубрикантов, эмульгаторов, суспендирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, кроющих агентов, скользящих веществ, вспомогательных веществ для производственного процесса, красителей, подсластителей, отдушек, ароматизаторов, разбавителей и других известных добавок для обеспечения надлежащей формы выпуска лекарства (т.е. соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции) или вспомогательного средства при изготовлении фармацевтического продукта (т.е. лекарственного средства).

Настоящее изобретение далее наглядно представлено в следующих примерах, которые не носят ограничивающий характер.

Примеры

Аббревиатуры.

MPLC = жидкостная хроматография среднего давления (от англ. Medium Pressure Liquid Chromatography), модель: Combiflash Companion, производства TELEDYNE ISCO;

MS = масс-спектрометрия;

ESI = ионизация в электроспрее;

BINAP = 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил;

CDI = 1,1'-карбонилдиимидазол;

Cs₂CO₃ = карбонат цезия;

DCM = дихлорметан;

DIPEA = N-этил-N-изопропилпропан-2-амин;

DBU = 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен;

DMF = диметилформамид;

DMSO = диметилсульфоксид;

dppf = 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен;

EtOH = этанол;

NATU = 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизурия гексафторфосфат (V);

NBTU = O-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат;

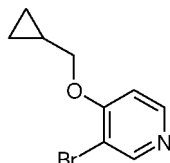
ВЭЖХ = ЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография;

m-CPBA = метахлорпероксибензойная кислота;
 MeOH = метанол;
 NaHCO₃ = гидрокарбонат натрия;
 Na₂SO₄ = сульфат натрия;
 Pd(OAc)₂ = ацетат палладия(II);
 КТ = комнатная температура;
 TBTU = O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат;
 TBME = метил-трет-бутиловый эфир;
 THF = тетрагидрофуран;
 TFA = трифторуксусная кислота;
 ТСХ = тонкослойная хроматография;
 TMS-CN = триметилсилилцианид.

Пример 1.

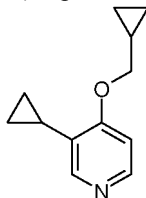
5-[5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол.

а) 3-Бром-4-(циклопропилметокси)пиридин



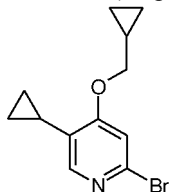
К раствору 3-бром-4-хлорпиридина (CAS 36953-42-1) (8 г; 41,6 ммоль; экв.: 1,00) в сухом DMF (100 мл) в атмосфере аргона при КТ добавляли циклопропилметанол (CAS 2516-33-8) (3,15 г; 3,45 мл; 43,6 ммоль; экв.: 1,05) и порциями NaH (1,75 г; 43,6 ммоль; экв.: 1,05). Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ до прекращения выделения газа. Реакционную смесь далее перемешивали при 100°C в течение 3 ч и контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до КТ, гасили добавлением воды и смесь концентрировали в вакууме. Остаток перерастворяли в этилацетате, экстрагировали водным 1 М раствором NaHCO₃, органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 120 г SiO₂, с использованием в качестве элюента смеси гептана и этилацетата с получением 8,25 г светло-желтого масла (выход: 87%). MS (ESI) m/z: 228,2 (M).

б) 3-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин



К раствору 3-бром-4-(циклопропилметокси)пиридина (8,1 г; 35,5 ммоль; экв.: 1,00) в смеси толуола (150 мл) и воды (18 мл) добавляли циклопропилтрифторборат калия (CAS 1065010-87-8) (5,52 г; 37,3 ммоль; экв.: 1,05), Cs₂CO₃ (23,1 г; 71,0 ммоль; экв.: 2,0), бутилди-1-адамантилфосфин (382 мг; 1,07 ммоль; экв.: 0,03) и Pd(OAc)₂ (159 мг; 710 мкмоль; экв.: 0,02). Реакционную смесь перемешивали при 125°C в течение 7 ч. Смесь охлаждали и вливали в делительную воронку, добавляли этилацетат и воду. После экстракции полученной смеси собирали органическую фазу, высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 120 г SiO₂ и элюировали смесью гептана и этилацетата с получением 4,6 г желаемого продукта (выход 68%). MS (ESI) m/z: 190,3 (MH⁺).

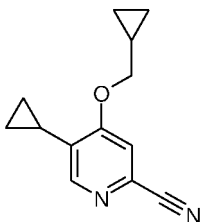
с) 2-Бром-5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин



К раствору N,N-диметилаэаноламина (1,13 г; 1,28 мл; 12,7 ммоль; экв.: 3,0) в гексане (9 мл) в атмосфере аргона при -15°C медленно добавляли BuLi 1,6 М в гексане (15,9 мл; 25,4 ммоль; экв.: 6,0) и полученную реакционную смесь перемешивали при -15°C в течение 15 мин. К смеси добавляли 3-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин (0,8 г; 4,23 ммоль; экв.: 1,00) в сухом толуоле (5 мл) при -15°C, а затем перемешивали при -15°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до -78°C и вносили раствор 1,2-дибромтетрахлорэтана (4,13 г; 12,7 ммоль; экв.: 3,0) в сухом толуоле (6 мл). Далее полученную белую суспензию перемешивали в течение 1 ч при -78°C и контролировали посредством LC-MS. После этого реакционную смесь гасили водой, доводили до КТ и разбавляли этилацетатом. Эту

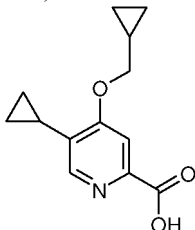
смесь вливали в делительную воронку, экстрагировали водным 1 М раствором NaHCO_3 . Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 70 г SiO_2 , элюировали смесью гептана и этилацетата с получением 980 мг бесцветного масла (выход 77%). MS (ESI) m/z : 268,1 (M).

d) 5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиколинонитрил



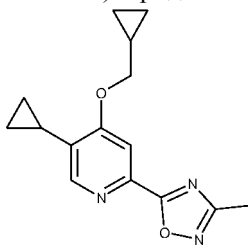
К раствору 2-бром-5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридина (1,15 г; 3,65 ммоль; экв.: 1,00) в диоксане (25 мл) в атмосфере аргона добавляли цианид меди (I) (1,31 г; 14,6 ммоль; экв.: 4,0), цианид тетраэтиламмония (570 мг; 3,65 ммоль; экв.: 1,00), dppf (323 мг; 583 мкмоль, экв.: 0,16) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (134 мг; 146 мкмоль, экв.: 0,04). Полученную реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и полученный фильтрат вливали в делительную воронку. После разбавления этилацетатом экстрагировали водным 1 М раствором NaHCO_3 органическую фазу собирали, высушивали и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 50 г SiO_2 , элюировали смесью гептана и этилацетата с получением 392 мг желаемого продукта (выход 50%). MS (ESI) m/z : 215,3 (MH^+).

e) 5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиколиновая кислота



К раствору 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиколинонитрила (200 мг; 933 мкмоль, экв.: 1,00) в воде (4 мл) добавляли гидроксид калия (786 мг; 14,0 ммоль; экв.: 15,0). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение ночи и отслеживали ход реакции с помощью ТСХ. KOH нейтрализовали водным раствором HCl и доводили pH до 1-2. После этого экстрагировали с помощью DCM/MeOH (4:1), собирали органическую фазу, высушивали и растворитель выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью MPLC ISCO на колонке с SiO_2 , с получением 200 мг соединения в виде белого порошка (выход 92%). MS (ESI) m/z : 234,6 (MH^+).

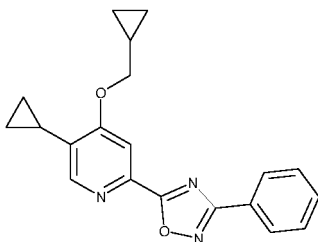
f) 5-[5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол



Во флаконе для микроволнового облучения с DMF (1,5 мл) 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиколиновую кислоту (46,7 мг; 200 мкмоль, экв.: 1,00) объединяли с CDI (32,4 мг; 200 мкмоль, экв.: 1,0). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере аргона. Добавляли N'-гидроксиацетимидамид (CAS 22059-22-9) (14,8 мг; 200 мкмоль, экв.: 1,0). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и затем нагревали до 130°C микроволновым облучением еще в течение 1 ч. Ход реакции отслеживали с помощью анализа LC-MS, который показал полное превращение. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 272,5 (MH^+).

Пример 2.

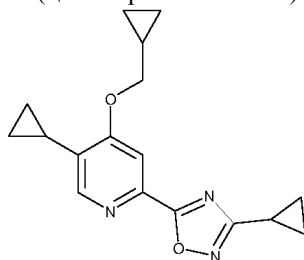
5-[5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-3-фенил-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 1f с использованием 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиколиновой кислоты и N'-гидроксибензимидамида (CAS 613-92-3) в качестве исходных веществ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 334,5 (MH⁺).

Пример 3.

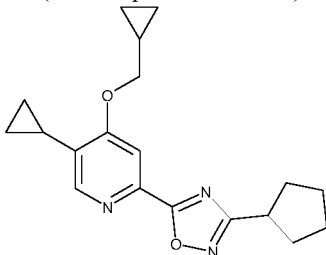
3-Циклопропил-5-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 1f с использованием 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиколиновой кислоты и N'-гидроксициклопропанкарбосимидамида (CAS 51285-13-3) в качестве исходных веществ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 298,5 (MH⁺).

Пример 4.

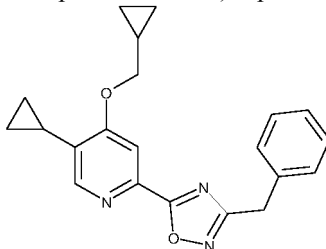
3-Циклопентил-5-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 1f с использованием 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиколиновой кислоты и N'-гидроксициклопентанкарбосимидамида (CAS 99623-12-8) в качестве исходных веществ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 326,3 (MH⁺).

Пример 5.

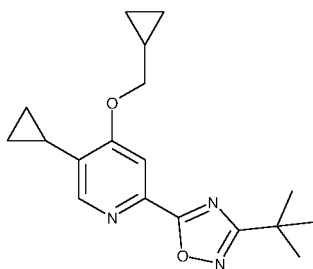
3-Бензил-5-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 1f с использованием 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиколиновой кислоты и N'-гидрокси-2-фенилацетимидамида (CAS 19227-11-3) в качестве исходных веществ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 348,2 (MH⁺).

Пример 6.

3-трет-Бутил-5-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол

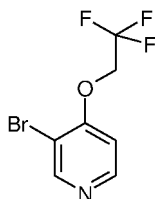


Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 1f с использованием 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиколиновой кислоты и N'-гидроксипивалимида (CAS 42956-75-2) в качестве исходных веществ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 314,2 (MH^+).

Пример 7.

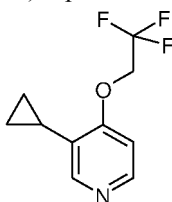
3-Циклопропил-5-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол.

а) 3-Бром-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин



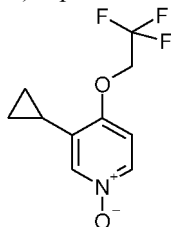
К раствору 3-бром-4-хлорпиридина (CAS 36953-42-1) (25 г; 130 ммоль; экв.: 1,00) в DMF (333 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтанол (CAS 75-89-8) (19,5 г; 195 ммоль; экв.: 1,5) и трет-бутоксид калия (21,9 г; 195 ммоль; экв.: 1,5). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 110°C. Растворитель частично выпаривали и делили между насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и этилацетатом. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали. Продукт использовали в неочищенном виде (выход 85%). MS (ESI) m/z : 257,3 (MH^+).

б) 3-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин



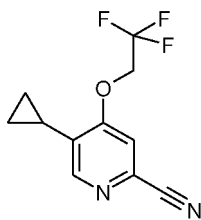
К раствору 3-бром-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридина (28,44 г; 88,9 ммоль; экв.: 1,00) в смеси толуола (275 мл) и воды (32,5 мл) добавляли циклопропилтрифторборат калия (CAS 1065010-87-8) (14,5 г; 97,8 ммоль; экв.: 1,1), ацетат палладия(II) (798 мг; 3,55 ммоль; экв.: 0,04), бутилди-1-адамантилфосфин (1,27 г; 3,55 ммоль; экв.: 0,04) и Cs_2CO_3 (72,4 г; 222 ммоль; экв.: 2,5) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 115°C и контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и водой. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Неочищенное вещество очищали с помощью MPLC ISCO на колонке с SiO_2 градиентом гептана в этилацетате, с получением желтого вязкого масла (выход 72%). MS (ESI) m/z : 218,5 (MH^+).

с) 3-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин 1-оксид



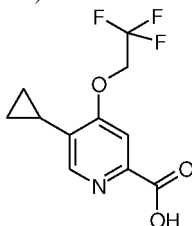
К раствору 3-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридина (13,89 г; 64 ммоль; экв.: 1,00) в DCM (355 мл) добавляли m-CPBA (16,6 г; 95,9 ммоль; экв.: 1,5). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Экстрагировали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и DCM. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали. Очищали с помощью MPLC на колонке SiO_2 ISCO градиентом DCM/MeOH (выход 68%). MS (ESI) m/z : 234,5 (MH^+).

д) 5-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколилонитрил



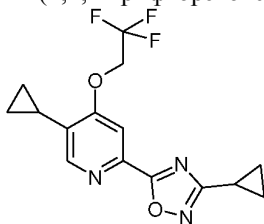
3-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-1-оксид (10,20 г; 43,7 ммоль; экв.: 1,00) растворяли в DCM (163 мл). После этого добавляли по каплям триметилсиланкарбонитрил (CAS 7677-24-9) (5,64 г; 7,11 мл; 56,9 ммоль; экв.: 1,3), а затем диметилкарбаминовый хлорид (7,06 г; 6,03 мл; 65,6 ммоль; экв.: 1,5). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли при перемешивании насыщенный водный раствор NaHCO_3 (20 мл). Реакционную смесь вливали в DCM и экстрагировали с помощью H_2O . Органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией на SiO_2 с помощью MPLC ISCO градиентом гептана в этилацетате (выход 64%). MS (ESI) m/z : 243,5 (MH^+).

е) 5-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколиновая кислота



5-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинонитрил (6,87 г; 28,4 ммоль; экв.: 1,00) растворяли в водном 25% растворе HCl (170 мл; 1,4 моль; экв.: 50,0). Реакционную смесь нагревали до 110°C . Через 3 ч реакция была завершена. Реакционную смесь охлаждали до КТ. Нейтрализовали HCl водным 6 М раствором NaOH , а затем гранулами NaOH . После этого pH довели до 1-2 с помощью 2 М HCl . Образовавшийся осадок отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (выход 99%). MS (ESI) m/z : 262,5 (MH^+).

ф) 3-Циклопропил-5-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол

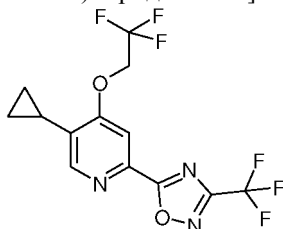


К раствору 5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколиновой кислоты (50 мг; 191 мкмоль, экв.: 1,00) в сухом DMF (1,5 мл) добавляли CDI (34,1 мг; 211 мкмоль, экв.: 1,1) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при КТ. Добавляли N'-гидроксициклопропанкарбосимидаид (CAS 51285-13-3) (211 мкмоль, экв.: 1,1), перемешивали в течение 1 ч при КТ и после этого в течение ночи при 120°C . Ход реакции контролировали с помощью LC-MS.

Реакционную смесь непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ без дополнительной обработки. MS (ESI) m/z : 326 (MH^+).

Пример 8.

5-[5-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил]-3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол

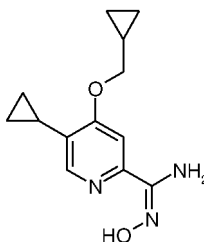


Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 7f с использованием 5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколиновой кислоты и 2,2,2-трифтор-N'-гидроксиацетимидаида (CAS 4314-35-6) в качестве исходных веществ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без дополнительной обработки. MS (ESI) m/z : 354 (MH^+).

Пример 9.

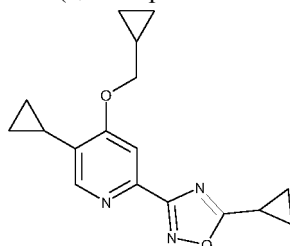
5-Циклопропил-3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол.

а) 5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)-N'-гидроксициколинимидаид



К раствору 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиколинонитрила (синтез описан ранее в примере 1d) (390 мг; 1,82 ммоль; экв.: 1,00) в EtOH (4 мл) добавляли гидроксидина гидрохлорид (126 мг; 1,82 ммоль; экв.: 1,00) и триэтиламин (184 мг; 254 мкл; 1,82 ммоль; экв.: 1,00). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч и контролировали с помощью анализа LC-MS, который показал полное превращение в желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, вливали в делительную воронку, промывали водой, органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 20 г SiO_2 , элюировали смесью DCM и MeOH с получением 418 мг желаемого продукта (выход 88%). MS (ESI) m/z : 248,2 (MH^+).

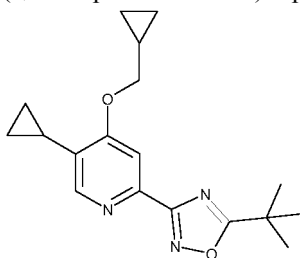
б) 5-Циклопропил-3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



К раствору циклопропанкарбоновой кислоты (CAS 1759-53-1) (179 мкмоль, экв.: 1,05) в сухом DMF (1,0 мл) добавляли CDI (28,9 мг; 179 мкмоль, экв.: 1,05) и полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 45 мин, с последующим добавлением 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)-N'-гидроксипиколинимидамида (42,0 мг; 170 мкмоль, экв.: 1,00). Реакционную смесь затем перемешивали при КТ в течение 2 ч и контролировали с помощью анализа LC-MS, который показал полный расход исходного вещества с образованием промежуточного продукта. Реакционную смесь затем нагревали при 130°C в микроволновом шкафу в течение 45 мин, контролировали с помощью LC-MS. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 298,4 (MH^+).

Пример 10.

5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол

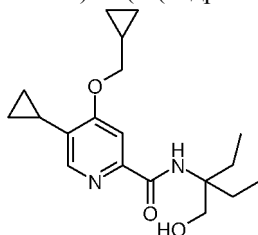


Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 9b с использованием триметилуксусной кислоты (CAS 75-98-9) и 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)-N'-гидроксипиколинимидамида в качестве исходных веществ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 354 (MH^+).

Пример 11.

2-[5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-4,4-диэтил-5Н-1,3-оксазол.

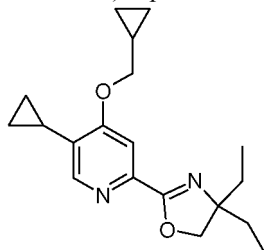
а) 5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)-N-(3-(гидроксиметил)пентан-3-ил)пиколинамид



К раствору 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиколиновой кислоты (ранее описана в примере 1e) (50 мг; 0,214 ммоль; экв.: 1,00) в DCM (2 мл) добавляли 4-(4,6-диметоксипиридин-2-ил)-4-

метилморфолиний хлорид гидрат (CAS 3945-69-5) (69,5 мг; 0,236 ммоль; экв.: 1,1). Реакционную смесь перемешивали 30 мин при КТ. Затем добавляли 2-амино-2-этилбутан-1-ол (27,6 мг; 0,236 ммоль; экв.: 1,1) (CAS 39884-49-6) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Анализ LC-MS показал завершение реакции. Экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и очищали на колонке с SiO_2 градиентом гептан/этилацетат с получением 30 мг указанного в заголовке соединения (выход 42%). MS (ESI) m/z : 333,3 (MH^+).

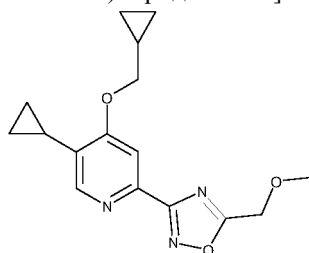
b) 2-[5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-4,4-диэтил-5Н-1,3-оксазол



К раствору 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)-N-(3-(гидроксиметил)пентан-3-ил)пиколин-амида (34 мг; 102 мкмоль, экв.: 1,00, тщательно высушенного) в сухом THF добавляли реактив Бёрджеса (25,6 мг; 107 мкмоль, экв.: 1,05). Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере аргона в течение ночи. Анализ LC-MS показал завершение реакции. Выпаривали растворитель и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и этилацетатом. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали. Очищали на колонке с SiO_2 градиентом гептан/этилацетат (выход 62%). MS (ESI) m/z : 315,2 (MH^+).

Пример 12.

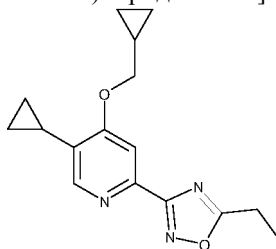
3-[5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5-(метоксиметил)-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 9b с использованием 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)-N'-гидроксипиколинимидамида и карбоната калия (экв.: 1,0) и 2-метоксиацетилхлорида (CAS 38870-89-2) в качестве исходных веществ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 302,3 (MH^+).

Пример 13.

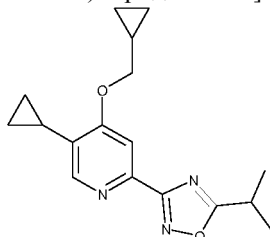
3-[5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5-этил-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 9b с использованием 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)-N-гидроксипиколинимидамида с карбонатом калия (экв.: 1,0) и пропионилхлорида (CAS 79-03-8) в качестве исходных веществ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 286,2 (MH^+).

Пример 14.

3-[5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5-пропан-2-ил-1,2,4-оксадиазол



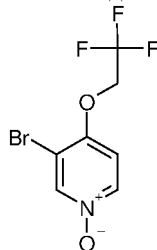
Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 9b с использованием 5-

циклопропил-4-(циклопропилметокси)-N'-гидроксипиколинимида с карбонатом калия (экв.: 1,0) и изобутирилхлорида (CAS 79-30-1) в качестве исходных веществ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 300,3 (MH⁺).

Пример 15.

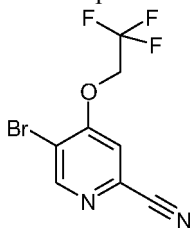
3-Циклопропил-5-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол.

а) 3-Бром-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин 1-оксид



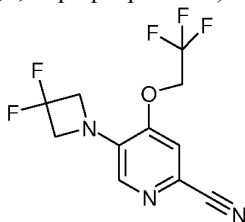
К раствору 3-бром-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридина (ранее описан в примере 7а) (21 г; 67,3 ммоль; экв.: 1,00) в DCM (400 мл) добавляли порциями m-CPBA (19,6 г; 87,4 ммоль; экв.: 1,3). Реакционную смесь затем перемешивали в течение выходных при КТ и отслеживали ход реакции с помощью LC-MS. Реакционную смесь вливали в делительную воронку и экстрагировали водным 1 М раствором NaHCO₃. Водную фазу обратно экстрагировали смесью этилацетата и органические фазы объединяли, высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 330 г SiO₂, элюировали смесью DCM и MeOH, с получением 16,2 г желаемого продукта (выход 88%). MS (ESI) m/z: 272,3 (M).

б) 5-Бром-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинитрил



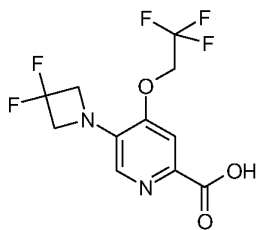
3-Бром-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-1-оксид (21,5 г; 79 ммоль; экв.: 1,00) объединяли с DCM (344 мл). Далее вносили по каплям триметилсиланкарбонитрил (11,8 г; 14,8 мл; 119 ммоль; экв.: 1,5), а затем диметилкарбаминовый хлорид (12,7 г; 10,9 мл; 119 ммоль; экв.: 1,5). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли при перемешивании насыщенный водный раствор NaHCO₃ (20 мл). Реакционную смесь вливали в DCM и экстрагировали с помощью H₂O. Органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией на SiO₂ с помощью MPLC ISCO, элюировали градиентом гептан/этилацетат (выход 27%). MS (ESI) m/z: 281,3 (M).

с) 5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинитрил



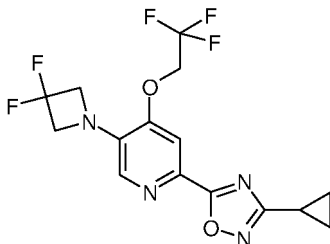
К раствору 5-бром-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинитрила (587 мг; 2,09 ммоль; экв.: 1,00) в сухом толуоле (10,4 мл) в сосуде Шленка добавляли 3,3-дифторазетидин гидрохлорид (CAS 288315-03-7) (298 мг; 2,3 ммоль; экв.: 1,1), Cs₂CO₃ (1,36 г; 4,18 ммоль; экв.: 2,0), Pd(OAc)₂ (46,9 мг; 209 мкмоль, экв.: 0,1) и BINAP (130 мг; 209 мкмоль, экв.: 0,1). Реакционную смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite, разбавляли этилацетатом, органическую фазу экстрагировали водным насыщенным раствором NaHCO₃, высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 50 г; градиент этилацетата в гептане) с получением 480 мг (выход 78%) желаемого соединения. MS (ESI) m/z: 294,2 (MH⁺).

d) 5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколиновая кислота



К раствору 5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколино-нитрила (680 мг; 2,32 ммоль; экв.: 1,00) в EtOH (7,73 мл) в сосуде Шленка добавляли 4 М водный раствор KOH (651 мг; 11,6 ммоль; экв.: 5,0). Реакционную смесь нагревали до 105°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в делительную воронку со смесью этилацетата и 6,9 М HCl (2,69 мл; 18,6 ммоль; экв.: 8,0) и воды, экстрагировали, органическую фазу собирали, высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали с получением 397 мг желаемого продукта в виде грязно-белого твердого вещества (выход 54%). MS (ESI) m/z: 311,2 (МН⁺).

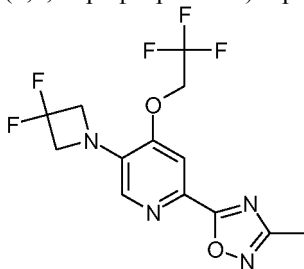
е) 3-Циклопропил-5-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



В закрытом флаконе на 5 мл 5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколиновую кислоту (100 мг; 320 мкмоль, экв.: 1,00) и CDI (54,5 мг; 336 мкмоль, экв.: 1,05) объединяли с DMF (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли N'-гидроксициклопропанкарбонсимидамид (CAS 51285-13-3) (336 мкмоль, экв.: 1,05) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь затем нагревали до 120°C в течение 4 ч. Смесь вливали в EtOAc и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 10 г; градиент этилацетат в гептане) с получением 33,6 мг указанного в заголовке соединения (выход 27%). MS (ESI) m/z: 377,4 (МН⁺).

Пример 16.

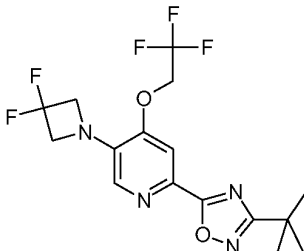
5-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 15е с использованием 5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколиновой кислоты и N'-гидроксиацетимидамида (CAS 22059-22-9) в качестве исходных веществ и непосредственно очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 10 г; градиент этилацетат в гептане), с получением 26 мг желаемого соединения (выход 23%). MS (ESI) m/z: 351,2 (МН⁺).

Пример 17.

3-трет-Бутил-5-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол

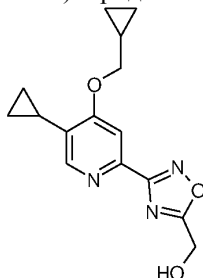


Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 15е с использованием 5-

(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколиновой кислоты и N'-гидроксипивалимидамида (CAS 42956-75-2) в качестве исходных веществ и непосредственно очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , 10 г; градиент этилацетат в гептане) с получением 55 мг желаемого соединения (выход 44%). MS (ESI) m/z : 393,3 (MH^+).

Пример 18.

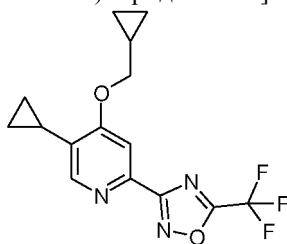
[3-[5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метанол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 9b с использованием 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)-N'-гидроксипиколинимидамида с карбонатом калия (экв.: 1,00) и 2-метоксиацетилхлорида (CAS 38870-89-2) в качестве исходных веществ и после нагревания микроволновым облучением добавляли 4 М водный раствор NaOH (экв.: 1,5) Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 288,1 (MH^+).

Пример 19.

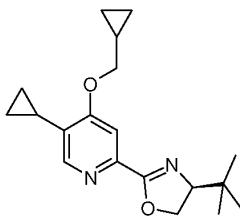
3-[5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 9b с использованием 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)-N'-гидроксипиколинимидамида с триэтиламин (экв.: 1,1) и 2,2,2-трифторуксусного ангидрида (CAS 407-25-0) в качестве исходных веществ в DCM и нагревали при 70°C микроволновым облучением. Растворитель удаляли в вакууме, остаток перерастворяли в DMF и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением желаемого соединения. MS (ESI) m/z : 326,2 (MH^+).

Пример 20.

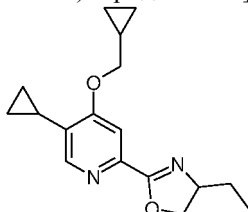
(4S)-4-трет-Бутил-2-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-4,5-дигидро-1,3-оксазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 11 с использованием 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиколиновой кислоты (ранее описана в примере 1e) и (S)-2-амино-3,3-диметилбутан-1-ола (CAS 112245-13-3) в качестве исходных веществ для первой стадии. MS (ESI) m/z : 315,2 (MH^+).

Пример 21.

2-[5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-4-этил-4,5-дигидро-1,3-оксазол

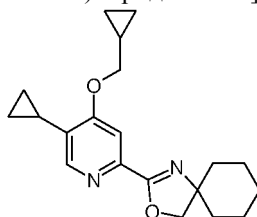


Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 11 с использованием 5-

циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиколиновой кислоты (ранее описана в примере 1e) и 2-аминобутан-1-ола (CAS 96-20-8) в качестве исходных веществ для первой стадии. MS (ESI) m/z : 287,2 (MH^+).

Пример 22.

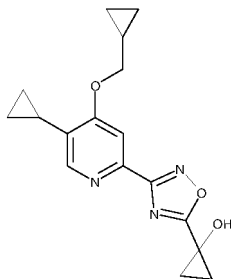
2-[5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-3-окса-1-азаспиро[4,5]дец-1-ен



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 11 с использованием 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиколиновой кислоты (ранее описана в примере 1e) и (1-аминоциклогексил)метанола (CAS 4313-56-8) в качестве исходных веществ для первой стадии. MS (ESI) m/z : 327,3 (MH^+).

Пример 23.

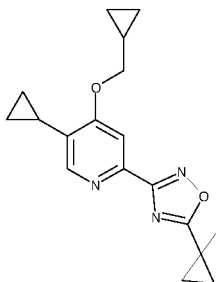
1-[3-[5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропан-1-ол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 9b с использованием 1-гидроксициклопропанкарбоновой кислоты (CAS 17994-25-1) и 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)-N-гидроксипиколинимид-амида в качестве исходных веществ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 314,0 (MH^+).

Пример 24.

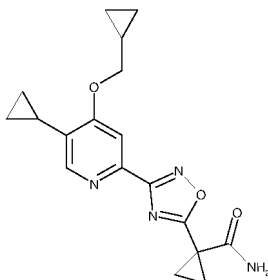
3-[5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 9b с использованием 1-метилциклопропанкарбоновой кислоты (CAS 6914-76-7) и 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)-N'-гидроксипиколинимид-амида в качестве исходных веществ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 312,1 (MH^+).

Пример 25.

1-[3-[5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропан-1-карбоксамид

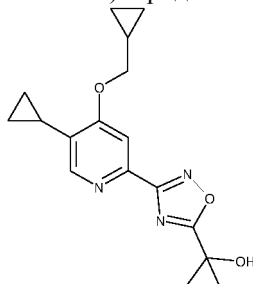


Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 9b с использованием 1-

карбамоилциклопропанкарбоновой кислоты (CAS 6914-74-5) и 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)-N'-гидроксипиколин-имидамида в качестве исходных веществ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 341,1 (MH^+).

Пример 26.

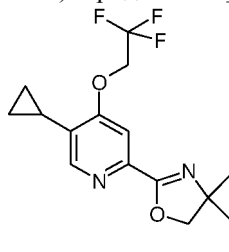
2-[3-[5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пропан-2-ол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 9b с использованием 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (CAS 594-61-6) и 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)-N-гидроксипиколинимид-амида в качестве исходных веществ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 316,2 (MH^+).

Пример 27.

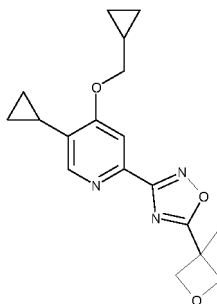
2-[5-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-4,4-диэтил-5Н-1,3-оксазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 11 с использованием 5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколиновой кислоты (ранее описана в примере 7e) и 2-амино-2-этилбутан-1-ола (CAS 39884-49-6) в качестве исходных веществ для первой стадии. MS (ESI) m/z : 343,2 (MH^+).

Пример 28.

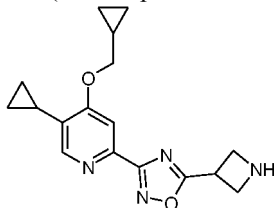
3-[5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 9b с использованием 3-метилоксетан-3-карбоновой кислоты (CAS 28562-68-7) и 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)-N-гидроксипиколинимид-амида в качестве исходных веществ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 328,3 (MH^+).

Пример 29.

5-(Азетидин-3-ил)-3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол

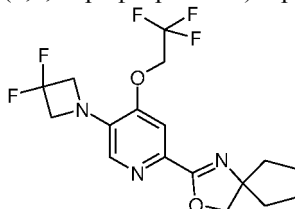


Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 9b с использованием 1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоновой кислоты (CAS 142253-55-2) и 5-циклопропил-4-

(циклопропилметокси)-N-гидроксипиколинимидамида в качестве исходных веществ, с последующим снятием защитной Вос-группы выпариванием DMF, неочищенное вещество повторно растворяли в TFA. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, летучие вещества удаляли в вакууме и остаток повторно растворяли в этилацетате. Органическую фазу экстрагировали водным 1 М раствором NaOH, высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. MS (ESI) m/z: 313,1 (MH⁺).

Пример 30.

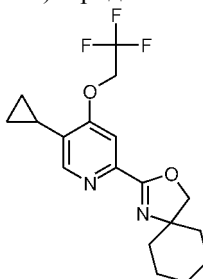
2-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-4,4-диэтил-5Н-1,3-оксазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 11 с использованием 5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиколиновой кислоты (ранее описана в примере 15d) и 2-амино-2-этилбутан-1-ола (CAS 39884-49-6) в качестве исходных веществ для первой стадии. MS (ESI) m/z: 394,0 (MH⁺).

Пример 31.

2-[5-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-3-окса-1-азаспиро[4,5]дец-1-ен

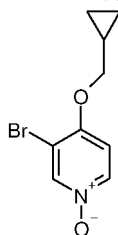


Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 11 с использованием 5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиколиновой кислоты (ранее описана в примере 7e) и (1-аминоциклогексил)метанола (CAS 4313-56-8) в качестве исходных веществ для первой стадии. MS (ESI) m/z: 355,5 (MH⁺).

Пример 32.

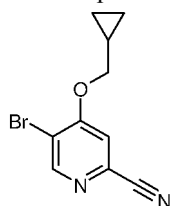
5-трет-Бутил-3-[4-(циклопропилметокси)-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол.

а) 3-Бром-4-(циклопропилметокси)пиридин-1-оксид



В грушевидной колбе на 250 мл 3-бром-4-(циклопропилметокси)пиридин, ранее описанный в примере 1a (3,7 г; 16,2 ммоль; экв.: 1,00), объединяли с DCM (81,1 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли m-CPBA (5,45 г; 24,3 ммоль; экв.: 1,5). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в 250 мл DCM и экстрагировали с помощью 1 М NaHCO₃. Органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 120 г; градиент MeOH в DCM) с получением 3,39 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 85%). MS (ESI) m/z: 244,2 (M).

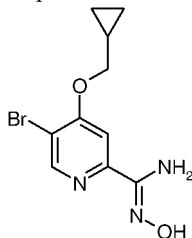
б) 5-Бром-4-(циклопропилметокси)пиколилонитрил



К раствору 3-бром-4-(циклопропилметокси)пиридин-1-оксида (9,5 г; 38,9 ммоль; экв.: 1,00) в сухом

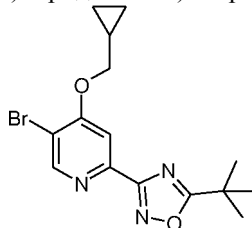
DCM (160 мл), охлажденному до 0°C, в атмосфере аргона медленно добавляли TMS-CN (5,79 г; 7,83 ммоль; экв.: 1,5), а затем диметилкарбамоилхлорид (6,28 г; 5,37 ммоль; экв.: 1,5). Реакционную смесь затем перемешивали при КТ в течение ночи и отслеживали ход реакции с помощью анализа LC-MS, показавшего полный расход исходного вещества. Добавляли водный 2 М раствор Na₂CO₃ и смесь перемешивали в течение 10 мин, затем вливали в делительную воронку, добавляли воду и экстрагировали. Органическую фазу собирали, высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 120 г SiO₂, элюировали смесью гептан/этилацетат с получением 3,52 г желаемого изомера (выход 36%). MS (ESI) m/z: 253,4 (M).

с) 5-Бром-4-(циклопропилметокси)-N'-гидроксипиколинимидамид



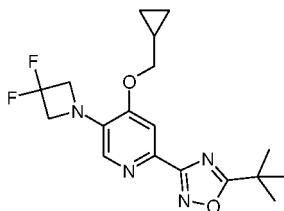
К раствору 5-бром-4-(циклопропилметокси)пиколинонитрила (0,75 г; 2,96 ммоль; экв.: 1,00) в EtOH (8 мл) добавляли гидроксилламин гидрохлорид (309 мг; 4,44 ммоль; экв.: 1,5) и триэтиламин (450 мг; 620 мкл; 4,44 ммоль; экв.: 1,5). Реакционную смесь затем перемешивали при 70°C в течение 45 мин при микроволновом облучении и отслеживали ход реакции с помощью ТСХ (элюент: этилацетат). Реакционную смесь вливали в делительную воронку, разбавляли этилацетатом, экстрагировали водным 1 М раствором NaHCO₃. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 50 г SiO₂, элюировали смесью гептан/этилацетат с получением 482 мг желаемого продукта (выход 57%). MS (ESI) m/z: 286,3 (M).

d) 3-(5-Бром-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил)-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол



К раствору 5-бром-4-(циклопропилметокси)-N-гидроксипиколинимидамида (2,1 г; 7,34 ммоль; экв.: 1,00) в сухом DMF (25 мл) в атмосфере аргона при 0°C добавляли карбонат калия (1,12 г; 8,07 ммоль; экв.: 1,1), а затем медленно добавляли пивалоилхлорид (CAS 3282-30-2) (929 мг; 948 мкл; 7,71 ммоль; экв.: 1,05). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и затем перемешивали в течение 30 мин при КТ, отслеживали ход реакции с помощью анализа LC-MS. Реакционную смесь затем перемешивали при 130°C при микроволновом облучении в течение 30 мин и контролировали с помощью анализа LC-MS, который показал полное превращение в желаемый продукт. Удаляли DMF в вакууме, остаток перерастворяли в этилацетате и раствор вливали в делительную воронку. Экстрагировали водным 1 М раствором NaHCO₃, органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 70 г SiO₂, элюировали смесью гептан/этилацетат с получением 2,4 г желаемого продукта (выход 93%). MS (ESI) m/z: 352,4 (M).

e) 5-трет-Бутил-3-[4-(циклопропилметокси)-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол

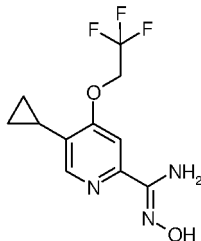


К раствору 3-(5-бром-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил)-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазола (0,06 г; 170 мкмоль, экв.: 1,00) в сухом толуоле (1 мл) в атмосфере аргона добавляли 3,3-дифторазетидин гидрохлорид (CAS 288315-03-7) (24,3 мг; 187 мкмоль, экв.: 1,1), Pd(OAc)₂ (3,82 мг; 17,0 мкмоль, экв.: 0,1), BINAP (10,6 мг; 17,0 мкмоль, экв.: 0,1) и Cs₂CO₃ (111 мг; 341 мкмоль, экв.: 2,0). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 60 мин при микроволновом облучении и отслеживали ход реакции с помощью LC-MS. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite, фильтрат выпаривали и растворяли в 1 мл DMSO. Очистку осуществляли с помощью препаративной ВЭЖХ без предварительной обработки. MS (ESI) m/z: 365,5 (MH⁺).

Пример 33.

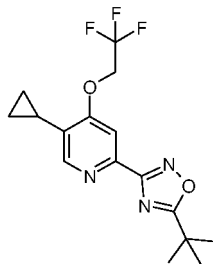
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол.

а) 5-Циклопропил-N'-гидрокси-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинимидамид



К раствору 5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинонитрила, ранее описанного в примере 7d, (1,62 г; 6,69 ммоль; экв.: 1,00) в EtOH (13,0 мл), добавляли следующие вещества: гидроксиламина гидрохлорид (465 мг; 6,69 ммоль; экв.: 1,0) и триэтиламин (677 мг; 932 мкл; 6,69 ммоль; экв.: 1,0). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 70°C и отслеживали с помощью LC-MS. Добавляли еще 0,5 экв. гидроксиламина гидрохлорида (232 мг) и триэтиламина (465 мкл), поскольку не прошло полное превращение. Реакционную смесь перемешивали еще в течение 3 ч при 70°C. Реакционную смесь вливали в делительную воронку, добавляли этилацетат и эту смесь экстрагировали водным 1 М раствором NaHCO₃. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией на SiO₂, 20 г, градиент этилацетата в гептане, с получением 650 мг указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (выход 35%). MS (ESI) m/z: 276,5 (MH⁺).

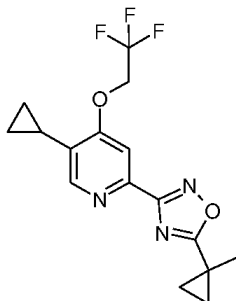
б) 5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол



К раствору 5-циклопропил-N'-гидрокси-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколин-имидамида (0,080 г; 291 мкмоль, экв.: 1,00) в сухом DMF (1,29 мл) в атмосфере аргона добавляли K₂CO₃ (40,2 мг; 291 мкмоль, экв.: 1,0), а затем пивалоилхлорид (CAS 3282-30-2) (35,0 мг; 35,8 мкл; 291 мкмоль, экв.: 1,0). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 45 мин и контролировали с помощью анализа LC-MS, который показал полное превращение в промежуточный продукт. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 120°C и контролировали с помощью анализа LC-MS, который показал полное превращение в желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, вливали в делительную воронку и экстрагировали водой. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 10 г; градиент этилацетат в гептане) с получением 55 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого воскообразного твердого вещества (выход 55%). MS (ESI) m/z: 342,5 (MH⁺).

Пример 34.

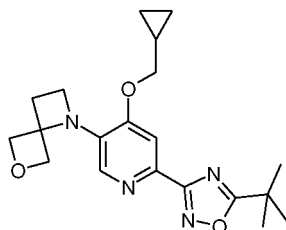
3-[5-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 9b с использованием 1-метилциклопропанкарбоновой кислоты (CAS 6914-76-7) и 5-циклопропил-N'-гидрокси-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинимид-амида, описанного в примере 33a, в качестве исходных веществ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 340,4 (MH⁺).

Пример 35.

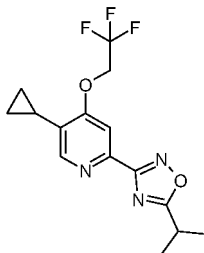
1-[6-(5-трет-Бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил]-6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 32е с использованием 3-(5-бром-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил)-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазола и 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептана гемиоксалата (CAS 1359655-43-8) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. MS (ESI) m/z : 371,4 (MH^+).

Пример 36.

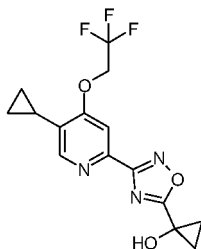
3-[5-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-5-пропан-2-ил-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 33b с использованием 5-циклопропил-N-гидрокси-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинимидамида и изобутирилхлорида (CAS 79-30-1) в качестве исходных веществ и очищали с помощью флэш-хроматографии. MS (ESI) m/z : 328,1 (MH^+).

Пример 37.

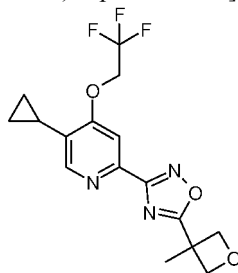
1-[3-[5-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропан-1-ол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 9b с использованием 1-гидроксициклопропанкарбоновой кислоты (CAS 17994-25-1) и 5-циклопропил-N'-гидрокси-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколин-имидамида (описанного в примере 33а) в качестве исходных веществ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 342,1 (MH^+).

Пример 38.

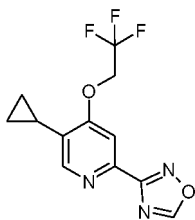
3-[5-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 9b с использованием 3-метилоксетан-3-карбоновой кислоты (CAS 28562-68-7) и 5-циклопропил-N'-гидрокси-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинимид-амида (описан в примере 33а) в качестве исходных веществ и очищали с помощью флэш-хроматографии. MS (ESI) m/z : 356,5 (MH^+).

Пример 39.

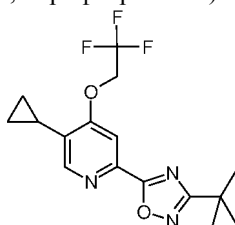
3-[5-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол



5-Циклопропил-N-гидрокси-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинимидамид, описанный в примере 33а, (60 мг; 218 мкмоль, экв.: 1,00) объединяли с DCM (2,6 мл) и обрабатывали триэтилортоформиатом (129 мг; 145 мкл; 872 мкмоль, экв.: 4,0) в атмосфере азота. Полученный раствор затем обрабатывали боронтрифторидэфиром (3,09 мг; 2,76 мкл; 21,8 мкмоль, экв.: 0,1) и оставляли перемешиваться в течение 2 ч при КТ. Добавляли еще 0,5 экв. триэтилортоформиата (16,1 мг) и 0,1 экв. боронтрифторидэфират (0,773 мг) и эту смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Смесь доводили до щелочного значения pH с помощью NaHCO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Затем водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, высушивали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , 10 г; градиент этилацетат в гептане), с получением 48 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 77%). MS (ESI) m/z: 286,4 (MH^+).

Пример 40.

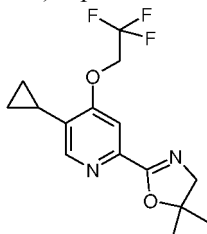
3-трет-Бутил-5-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 7f с использованием 5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколиновой кислоты и N'-гидроксипивалимида (CAS 42956-75-2) в качестве исходных веществ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 342,5 (MH^+).

Пример 41.

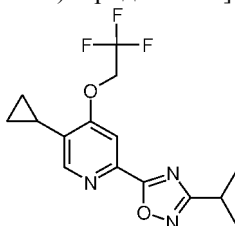
2-[5-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил]-5,5-диметил-4Н-1,3-оксазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 11 с использованием 5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколиновой кислоты (ранее описана в примере 7e) и 1-амино-2-метилпропан-2-ола (CAS 2854-16-2) в качестве исходных веществ для первой стадии. Вторая стадия отличается в следующем. К раствору 5-циклопропил-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинимид (60 мг; 0,181 ммоль; экв.: 1,00) в DCM (900 мкл) добавляли метансульфоновую кислоту (59 мкл, 0,9 ммоль; экв.: 5,0). Реакционную смесь нагревали при 40°C 2 ч. LC-MS-анализ показал завершение реакции. Экстрагировали смесью DCM/насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Органический слой высушивали над MgSO_4 и выпаривали. Очищали на колонке с SiO_2 градиентом гептан/этилацетат. MS (ESI) m/z: 315,5 (MH^+) с получением 5,9 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного вязкого масла.

Пример 42.

5-[5-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил]-3-пропан-2-ил-1,2,4-оксадиазол

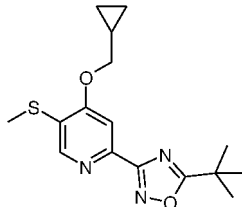


Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 7f с использованием 5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколиновой кислоты и N'-гидроксиизобутиримидида (CAS 35613-84-4) в качестве исходных веществ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 328,4 (MH⁺).

Пример 43.

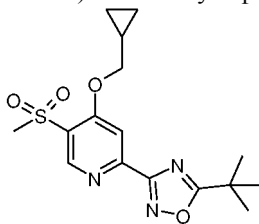
5-трет-Бутил-3-[4-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилпиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол.

а) 5-трет-Бутил-3-[4-(циклопропилметокси)-5-(метилтио)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



К раствору 3-(5-бром-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил)-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазола, ранее описанного в примере 32d, (0,08 г; 227 мкмоль, экв.: 1,00), в сухом DMF (1,5 мл) в атмосфере аргона добавляли метантиол, соль натрия (CAS 5188-07-8) (19,4 мг; 273 мкмоль, экв.: 1,2) и полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи и контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь вливали в делительную воронку, разбавляли с этилацетатом, экстрагировали водным 1 М раствором NaHCO₃. Водную фазу обратно экстрагировали этилацетатом, органическую фазу объединяли, высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 10 г SiO₂, элюировали смесью гептан/этилацетат с получением 49 мг желаемого продукта (выход 67%). MS (ESI) m/z: 319,9 (MH⁺).

б) 5-трет-Бутил-3-[4-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилпиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол

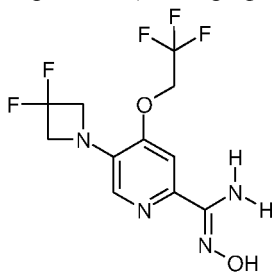


К раствору 5-трет-бутил-3-[4-(циклопропилметокси)-5-(метилтио)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазола (0,045 г; 141 мкмоль, экв.: 1,00) в DCM (1 мл) добавляли m-CPBA (63,1 мг; 282 мкмоль, экв.: 2,0). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и контролировали с помощью LC-MS. Наблюдалось лишь частичное превращение в сульфоксид при отсутствии исходного вещества, но большая часть продукта представляла собой сульфоксид. Добавляли m-CPBA (12,2 мг; 70,4 мкмоль, экв.: 0,5) к реакционной смеси и перемешивали при КТ в течение 2 ч; контрольный анализ с помощью LC-MS показал изменение в превращении, но не полное превращение. Тем не менее, реакцию останавливали. Выпаривали летучие вещества и остаток перерастворяли в DMSO для очистки с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки, с получением 18,3 мг желаемого продукта (выход 37%). MS (ESI) m/z: 352,5 (MH⁺).

Пример 44.

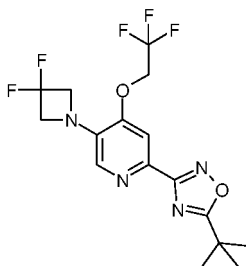
5-трет-Бутил-3-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол.

а) 5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-N'-гидрокси-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинимидамид



К раствору 5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколино-нитрила, ранее описанного в примере 15с, (1 г; 3,41 ммоль; экв.: 1,00) в EtOH (16,6 мл) добавляли гидроксиламина гидрохлорид (261 мг; 156 мкл; 3,75 ммоль; экв.: 1,1) и триэтиламин (380 мг; 524 мкл; 3,75 ммоль; экв.: 1,1). Реакционную смесь нагревали до 70°C и оставляли на полчаса. Анализ с помощью LC-MS показал завершение реакции. Реакционную смесь вливали в делительную воронку, добавляли этилацетат и смесь экстрагировали водным насыщенным 1 М раствором NaHCO₃. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха с получением 1,09 г желаемого соединения в виде белого порошка (выход 98%). MS (ESI) m/z: 327,2 (MH⁺).

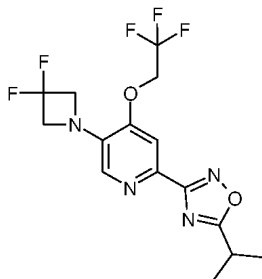
b) 5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол



К раствору 5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-N'-гидроксид-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола (0,08 г; 245 мкмоль, экв.: 1,00) в сухом DMF (1,09 мл) в атмосфере аргона добавляли K_2CO_3 (37,3 мг; 270 мкмоль, экв.: 1,1), а затем пивалоилхлорид (CAS 3282-30-2) (32,5 мг; 33,2 мкл; 270 мкмоль, экв.: 1,1). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 45 мин и контролировали с помощью анализа LC-MS, который показал полное превращение в промежуточный продукт. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 120°C и контролировали с помощью анализа LC-MS, который показал полное превращение в желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, вливали в делительную воронку и экстрагировали водой. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , градиент этилацетат в гептане) с получением 44 мг указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (выход 45%). MS (ESI) m/z: 393,1 (MH^+).

Пример 45.

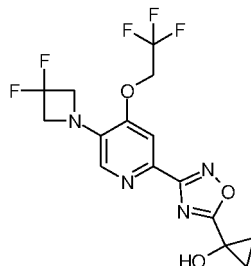
3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-5-пропан-2-ил-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 44b с использованием 5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-N'-гидроксид-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола (CAS 79-30-1) в качестве исходных веществ и очищали с помощью флэш-хроматографии. MS (ESI) m/z: 379,1 (MH^+).

Пример 46.

1-[3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропан-1-ол

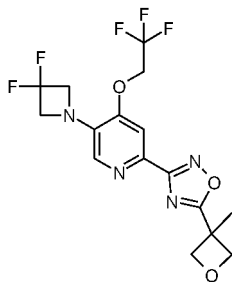


К раствору 1-гидроксициклопропанкарбоновой кислоты (CAS 17994-25-1) (27,5 мг; 270 мкмоль, экв.: 1,1) в DMF (1,44 мл) добавляли CDI (43,7 мг; 270 мкмоль, экв.: 1,1) и полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 45 мин, с последующим добавлением 5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-N'-гидроксид-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола, ранее описанного в примере 44a, (80 мг; 245 мкмоль, экв.: 1,00). Реакционную смесь затем перемешивали при КТ в течение 2 ч и отслеживали ход реакции с помощью анализа LC-MS, показавшего полный расход исходного вещества с образованием промежуточного продукта. Реакционную смесь затем нагревали до 130°C и оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и экстрагировали водой. Органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , 10 г; градиент этилацетат в гептане) с получением 41,7 мг указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (выход 43%). MS (ESI) m/z: 393,4 (MH^+).

Пример 47.

3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-5-(3-метилоксетан-3-ил)-

1,2,4-оксадиазол

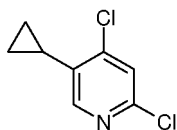


Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 46 с использованием 3-метилоксетан-3-карбоновой кислоты (CAS 28562-68-7) и 5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-N'-гидрокси-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиколинимидамида в качестве исходных веществ и очищали с помощью флэш-хроматографии. MS (ESI) m/z : 407,5 (MH^+).

Пример 48.

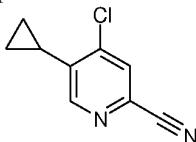
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]оксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол.

а) 2,4-Дихлор-5-циклопропилпиридин



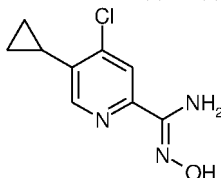
К раствору 5-бром-2,4-дихлорпиридина (CAS 849937-96-8) (22,95 г; 96,1 ммоль; экв.: 1,00) в толуоле (352 мл) и воде (48,0 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (431 мг; 1,92 ммоль; экв.: 0,02), бутилди-1-адамантилфосфин (1,03 г; 2,88 ммоль; экв.: 0,03), циклопропилтрифторборат калия (CAS 1065010-87-8) (14,9 г; 101 ммоль; экв.: 1,05) и Cs_2CO_3 (62,6 г; 192 ммоль; экв.: 2,0). Полученную реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение ночи и контролировали с помощью ТСХ. Оказалось, что реакция прошла лишь частично, поэтому добавляли еще 0,5 экв. (7,5 г) циклопропилтрифтората калия (3 раза). Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем разбавляли этилацетатом и этот раствор вливали в делительную воронку. Экстрагировали водным раствором насыщенным $NaHCO_3$, органическую фазу высушивали над $NaSO_4$ и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 330 г SiO_2 , элюировали смесью гептан/этилацетат, с получением 7,39 г желаемого продукта (выход 40%). MS (ESI) m/z : 188,2 (M).

б) 4-Хлор-5-циклопропилпиколинонитрил



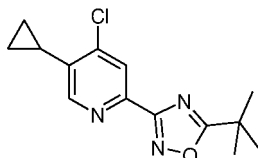
К раствору 2,4-дихлор-5-циклопропилпиридина (7,35 г; 39,1 ммоль; экв.: 1,00) в сухом DMF (130 мл) добавляли $dppf$ (1,73 г; 3,13 ммоль; экв.: 0,08), а затем дицианоцинк (2,75 г; 23,5 ммоль; экв.: 0,6) и Pd_2dba_3 (1,95 ммоль; экв.: 0,05). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч, контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite, фильтрат разбавляли этилацетатом, экстрагировали водой, водную фазу обратно экстрагировали этилацетатом, органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очищали на колонке с 330 г SiO_2 , элюировали смесью гептана и EtOAc, с получением 6,82 г указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (выход 97%). MS (ESI) m/z : 179,2 (MH^+).

с) 4-Хлор-5-циклопропил-N-гидроксипиколинимидамид



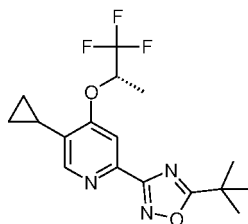
К раствору 4-хлор-5-циклопропилпиколинонитрила (3,2 г; 17,9 ммоль; экв.: 1,00) в EtOH (120 мл) добавляли гидроксилламин гидрохлорид (1,87 г; 26,9 ммоль; экв.: 1,5) и триэтиламин (5 мл; 35,8 ммоль; экв.: 2,0). Реакционную смесь нагревали при 90°C и отслеживали с помощью LC-MS. Реакционную смесь вливали в делительную воронку, разбавляли с DCM и эту смесь экстрагировали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением белого кристаллического твердого вещества (выход 96%). MS (ESI) m/z : 212,5 (MH^+).

д) 5-трет-Бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол



К раствору 4-хлор-5-циклопропил-N-гидроксипиколинимидамида (3,64 г; 17,2 ммоль; экв.: 1,00) в сухом DMF (115 мл) добавляли пивалоилхлорид (CAS 3282-30-2) (2,7 г; 2,75 мл; 22,4 ммоль; экв.: 1,3) и триэтиламин (4,79 мл; 34,4 ммоль; экв.: 2,0). Реакционную смесь перемешивали при КТ 30 мин. Анализ с помощью LC-MS показал образование промежуточного продукта. Реакционную смесь затем нагревали до 110°C в течение ночи. Растворитель частично выпаривали, неочищенное вещество экстрагировали этилацетатом и водным насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали. Очищали на колонке с SiO_2 с помощью MPLC ISCO, градиент этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого вязкого масла (выход 77%). MS (ESI) m/z : 278,6 (MH^+).

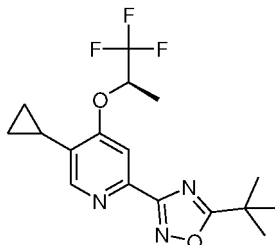
е) 5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]оксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



К раствору 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола (0,05 г; 180 мкмоль, экв.: 1,00) в сухом DMF (1,5 мл) добавляли (S)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (CAS 3539-97-7) (30,8 мг; 270 мкмоль, экв.: 1,5), а затем NaH (10,8 мг; 270 мкмоль, экв.: 1,5). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин, затем перемешивали при микроволновом облучении в течение 30 мин при 100°C и отслеживали ход реакции с помощью LC-MS. Реакционную смесь гасили водой и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки с получением 44,2 мг желаемого продукта (выход 69%). MS (ESI) m/z : 356,5 (MH^+).

Пример 49.

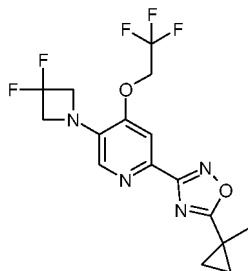
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]оксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и (R)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (75% в TBME) (CAS 17628-73-8) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 356,5 (MH^+).

Пример 50.

3-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)]-5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол

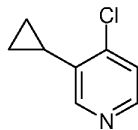


Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 46 с использованием 1-метилциклопропанкарбоновой кислоты (CAS 6914-76-7) и 5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-N'-гидрокси-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинимидамида в качестве исходных веществ и очищали флэш-хроматографией. MS (ESI) m/z : 391,1 (MH^+).

Пример 51.

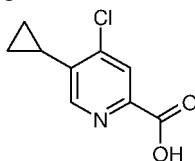
3-трет-Бутил-5-[5-циклопропил-4-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]оксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол.

а) 4-Хлор-3-циклопропилпиридин



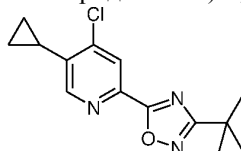
К раствору 3-бром-4-хлорпиридина (7,1 г; 36,9 ммоль; экв.: 1,00) в смеси толуол/вода (153 мл/18 мл) добавляли циклопропилтрифторборат калия (CAS 1065010-87-8) (8,41 г; 38,7 ммоль; экв.: 1,05), ацетат палладия(II) (331 мг; 1,48 ммоль; экв.: 0,04), карбонат цезия (30,1 г; 92,2 ммоль; экв.: 2,5) и бутилди-1-адамантилфосфин (661 мг; 1,84 ммоль; экв.: 0,05). Реакционную смесь перемешивали при 115°C в течение ночи в атмосфере аргона. Анализ с помощью LC-MS показал наличие продукта. Экстрагировали смесью вода/этилацетат (3 раза). Органический слой высушивали над $MgSO_4$ и выпаривали. Очищали на колонке с SiO_2 градиентом гептан/этилацетат с получением 3,8 г желаемого соединения в виде желтого масла (выход 67%). MS (ESI) m/z : 154,0 (MH^+).

б) 4-Хлор-5-циклопропилпиридин-2-карбоновая кислота



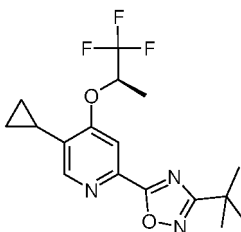
К раствору N,N-диметилэтанолamina (2,18 г; 2,46 мл; 24,4 ммоль; экв.: 2,5) в гексане при -15°C в атмосфере аргона медленно добавляли BuLi, 1,6 М раствор в гексане (30,5 мл; 48,8 ммоль; экв.: 5,0). Реакционную смесь перемешивали при -15°C в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до -78°C, после чего вносили 4-хлор-3-циклопропилпиридин (1,5 г; 9,77 ммоль; экв.: 1,0). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при -78°C, после чего добавляли гранулы сухого льда. Реакционную смесь медленно доводили до -20°C. С помощью анализа LC-MS подтвердили образование продукта. Реакционную смесь гасили водой и перемешивали 5 мин. Экстрагировали водным 4 М раствором HCl и этилацетатом (3 раза). Органический слой высушивали над $MgSO_4$ и выпаривали с получением желтого масла. В неочищенное вещество вливали диэтиловый эфир с получением белой суспензии и помещали в холодильник. Фильтровали и промывали эфиром. Маточный раствор концентрировали и снова добавляли эфир. Осадок фильтровали и высушивали в высоком вакууме с получением 850 мг указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (выход 44%). MS(ESI, m/z): 196,0 (MH^+).

с) 3-трет-Бутил-5-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол



К раствору 4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-карбоновой кислоты (300 мг; 1,52 ммоль; экв.: 1,00) в сухом DMF (6 мл) добавляли CDI (369 мг; 2,28 ммоль; экв.: 1,5) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при КТ. Затем добавляли N'-гидроксипивалимидамид (CAS 42956-75-2) (265 мг; 2,28 ммоль; экв.: 1,5), перемешивали в течение 1 ч при КТ и нагревали до 100°C в течение ночи. Ход реакции контролировали с помощью LC-MS. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в этилацетате. Экстрагировали с помощью 1 М $NaHCO_3$, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , 10 г; элюент: гептан/этилацетат), с получением 100 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой жидкости (выход 23%). MS (ESI) m/z : 278,4 (MH^+).

д) 3-трет-Бутил-5-[5-циклопропил-4-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]оксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол

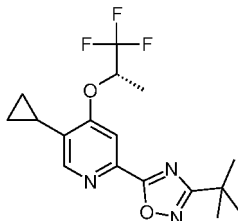


К раствору 3-трет-бутил-5-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола (48 мг; 173 мкмоль, экв.: 1,00) в сухом DMF (100 мл) добавляли (R)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (84,5 мг; 518 мкмоль, экв.: 3,0) (CAS 17628-73-8) и NaH (20,7 мг; 518 мкмоль, экв.: 3,0) и реакционную смесь перемешивали

при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь затем нагревали до 100°C в течение 30 мин в микроволновом шкафу. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 356,3 (MH⁺).

Пример 52.

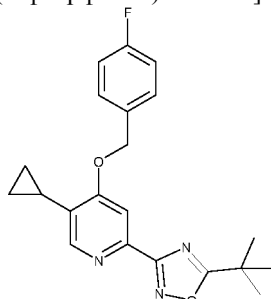
3-трет-Бутил-5-[5-циклопропил-4-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 51 d с использованием 3-трет-бутил-5-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и (S)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (CAS 3539-97-7) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 356,4 (MH⁺).

Пример 53.

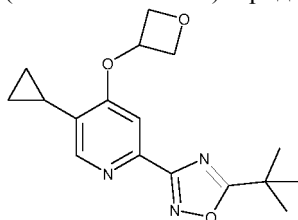
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-[(4-фторфенил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48e с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и (4-фторфенил)метанола (CAS 459-56-3) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 368,6 (MH⁺).

Пример 54.

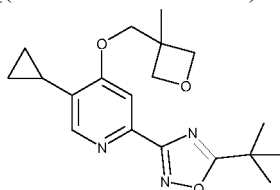
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48e с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и оксетан-3-ола (CAS 7748-36-9) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 316,5 (MH⁺).

Пример 55.

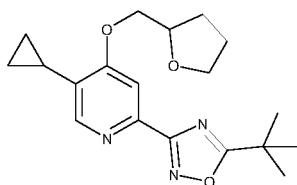
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48e с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и (3-метилоксетан-3-ил)метанола (CAS 3143-02-0) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 344,5 (MH⁺).

Пример 56.

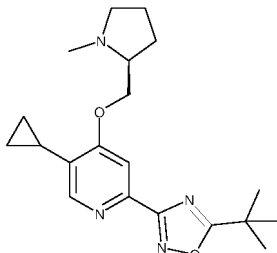
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксолан-2-илметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и (тетрагидрофуран-2-ил)метанола (CAS 97-99-4) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 344,6 (MH^+).

Пример 57.

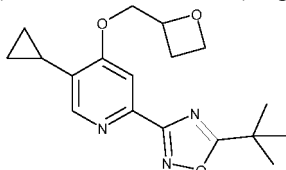
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола (CAS 34381-71-0) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 357,2 (MH^+).

Пример 58.

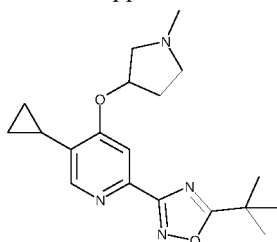
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксетан-2-илметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и оксетан-2-илметанола (CAS 61266-70-4) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 330,5 (MH^+).

Пример 59.

5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-метилпирролидин-3-ил)окси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол

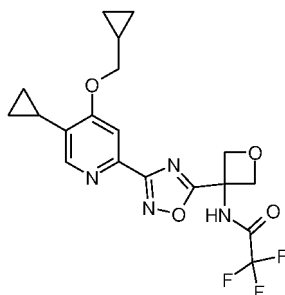


Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 1-метилпирролидин-3-ола (CAS 13220-33-2) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 343,5 (MH^+).

Пример 60.

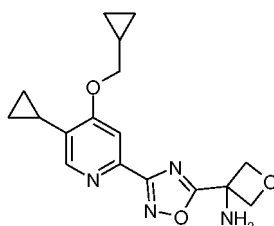
3-[3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]оксетан-3-амин.

а) N-(3-(3-(5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)оксетан-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 9b с использованием 3-(2,2,2-трифторацетида)оксетан-3-карбоновой кислоты (CAS 1392072-19-3) и 5-циклопропил-4-(циклопропил-метокси)-N'-гидроксиимидазид в качестве исходных веществ. DMF выпаривали, остаток перерастворяли в этилацетате и вливали в делительную воронку, экстрагировали водным 1 М раствором NaHCO_3 , органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию в SiO_2 колонке, элюировали смесью гептан/этилацетат. MS (ESI) m/z : 425,2 (MH^+).

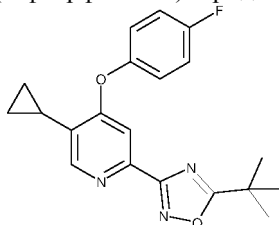
b) 3-[3-[5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]оксетан-3-амин



Раствор N-(3-(3-(5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)оксетан-3-ил)-2,2,2-трифторацетида (0,06 г; 141 мкмоль, экв.: 1,00) в 7 н аммиаке в MeOH (1,01 мл; 7,07 ммоль; экв.: 50,0) перемешивали при 100°C в течение 30 мин при микроволновом облучении и отслеживали ход реакции с помощью LC-MS. Когда реакция была завершена, летучие вещества удаляли в вакууме, а остаток повторно растворяли в DMF. Очистку проводили препаративной ВЭЖХ без обработки и с получением 9 мг желаемого продукта. MS (ESI) m/z : 329,4 (MH^+).

Пример 61.

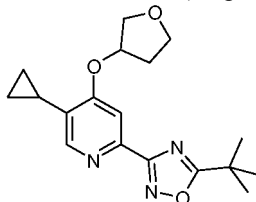
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(4-фторфенокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48e с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 4-фторфенола (CAS 371-41-5) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 354,5 (MH^+).

Пример 62.

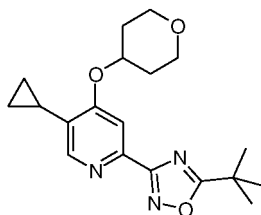
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксолан-3-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48e с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и тетрагидрофуран-3-ола (CAS 453-20-3) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 330,5 (MH^+).

Пример 63.

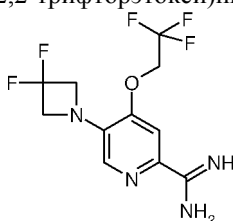
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксан-4-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (CAS 2081-44-9) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 344,5 (MH^+).

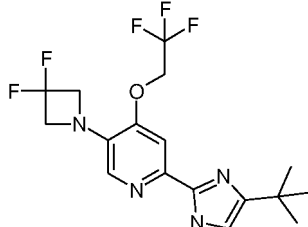
Пример 64.

2-(5-трет-Бутил-1Н-имидазол-2-ил)-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин.
а) 5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинимидамид



К раствору хлорида аммония (47,4 мг; 887 мкмоль, экв.: 2) в толуоле (0,56 мл) добавляли при 0°C в течение 10 мин триметилалюминий (443 мкл; 887 мкмоль, экв.: 2,0). Затем реакционную смесь доводили до КТ в течение 20 мин. Затем добавляли растворенный в толуоле 5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколионитрил (130 мг; 443 мкмоль, экв.: 1,00), описанный ранее в примере 15с, и реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до КТ, гасили водой и вливали в суспензию DCM/силикагель. Затем эту смесь фильтровали и промывали метанолом с получением 250 мг желтого твердого вещества. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией на SiO_2 , 10 г; градиент метанола в DCM, с получением 21 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого порошка (выход 15%). MS (ESI) m/z : 311,4 (MH^+).

б) 2-(5-трет-Бутил-1Н-имидазол-2-ил)-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин

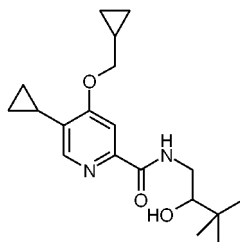


5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинимидамид (20 мг; 64,5 мкмоль, экв.: 1,00), 1-бром-3,3-диметилбутан-2-он (24,2 мг; 18,2 мкл; 135 мкмоль, экв.: 2,1) и DBU (49,1 мг; 48,6 мкл; 322 мкмоль, экв.: 5,0) объединяли с этанолом (0,77 мл). Реакционную смесь нагревали до 115°C и перемешивали в течение ночи. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 5 мг указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (выход 19%). MS (ESI) m/z : 391,5 (MH^+).

Пример 65.

5-трет-Бутил-2-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,3-оксазол.

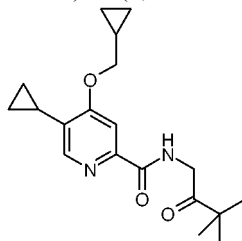
а) 5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)-N-(2-гидроксипропан-3,3-диметилбутил)пиколинамид



К раствору 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиколиновой кислоты, ранее описанной в примере 1е, (200 мг; 0,857 ммоль; экв.: 1,00) в 8,5 мл DCM добавляли HATU (158 мг; 1,03 ммоль; экв.: 1,2) и DIPEA (449 мкл; 2,57 ммоль; экв.: 3,0). Реакционную смесь перемешивали 15 мин при 40°C, затем добавляли 1-амино-3,3-диметилбутан-2-ол гидрохлорид (158 мг; 1,03 ммоль; экв.: 1,2) (CAS 1438-15-9). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 40°C. Экстрагировали смесью DCM/насыщенный водный раствор

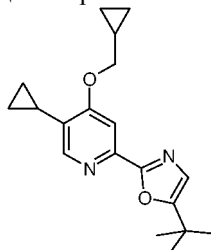
NaHCO_3 . Органический слой высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Очищали на колонке с SiO_2 градиентом гептан/этилацетат с получением 126 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного вязкого масла (выход 44%). MS (ESI) m/z : 333,5 (MH^+).

б) 5-Циклопропил-4-(циклопропилметокси)-N-(3,3-диметил-2-оксобутил)пиколинамид



К раствору 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)-N-(2-гидрокси-3,3-диметилбутил)пиколинамида (125 мг; 0,376 ммоль, экв.: 1,00) в DCM (3,8 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (181 мг; 0,414 ммоль; экв.: 1,1) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Анализ LC-MS показал завершение реакции. К неочищенному веществу добавляли тиосульфат натрия раствор и перемешивали в течение 10 мин, после чего экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и DCM. Очищали на колонке с SiO_2 градиентом гептан/этилацетат с получением 116 мг указанного в заголовке соединения в виде белого воскообразного твердого вещества (выход 93%). MS (ESI) m/z : 331,5 (MH^+).

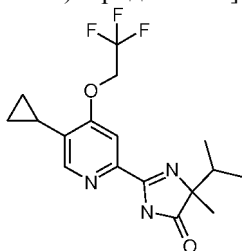
с) 5-трет-Бутил-2-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,3-оксазол



Гексахлорэтан растворяли в безводном ацетонитриле. Затем в ацетонитриле растворяли 5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)-N-(3,3-диметил-2-оксобутил)пиколинамид и вносили в смесь. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли к ней триэтиламин, а затем трифенилфосфин. Ледяную баню убирали и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Анализ с помощью LC-MS показал, что осталось небольшое количество исходного вещества. Добавляли еще 3 экв. гексахлорэтана, триэтиламина и в конце трифенилфосфина при 0°C . Ацетонитрил выпаривали и неочищенное вещество 3 раза экстрагировали смесью DCM/солевой раствор. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали. Очищали на колонке с SiO_2 градиентом гептан/этилацетат с получением 14 мг указанного в заголовке соединения (выход 60%). MS (ESI) m/z : 313,5 (MH^+).

Пример 66.

2-[5-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-4-метил-4-пропан-2-ил-1Н-имидазол-5-он



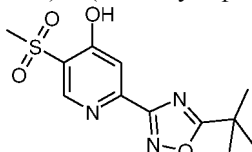
К 5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиколиновой кислоте, ранее описанной в примере 7е, (100 мг; 383 мкмоль, экв.: 1,00) в 1,2-дихлорэтаноле (1,91 мл) добавляли тионилхлорид (68,3 мг; 41,9 мкл; 574 мкмоль, экв.: 1,5). Реакционную смесь нагревали до 90°C и выдерживали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Продукт сразу же использовали на следующей стадии и растворяли в THF (526 мкл). Добавляли смесь 2-амино-2,3-диметилбутанамида (46,6 мг; 358 мкмоль, экв.: 1,00) и триэтиламина (36,2 мг; 49,8 мкл; 358 мкмоль, экв.: 1,0) в 130 мкл тетрагидрофурана и реакционную смесь перемешивали при 4 ч при КТ. Реакционную смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом и органические слои объединяли, высушивали и концентрировали в вакууме с получением твердого вещества, которое сразу же использовали на следующей стадии и растворяли в THF (536 мкл). Эту смесь добавляли к раствору гидроксида калия (40,3 мг; 718 мкмоль, экв.: 2,0) и воды (15 мкл) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, после чего высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали флэш-

хроматографией (SiO_2 , 10 г; градиент этилацетат в гептане), с получением 43 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 34%). MS (ESI) m/z : 356,1 (MH^+).

Пример 67.

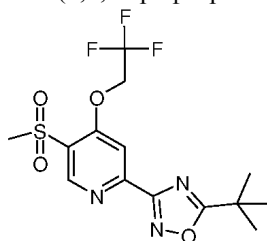
5-трет-Бутил-3-[5-метилсульфонил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол.

а) 2-(5-трет-Бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-(метилсульфонил)пиридин-4-ол



К раствору 5-трет-бутил-3-(4-(циклопропилметокси)-5-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола, описанного в примере 43, (330 мг; 939 мкмоль, экв.: 1,00) в сухом DCM (5 мл) в атмосфере аргона добавляли 1 М раствор BBr_3 в DCM (1,88 мл; 1,88 ммоль; экв.: 2,0). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и отслеживали ход реакции с помощью LC-MS до полного превращения. Реакционную смесь гасили добавлением воды, перемешивали в течение 10 мин и затем эту смесь вливали в делительную воронку, pH доводили до 7 и экстрагировали с помощью DCM и затем этилацетатом. Все органические слои высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха с получением 140 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 50%). MS (ESI) m/z : 296,4 (MH^+).

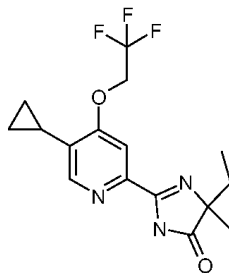
б) 5-трет-Бутил-3-[5-метилсульфонил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



К раствору 2-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-(метилсульфонил)пиридин-4-ола (40 мг; 135 мкмоль, экв.: 1,00) в DMF (1 мл) добавляли Cs_2CO_3 (65,7 мг; 202 мкмоль, экв.: 1,5) и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (CAS 6226-25-1) (62,4 мг; 38,8 мкл; 269 мкмоль, экв.: 2,0). Реакционную смесь выдерживали при 90°C в течение 1,5 ч в микроволновом шкафу и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 380,5 (MH^+).

Пример 68.

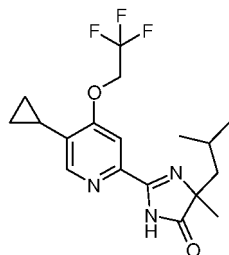
2-[5-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-4-этил-4-метил-1Н-имидазол-5-он



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 66 с использованием 5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиколиновой кислоты (экв.: 1,0), ранее описанной в примере 7е, с CDI (экв.: 1,1), DIPEA (экв.: 2,2) и 1-амино-2-метил-1-оксобутан-2-алюминия хлорида (CAS 18305-22-1) в качестве исходных веществ для стадии амидного сочетания. MS (ESI) m/z : 342,1 (MH^+).

Пример 69.

2-[5-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-4-метил-4-(2-метилпропил)-1Н-имидазол-5-он



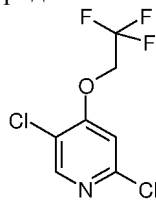
Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 68 с использованием 5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиколиновой кислоты (экв.: 1,0), ранее описанной в примере 7е, с CDI (экв.: 1,1), DIPEA (экв.: 2,2) и 2-амино-2,4-диметилпентанамидом (CAS 113509-60-7) в качестве ис-

ходных веществ для стадии амидного сочетания. MS (ESI) m/z : 370,5 (MH^+).

Пример 70.

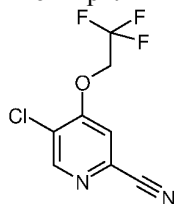
5-трет-Бутил-3-[5-хлор-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)]-1,2,4-оксадиазол.

а) 2,5-Дихлор-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин



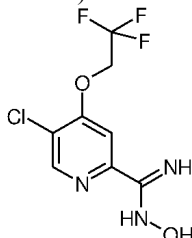
К раствору 2,5-дихлорпиридин-4-ола (CAS 847664-65-7) (5 г; 30,5 ммоль; экв.: 1,00) в DMF (51 мл) добавляли карбонат цезия (14,9 г; 45,7 ммоль; экв.: 1,5) и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (6,59 мл; 45,7 ммоль; экв.: 1,5). Реакционную смесь выдерживали при 90°C в течение ночи. Смесь фильтровали для удаления Cs_2CO_3 (осадок на фильтре промывали этилацетатом) и выпаривали растворитель. Экстрагировали неочищенное вещество смесью этилацетат/вода. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали. Очищали на колонке с SiO_2 с помощью MPLC Isco, градиентом гептан/этилацетат с получением 6,64 г указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (выход 88%). MS (ESI) m/z : 246,3 (MH^+).

б) 5-Хлор-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинонитрил



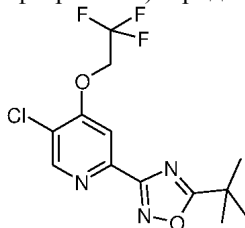
2,5-Дихлор-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин (4 г; 16,3 ммоль; экв.: 1,00), дицианоцинк (2,1 г; 17,9 ммоль; экв.: 1,1), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (721 мг; 1,3 ммоль; экв.: 0,08) и $Pd_2(dba)_3$ (744 мг; 0,813 ммоль; экв.: 0,05) объединяли в DMF и реакционную смесь нагревали при 100°C 2 суток. Выпаривали растворитель, экстрагировали смесью этилацетат/насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Органический слой высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Хроматографировали на колонке с SiO_2 с помощью MPLC Isco градиентом гептан/этилацетат с получением 2,1 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 54%). MS (ESI) m/z : 237,3 (MH^+).

с) 5-Хлор-N-гидрокси-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинимидамид



К раствору 5-хлор-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинонитрила (200 мг; 0,845 ммоль; экв.: 1,00) в EtOH (5,6 мл) добавляли гидроксилламин гидрохлорид (65 мг; 0,93 ммоль; экв.: 1,1) и триэтиламин (128 мг; 177 мкл; 1,27 ммоль; экв.: 1,5). Реакционную смесь нагревали микроволновым облучением 30 мин при 80°C и отслеживали с помощью LC-MS. Реакционную смесь вливали в делительную воронку, вносили DCM и эту смесь экстрагировали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 223 мг указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (выход 97%). MS (ESI) m/z : 270,4 (MH^+).

д) 5-трет-Бутил-3-[5-хлор-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)]-1,2,4-оксадиазол

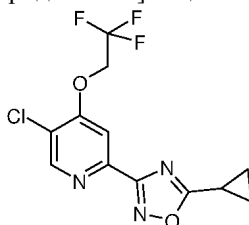


К раствору 5-хлор-N-гидрокси-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинимидамида (0,1 г; 371 мкмоль, экв.: 1,00) в сухом DMF (2,5 мл) в атмосфере аргона добавляли DIPEA (130 мкл; 742 мкмоль, экв.: 2,0), а затем пивалоилхлорид (CAS 3282-30-2) (53,7 мг; 54,8 мкл; 445 мкмоль, экв.: 1,2). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 45 мин и контролировали с помощью анализа LC-MS, который показал полное

превращение в промежуточный продукт. Реакционную смесь нагревали микроволновым облучением 30 мин при 120°C и контролировали с помощью анализа LC-MS, который показал полное превращение в желаемый продукт. Растворитель выпаривали и неочищенное вещество разбавляли этилацетатом, вливали в делительную воронку и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 20 г; градиент этилацетат в гептане) с получением 92 мг указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (выход 73%). MS (ESI) m/z: 336,4 (MH⁺).

Пример 71.

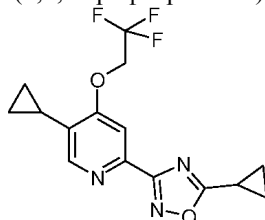
3-[5-Хлор-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 70d с использованием 5-хлор-N'-гидрокси-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-5-циклопропилкарбонимидида и циклопропанкарбонической кислоты (CAS 1759-53-1) в качестве исходных веществ, с HATU (экв.: 1,2) и DIPEA (экв.: 2,0) и нагревали микроволновым облучением 30 мин при 120°C. MS (ESI) m/z: 320,4 (MH⁺).

Пример 72.

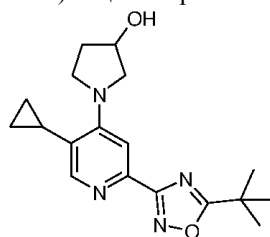
5-Циклопропил-3-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 33b с использованием 5-циклопропил-N'-гидрокси-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-5-циклопропилкарбонимидида и циклопропанкарбонилхлорида (CAS 4023-34-1) в качестве исходных веществ и очищали с помощью флэш-хроматографии. MS (ESI) m/z: 326,6 (MH⁺).

Пример 73.

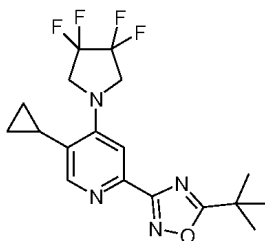
1-[2-(5-трет-Бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]пирролидин-3-ол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48e с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 3-пирролидинола (CAS 40499-83-0) (экв.: 2,0) в качестве исходных веществ в NMP с K₂CO₃ (экв.: 3,0), нагревали 1 ч 30 мин при 200°C микроволновым облучением и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 329,6 (MH⁺).

Пример 74.

5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол

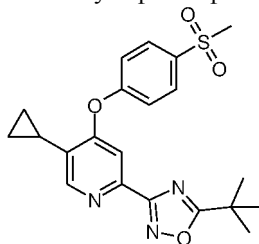


Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48e с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 3,3,4,4-тетрафторпирролидина

гидрохлорида (CAS 1810-13-5) (экв.: 2,0) в качестве исходных веществ в сульфолане с K_2CO_3 (экв.: 3,0), нагревали 2 ч при 180°C микроволновым облучением и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 385,6 (MH^+).

Пример 75.

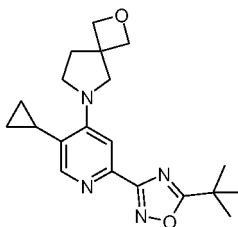
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(4-метилсульфонилфенокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 4-метилсульфонилфенола (CAS 14763-60-1) (экв.: 1,2) в качестве исходных веществ в NMP, нагревали 1 ч при 180°C микроволновым облучением и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 414,6 (MH^+).

Пример 76.

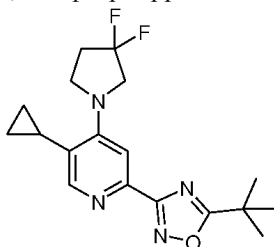
7-[2-(5-трет-Бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]-2-окса-7-азаспиро[3.4]октан



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 2-окса-6-азаспиро[3.4]октана (CAS 220290-68-6) (экв.: 2,0) в качестве исходных веществ в NMP с K_2CO_3 (экв.: 3,0), нагревали 1 ч 30 мин при 200°C микроволновым облучением и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 355,6 (MH^+).

Пример 77.

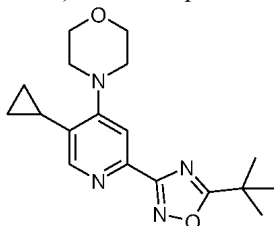
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 3,3-дифторпирролидина гидрохлорида (CAS 163457-23-6) (экв.: 2,0) в качестве исходных веществ в сульфолане с K_2CO_3 (экв.: 3,0), нагревали 30 мин при 220°C микроволновым облучением и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 349,6 (MH^+).

Пример 78.

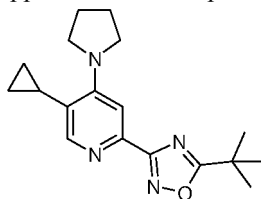
4-[2-(5-трет-Бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]морфолин



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и морфолина (CAS 110-91-8) (экв.: 1,2) в качестве исходных веществ в DMSO с CsF (экв.: 1) и триэтиламино (экв.: 2,0), нагревали 24 ч при 150°C и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 329,6 (MH^+).

Пример 79.

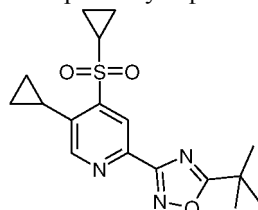
5-трет-Бутил-3-(5-циклопропил-4-пирролидин-1-илпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и пирролидина (CAS 123-75-1) (экв.: 2) в качестве исходных веществ в NMP с K_2CO_3 (экв.: 3,0), нагревали 1 ч 30 мин при 200°C микроволновым облучением и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 313,3 (MH^+).

Пример 80.

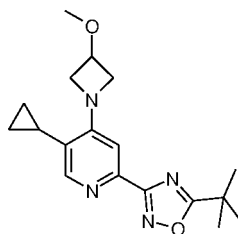
5-трет-Бутил-3-(5-циклопропил-4-циклопропилсульфонилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол



К раствору 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола (50 мг; 0,18 ммоль), ранее описанного в примере 48d, в DMA (2 мл) во флаконе для микроволнового облучения добавляли циклопропансульфинат натрия (CAS 910209-21-1) (46,1 мг; 0,36 ммоль; экв.: 2,0) и DMAP (44 мг; 0,36 ммоль; экв.: 2,0). Сосуд закрывали и реакционную смесь нагревали 2 суток при 140°C. Выпаривали DMA. Неочищенное вещество затем экстрагировали смесью этилацетат/насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали. Очищали на колонке с SiO_2 градиентом этилацетат/гептан с получением 37 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного вязкого масла (выход 59%). MS (ESI) m/z : 348,6 (MH^+).

Пример 81.

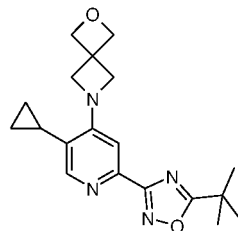
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(3-метоксизетидин-1-ил)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 3-метоксизетидина (CAS 110925-17-2) (экв.: 2,0) в качестве исходных веществ в этиленгликоле с Cs_2CO_3 (экв.: 3,0), нагревали 6 ч при 100°C и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ после фильтрации. MS (ESI) m/z : 329,6 (MH^+).

Пример 82.

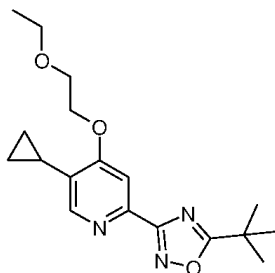
6-[2-(5-трет-Бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (CAS 174-78-7) (экв.: 2) в качестве исходных веществ в этиленгликоле с Cs_2CO_3 (экв.: 3), нагревали 6 ч при 100°C и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ после фильтрации. MS (ESI) m/z : 341,6 (MH^+).

Пример 83.

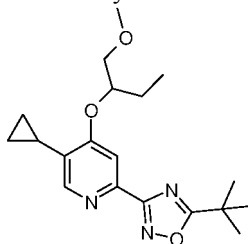
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(2-этоксиэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 2-этоксиэтанола (CAS 110-80-5) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 332,6 (MH^+).

Пример 84.

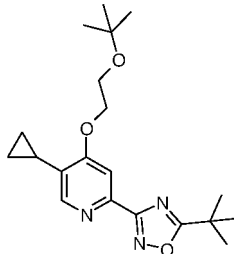
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-метоксибутан-2-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 1-метоксибутан-2-ола (CAS 53778-73-7) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 346,6 (MH^+).

Пример 85.

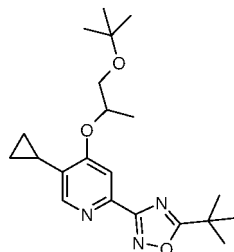
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-[2-[(2-метилпропан-2-ил)окси]этокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и моно-трет-бутилового эфира этиленгликоля (CAS 7580-85-0) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 360,7 (MH^+).

Пример 86.

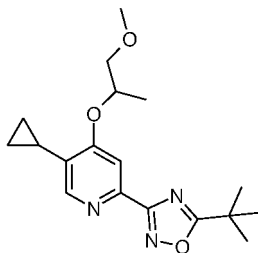
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-[1-[(2-метилпропан-2-ил)окси]пропан-2-илокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 1-трет-бутоксипропан-2-ола (CAS 57018-52-7) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 374,8 (MH^+).

Пример 87.

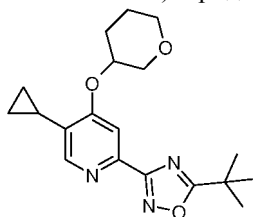
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-метоксипропан-2-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 1-метоксипропан-2-ола (CAS 107-98-2) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 332,7 (MH^+).

Пример 88.

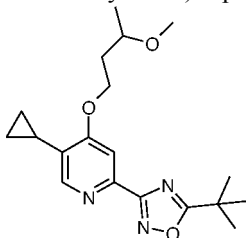
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксан-3-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и тетрагидропиран-3-ола (CAS 19752-84-2) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 344,6 (MH^+).

Пример 89.

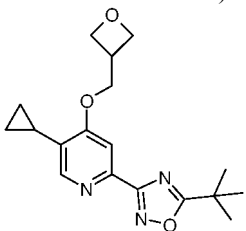
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(3-метоксибутоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 3-метоксибутанола (CAS 2517-43-3) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 346,6 (MH^+).

Пример 90.

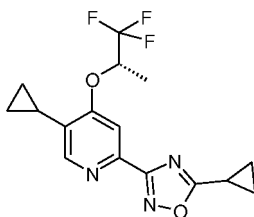
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксетан-3-илметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 3-оксетанметанола (CAS 6246-06-6) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 330,6 (MH^+).

Пример 91.

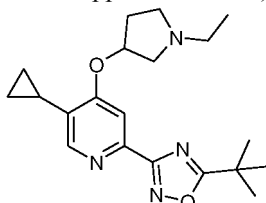
5-Циклопропил-3-[5-циклопропил-4-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]оксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 33b с использованием (S,Z)-5-циклопропил-N-гидрокси-4-(1,1,1-трифторпропан-2-илокси)пиколинимидамида (получали по аналогии с примером 33a, но с использованием (S)-1,1,1-трифторпропан-2-ола на первой стадии примера 7a) и изобутирилхлорида (CAS 79-30-1) в качестве исходных веществ и очищали флэш-хроматографией. MS (ESI) m/z: 340,1 (MH⁺).

Пример 92.

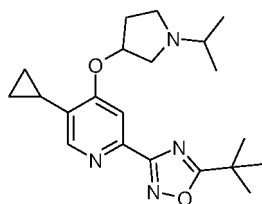
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-этилпирролидин-3-ил)окси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48e с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 1-этил-3-пирролидинола (CAS 30727-14-1) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 357,6 (MH⁺).

Пример 93.

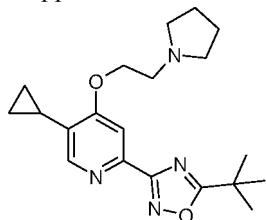
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-пропан-2-илпирролидин-3-ил)окси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48e с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 1-изопропилпирролидинола (CAS 42729-56-6) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 371,7 (MH⁺).

Пример 94.

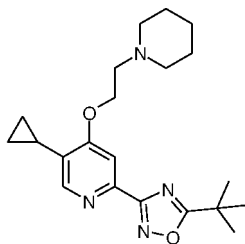
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(2-пирролидин-1-илэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48e с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина (CAS 2955-88-6) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 357,6 (MH⁺).

Пример 95.

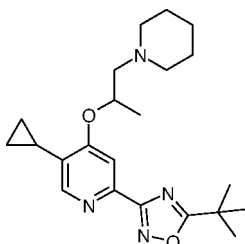
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(2-пиперидин-1-илэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 1-(2-гидроксиэтил)пиперидина (CAS 3040-44-6) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 371,7 (MH^+).

Пример 96.

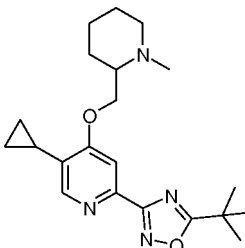
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-пиперидин-1-илпропан-2-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и альфа-метил-1-пиперидинэтанол (CAS 934-90-7) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 385,7 (MH^+).

Пример 97.

5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-[(1-метилпиперидин-2-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол

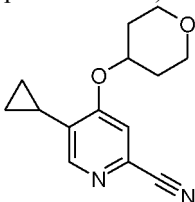


Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 1-метил-2-пиперидинметанола (CAS 20845-34-5) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 371,7 (MH^+).

Пример 98.

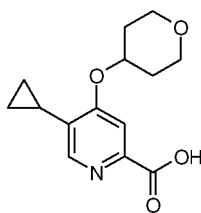
2-трет-Бутил-5-[5-циклопропил-4-(оксан-4-илокси)пиридин-2-ил]-1,3,4-оксадиазол.

а) 5-Циклопропил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)пиколинитрил



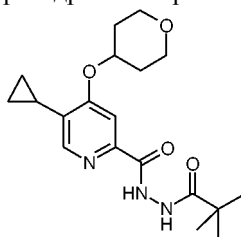
К раствору 4-хлор-5-циклопропилпиколинитрила (300 мг; 1,68 ммоль; экв.: 1,00), ранее описанного в примере 48b, в сухом DMF (11 мл) с тетрагидро-2Н-пиран-4-олом (CAS 2081-44-9) (189 мг; 176 мкл; 1,85 ммоль; экв.: 1,1) добавляли NaH (60% в масле, 73,9 мг; 1,85 ммоль; экв.: 1,1). Реакционную смесь перемешивали при КТ 15 мин, затем 30 мин при 110°C при микроволновом облучении. Растворитель частично выпаривали. Экстрагировали смесью этилацетат/насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали. Очищали на колонке с SiO_2 с помощью MPLC ISCO, градиент гептан/этилацетат, с получением 245 мг указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого порошка (выход 59%). MS (ESI) m/z : 245,6 (MH^+).

б) 5-Циклопропил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)пиколиновая кислота



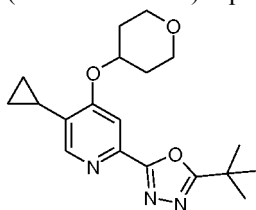
5-Циклопропил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)пиколинонитрил (240 мг; 0,982 ммоль; экв.: 1,00) растворяли в 25% водном растворе HCl (9 мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C. Через 3 ч реакция была завершена, и смесь охлаждали до КТ. Нейтрализовали HCl водным 6 М раствором NaOH, а затем гранулами NaOH. Затем pH доводили до 1-2 2 М раствором HCl. Образовавшийся осадок отфильтровывали с получением 140 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого порошка (выход 54%). MS (ESI) m/z: 264,6 (MH⁺).

с) 5-Циклопропил-N-пивалоил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)пиколино-гидразид



К 5-циклопропил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)пиколиновой кислоте (70 мг; 266 мкмоль, экв.: 1,00) в 1,2-дихлорэтаноле (1,33 мл) добавляли тионилхлорид (47,4 мг; 29,1 мкл; 399 мкмоль, экв.: 1,5). Реакционную смесь нагревали до 90°C и выдерживали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакция была завершена, и реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный продукт сразу же использовали на следующей стадии и растворяли в THF (391 мкл) для проведения реакции с пивалогидразидом (35,0 мг; 292 мкмоль, экв.: 1,1) и триэтиламиноном (40,4 мг; 55,6 мкл; 399 мкмоль, экв.: 1,5) при КТ в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом, вливали в водный раствор NaHCO₃ (1 М). Затем смесь экстрагировали этилацетатом и органические слои объединяли, высушивали и концентрировали в вакууме для использования в неочищенном виде. MS (ESI) m/z: 362,6 (MH⁺).

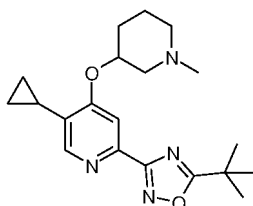
d) 2-трет-Бутил-5-[5-циклопропил-4-(оксан-4-илокси)пиридин-2-ил]-1,3,4-оксадиазол



К раствору трифенилфосфиноксида (193 мг; 692 мкмоль, экв.: 3,0) в сухом DCM (0,231 мл) при 0°C медленно добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (97,7 мг; 58,5 мкл; 346 мкмоль, экв.: 1,5). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при этой температуре, а затем доводили до комнатной температуры и добавляли 5-циклопропил-N'-пивалоил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)пиколино-гидразид (83,4 мг; 231 мкмоль, экв.: 1,00), предварительно высушенный азеотропной перегонкой с толуолом. Реакционную смесь затем перемешивали еще в течение 30 мин при КТ, после чего контрольный анализ с помощью LC-MS показал, что реакция завершена. Реакционную смесь затем разбавляли с DCM, вливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM. После этого водный слой обратно экстрагировали с помощью DCM, затем органические слои объединяли, высушивали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 10 г; градиент этилацетата в гептане) с получением 33,9 мг указанного в заголовке соединения (выход 42%). MS (ESI) m/z: 344,6 (MH⁺).

Пример 99.

5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-метилпиперидин-3-ил)окси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол

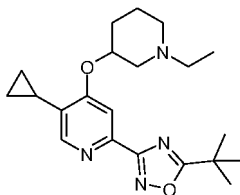


Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-

трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 3-гидрокси-N-метилпиперидина (CAS 3554-74-3) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 357,7 (MH⁺).

Пример 100.

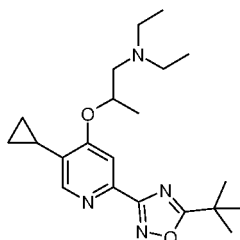
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-этилпиперидин-3-ил)окси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 3-гидрокси-N-этилпиперидина (CAS 13444-24-1) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 371,7 (MH⁺).

Пример 101.

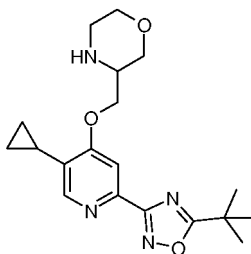
2-[2-(5-трет-Бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]окси-N,N-диэтилпропан-1-амин



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 1-диэтиламино-2-пропанола (CAS 4402-32-8) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 373,7 (MH⁺).

Пример 102.

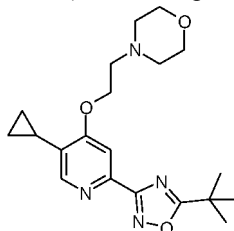
3-[[2-(5-трет-Бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]оксиметил]морфолин



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 3-гидроксиметилморфолина (CAS 103003-01-6) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 359,6 (MH⁺).

Пример 103.

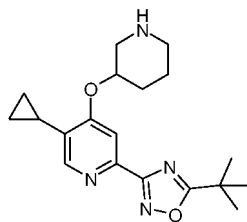
4-[2-[2-(5-трет-Бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]оксиэтил]морфолин



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и N-(2-гидроксиэтил)морфолина (CAS 622-40-2) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 373,7 (MH⁺).

Пример 104.

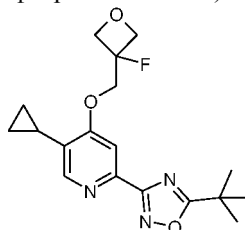
5-трет-Бутил-3-(5-циклопропил-4-пиперидин-3-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и (R,S)-Вос-3-гидроксипиперидина (CAS 85275-45-2) в качестве исходных веществ. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали. Продукт использовали в неочищенном виде и непосредственно растворяли в HCl (4 М) в диоксане и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ после выпаривания растворителя. MS (ESI) m/z : 343,7 (MH^+).

Пример 105.

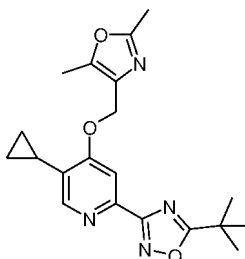
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-[(3-фтороксетан-3-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и (3-фтор-оксетан)метанола (CAS 865451-85-0) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 348,5 (MH^+).

Пример 106.

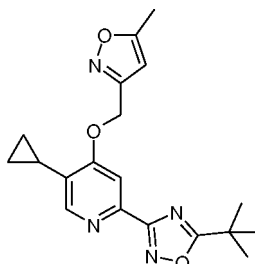
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-[(2,5-диметил-1,3-оксазол-4-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и (2,5-диметил-1,3-оксазол-4-ил)метанола (CAS 92901-94-5) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 369,6 (MH^+).

Пример 107.

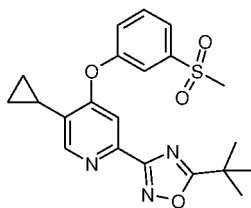
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и (5-метилизоксазол-3-ил)метанола (CAS 35166-33-7) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 355,6 (MH^+).

Пример 108.

5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(3-метилсульфонилфеноксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол

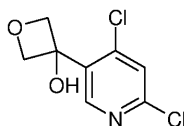


Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 3-(метилсульфонил)фенола (CAS 14763-61-2) в качестве исходных веществ с Cs_2CO_3 (экв.: 1,5) и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 414,5 (MH^+).

Пример 109.

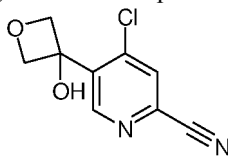
5-трет-Бутил-3-[5-(3-фтороксетан-3-ил)-4-(оксан-4-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол.

а) 3-(4,6-Дихлорпиридин-3-ил)оксетан-3-ол



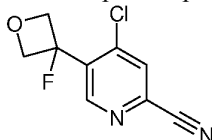
К раствору 5-бром-2,4-дихлорпиридина (15 г; 66,1 ммоль; экв.: 1,00) (CAS 849937-96-8) в сухом THF (300 мл), охлажденному до -15°C , в атмосфере аргона добавляли комплекс изопропилмагнийхлорида и хлорида лития (53,4 мл; 69,4 ммоль; экв.: 1,05) и эту смесь перемешивали при -15°C в течение 1 ч. К реакционной смеси, охлажденной до -15°C , медленно добавляли чистый оксетан-3-он (5,24 г; 72,7 ммоль; экв.: 1,1) и оставляли реакционную смесь нагреваться до КТ в течение ночи. Ход реакции отслеживали с помощью LC-MS. Реакционную смесь гасили добавлением воды и переносили в делительную воронку. Разбавляли этилацетатом, экстрагировали насыщенным водным NH_4Cl и собирали органическую фазу. Водную фазу обратно экстрагировали этилацетатом; органические фазы объединяли, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 330 г SiO_2 , элюировали смесью гептан/этилацетат с получением 10,5 г желаемого продукта виде белого твердого вещества (выход 72%). MS (ESI) m/z : 220,4 (MH^+).

б) 4-Хлор-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиколинонитрил



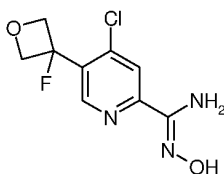
К раствору 3-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)оксетан-3-ола (5,0 г; 22,7 ммоль; экв.: 1,00) в сухом DMF (100 мл) в атмосфере аргона добавляли дицианоцинк (1,47 г; 12,5 ммоль; экв.: 0,55), dppf (1,26 г; 2,27 ммоль; экв.: 0,1) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,04 г; 1,14 ммоль; экв.: 0,05). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч и отслеживали ход реакции с помощью LC-MS. Выпаривали DMF, остаток разбавляли этилацетатом и вливали в делительную воронку. Экстрагировали насыщенным водным раствором NH_4Cl . Образовывался коллоид Pd, который удаляли фильтрацией через слой Celite. Органическую фазу собирали; водную фазу обратно экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 120 г SiO_2 , элюировали смесью гептан/этилацетат с получением 4,1 г желаемого продукта (выход 86%). MS (ESI) m/z : 209,0 (MH^+).

с) 4-Хлор-5-(3-фтороксетан-3-ил)пиридин-2-карбонитрил



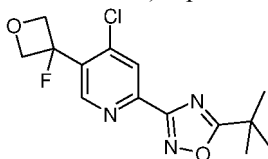
К раствору 4-хлор-5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиколинонитрила (0,2 г; 950 мкмоль, экв.: 1,00) в сухом DCM (6 мл), охлажденному до -78°C , добавляли DAST (161 мг; 132 мкл; 997 мкмоль, экв.: 1,05). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин, оставляли нагреться до 0°C и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили добавлением водного 2 М раствора Na_2CO_3 , эту смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин и вливали в делительную воронку. Экстрагировали, органическую фазу собирали, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 20 г SiO_2 , элюировали смесью гептан/этилацетат с получением 184 мг желаемого продукта (выход 91%). MS (ESI) m/z : 213,0 (MH^+).

д) 4-Хлор-5-(3-фтороксетан-3-ил)-N-гидроксипиридин-2-карбоксимидамид



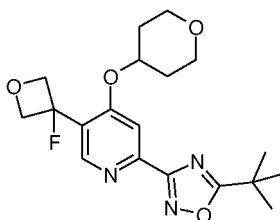
К раствору 4-хлор-5-(3-фтороксетан-3-ил)пиколинонитрила (500 мг; 2,35 ммоль; экв.: 1,00) в этаноле (15 мл) добавляли гидросиламин гидрохлорид (196 мг; 2,82 ммоль; экв.: 1,2) и триэтиламин (476 мг; 656 мкл; 4,7 ммоль; экв.: 2,0). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Выпаривали легколетучие вещества, остаток перерастворили в этилацетате, вливали в делительную воронку и экстрагировали водным 1 М раствором NaHCO_3 . Органические слои высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 20 г SiO_2 , элюировали смесью гептан/этилацетат с получением 490 мг желаемого соединения (выход 84%). MS (ESI) m/z : 246,4 (MH^+).

е) 5-трет-Бутил-3-[4-хлор-5-(3-фтороксетан-3-ил)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



К раствору 4-хлор-5-(3-фтороксетан-3-ил)-N'-гидросипиколинимидамида (490 мг; 1,99 ммоль; экв.: 1,00) в сухом DMF (7 мл) в атмосфере аргона добавляли K_2CO_3 (358 мг; 2,59 ммоль; экв.: 1,3) и медленно вносили пивалоилхлорид (CAS 3282-30-2) (265 мг; 270 мкл; 2,19 ммоль; экв.: 1,1). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ и контролировали с помощью LC-MS. Реакционную смесь затем перемешивали при 130°C в течение 1 ч 30 мин и отслеживали ход реакции с помощью LC-MS. Реакционную смесь вливали в делительную воронку, разбавляли с EtOAc и экстрагировали водным 1 М раствором NaHCO_3 . Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Очищали флэш-хроматографией с получением 374 мг указанного в заголовке соединения (выход 54%). MS (ESI) m/z : 312,5 (MH^+).

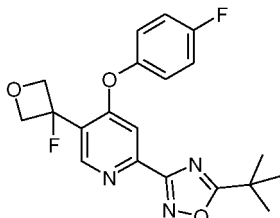
ф) 5-трет-Бутил-3-[5-(3-фтороксетан-3-ил)-4-(оксан-4-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



К раствору 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-(3-фтороксетан-3-ил)пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола (50 мг; 144 мкмоль, экв.: 1,00) в сухом DMF (1 мл) добавляли NaH (6,35 мг; 159 мкмоль, экв.: 1,1) и тетрагидропиран-4-ол (16,2 мг; 159 мкмоль, экв.: 1,1) (CAS 2081-44-9). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин и затем перемешивали при 110°C в течение 30 мин при микроволновом облучении, отслеживали ход реакции с помощью анализа LC-MS. Реакционную смесь гасили добавлением нескольких капель воды и смесь непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без дополнительной обработки, с получением 43 мг указанного в заголовке соединения. MS (ESI) m/z : 378,6 (MH^+).

Пример 110.

5-трет-Бутил-3-[5-(3-фтороксетан-3-ил)-4-(4-фторфенокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол

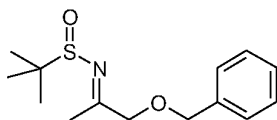


Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 109f с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-(3-фтороксетан-3-ил)пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 4-фторфенола (CAS 371-41-5) в качестве исходных веществ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z : 388,5 (MH^+).

Пример 111.

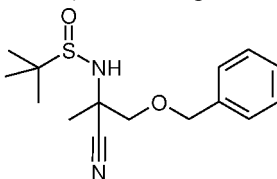
3-[2-[5-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-4-метил-5Н-1,3-оксазол-4-ил]-5-метил-1,2,4-оксадиазол.

а) N-(1-(Бензилокси)пропан-2-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид



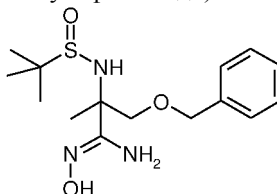
К раствору 1-(бензилокси)пропан-2-она (4,0 г; 21,9 ммоль; экв.: 1,00) (CAS 22539-93-1) в сухом THF (100 мл) в атмосфере аргона добавляли 2-метилпропан-2-сульфинамид (2,79 г; 23,0 ммоль; экв.: 1,05) (CAS 146374-27-8) и этоксид титана(IV) (5,25 г; 4,83 мл; 23,0 ммоль; экв.: 1,05). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до КТ и, перемешивая, гасили добавлением 10 мл водного насыщенного раствора NaCl. Полученную гетерогенную смесь перемешивали в течение 20 мин, затем фильтровали через слой Celite и, наконец, полученный фильтрат концентрировали, разбавляли этилацетатом и экстрагировали водным раствором насыщенным раствором NaCl. Органическую фазу собирали, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 120 г SiO_2 , элюировали смесью гептан/этилацетат, с получением 2,62 г указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (выход 45%). MS (ESI) m/z: 268,6 (MH^+).

б) N-(1-(Бензилокси)-2-цианопропан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



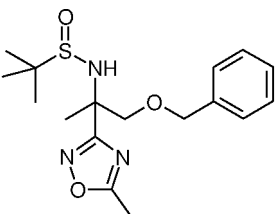
К раствору N-(1-(бензилокси)пропан-2-илиден)-2-метилпропан-2-сульфин-амида (2,6 г; 9,72 ммоль; экв.: 1,00) в сухом THF (45 мл) в атмосфере аргона добавляли CsF (1,62 г; 10,7 ммоль; экв.: 1,1), а затем триметилсилилцианид (1,06 г; 1,43 мл; 10,7 ммоль; экв.: 1,1). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и отслеживали ход реакции с помощью ТСХ (этилацетат, спрей-реагент KMnO_4). Концентрировали в вакууме, разбавляли этилацетатом, экстрагировали водой, органическую фазу растворяли в солевом растворе, а затем высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 70 г SiO_2 , элюировали смесью гептан/этилацетат с получением 2,55 г желаемого продукта (выход 89%). MS (ESI) m/z: 295,5 (MH^+).

с) 3-(Бензилокси)-2-(1,1-диметиолэтилсульфинамидо)-N'-гидрокси-2-метилпропанамид



К суспензии карбоната калия (2,44 г; 17,6 ммоль; экв.: 1,5) в сухом этаноле (40 мл) в атмосфере аргона добавляли гидроксиламина гидрохлорид (858 мг; 12,3 ммоль; экв.: 1,05) и эту смесь перемешивали при КТ в течение 20 мин. Добавляли раствор N-(1-(бензилокси)-2-цианопропан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,46 г; 11,8 ммоль; экв.: 1,00) в сухом этаноле (30 мл) к вышеуказанной реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение ночи и отслеживали ход реакции с помощью ТСХ (этилацетат, УФ 254 нм и спрей-реагент KMnO_4). Выпаривали легколетучие вещества, остаток суспендировали в этилацетате, экстрагировали водным 2 М раствором Na_2CO_3 , водную фазу обратно экстрагировали этилацетатом, органическую фазу объединяли, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 50 г SiO_2 , элюировали смесью DCM и метанола с получением 3,1 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 81%). MS (ESI) m/z: 328,6 (MH^+).

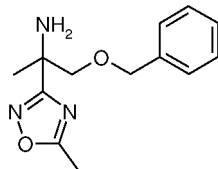
д) N-(1-(Бензилокси)-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



К раствору 3-(бензилокси)-2-(1,1-диметиолэтилсульфинамидо)-N-гидрокси-2-метилпропанамид-амида (3,1 г; 9,47 ммоль; экв.: 1,00) в сухом DMF (50 мл) в атмосфере аргона добавляли карбонат калия (1,57 г; 11,4 ммоль; экв.: 1,2) и уксусный ангидрид (967 мг; 893 мкл; 9,47 ммоль; экв.: 1,0). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и отслеживали ход реакции с помощью LC-MS для контроля образования ацетилированного промежуточного продукта. Реакционную смесь затем перемешивали при

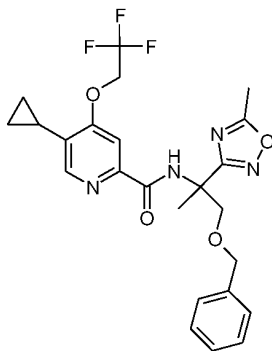
120°C в течение 2 ч, ход реакции отслеживали с помощью LC-MS. Выпаривали легколетучие вещества, остаток перерастворяли в этилацетате, экстрагировали 1 М водным раствором NaHCO_3 , водную фазу обратно экстрагировали этилацетатом, органические фазы объединяли, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 120 г SiO_2 , элюировали смесью гептан/этилацетат, с получением 2,25 г указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (выход 68%). MS (ESI) m/z : 352,6 (MH^+).

е) 1-(Бензилокси)-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропан-2-амин



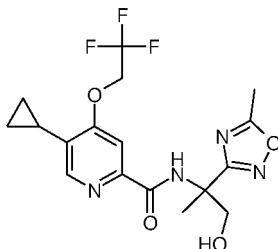
К раствору N-(1-(бензилокси)-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,25 г; 6,4 ммоль; экв.: 1,00) в MeOH (25 мл) добавляли HCl 4 М в диоксане (4,8 мл; 19,2 ммоль; экв.: 3,0). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и отслеживали ход реакции с помощью LC-MS. Выпаривали легколетучие вещества, остаток повторно растворяли в этилацетате, экстрагировали 2 М водным раствором Na_2CO_3 . Водную фазу обратно экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 50 г SiO_2 , элюировали смесью гептан/этилацетат, с получением 1,52 г желаемого продукта в виде светло-желтого масла (выход 96%). MS (ESI) m/z : 248,6 (MH^+).

г) N-(1-(Бензилокси)-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропан-2-ил)-5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколиинамид



К раствору 5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколиновой кислоты (0,4 г; 1,53 ммоль; экв.: 1,00), ранее описанной в примере 7е, в сухом DMF (10 мл) в атмосфере аргона добавляли TBUTU (516 мг; 1,61 ммоль; экв.: 1,05) и триэтиламин (186 мг; 256 мкл; 1,84 ммоль; экв.: 1,2). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин и затем к реакционной смеси добавляли 1-(бензилокси)-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропан-2-амин (398 мг; 1,61 ммоль; экв.: 1,05). Реакционную смесь затем перемешивали при КТ в течение ночи и отслеживали ход реакции с помощью LC-MS. Выпаривали DMF. Остаток перерастворяли в этилацетате и экстрагировали 1 М водным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 50 г SiO_2 , элюировали смесью гептан/этилацетат с получением 805 мг желаемого продукта (выход 93%). MS (ESI) m/z : 491,5 (MH^+).

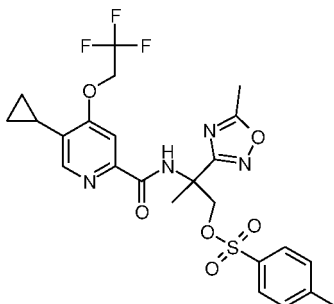
г) 5-Циклопропил-N-(1-гидрокси-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропан-2-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколиинамид



К раствору N-(1-(бензилокси)-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропан-2-ил)-5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколиинамида (0,1 г; 204 мкмоль, экв.: 1,00) в сухом DCM (1 мл), охлажденному до 0°C, в атмосфере аргона добавляли 1,0 М раствор BBr_3 в DCM (224 мкл; 224 мкмоль, экв.: 1,1). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и затем перемешивали при КТ в течение 1 ч, отслеживали ход реакции с помощью анализа LC-MS. Смесь разбавляли с помощью DCM, гасили добавлением водного 2 М раствора Na_2CO_3 и эту смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь вливали в делительную воронку, органическую фазу собирали, водную фазу обратно экстрагировали с помощью DCM,

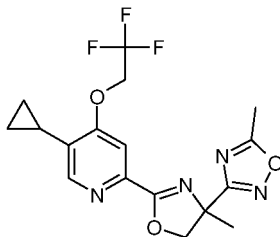
органические фазы объединяли, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Проводили флэш-хроматографию на колонке с 10 г SiO_2 , элюировали смесью гептан/этилацетат, с получением 80 мг желаемого продукта (выход 92%). MS (ESI) m/z : 401,5 (MH^+).

h) 2-(5-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинамидо)-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропил 4-метилбензолсульфонат



К раствору 5-циклопропил-N-(1-гидрокси-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропан-2-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинамида (0,1 г; 250 мкмоль, экв.: 1,00) в сухом DCM (2 мл) добавляли DMAP (15,3 мг; 125 мкмоль, экв.: 0,5), K_2CO_3 (48,3 мг; 350 мкмоль, экв.: 1,4), а затем 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (47,6 мг; 250 мкмоль, экв.: 1,0). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и отслеживали ход реакции с помощью LC-MS. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и воды, вливали в делительную воронку, экстрагировали и органическую фазу собирали. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без очистки. MS (ESI) m/z : 555,4 (MH^+).

i) 3-(2-(5-Циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-4-метил-4,5-дигидрооксазол-4-ил)-5-метил-1,2,4-оксадиазол

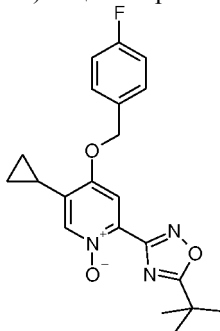


К раствору 2-(5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколинамидо)-2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропила 4-метилбензолсульфоната (0,06 г; 108 мкмоль, экв.: 1,00) в сухом DMF (1 мл) добавляли триэтиламин (16,4 мг; 22,6 мкл, 162 мкмоль, экв.: 1,5) и 3,3-дифторазетидин гидрохлорид (CAS 288315-03-7) (16,8 мг; 130 мкмоль, экв.: 1,2). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 45 мин при микроволновом облучении и отслеживали ход реакции с помощью анализа LC-MS, который показал превращение в побочный продукт за счет внутримолекулярного закрытия кольца в оксазолидин. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без выделения с получением 6,2 мг указанного в заголовке соединения. MS (ESI) m/z : 383,5 (MH^+).

Пример 112.

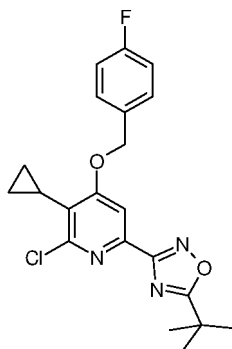
5-трет-Бутил-3-(6-хлор-5-циклопропил-4-(4-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол.

а) 2-(5-трет-Бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропил-4-(4-фторбензилокси)пиридин-1-оксид



К раствору 5-трет-бутил-3-(5-циклопропил-4-(4-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола (326 мг; 887 мкмоль, экв.: 1,00), ранее описанного в примере 53, в сухом DCM (4,93 мл) добавляли m-CPBA (459 мг; 1,33 ммоль, экв.: 1,5) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Экстрагировали смесью NaHCO_3 /DCM. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали. Очищали флэш-хроматографией на колонке с SiO_2 градиентом DCM и метанола с получением 445 мг указанного в заголовке соединения (выход 78%). MS (ESI) m/z : 384,6 (MH^+).

б) 5-трет-Бутил-3-(6-хлор-5-циклопропил-4-(4-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол

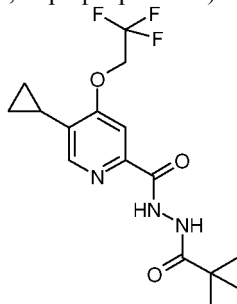


2-(5-трет-Бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропил-4-(4-фторбензилокси)пиридин-1-оксид (123 мг; 321 мкмоль, экв.: 1,00) растворяли в смеси DCM/DMF: 1/1 (2,8 мл). Эту смесь охлаждали до 0°C и медленно вносили оксалилхлорид (204 мг; 139 мкл; 1,6 ммоль; экв.: 5,0). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем доводили температуру до КТ и проводили реакцию в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением водного раствора Na_2CO_3 и перемешивали в течение 15 мин при 0°C. Эту смесь разбавляли этилацетатом и экстрагировали водным раствором Na_2CO_3 . Органическую фазу собирали; водную фазу обратно экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией на SiO_2 с помощью MPLC ISCO, градиент гептан/этилацетат, с получением 15 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного вязкого масла. MS (ESI) m/z : 402,5 (MH^+).

Пример 113.

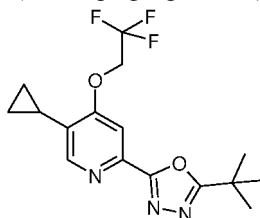
2-трет-Бутил-5-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)]-1,3,4-оксадиазол.

а) 5-Циклопропил-N'-пивалоил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколиногидразид



К 5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколиновой кислоте (100 мг; 383 ммоль; экв.: 1,00), ранее описанной в примере 7e, в DCM (1,91 мл) добавляли оксалилхлорид (50 мкл; 0,574 ммоль; экв.: 1,5) и DMF (2 мкл; 0,019 ммоль; экв.: 0,05). Считали, что реакция была завершена, и реакционную смесь концентрировали в вакууме. Продукт сразу же использовали на следующей стадии и растворяли в THF (563 мкл) для проведения реакции с пивалогидразидом (55,0 мг; 459 мкмоль, экв.: 1,2) (CAS 42826-42-6) и триэтиламино (58,1 мг; 80,0 мкл; 574 мкмоль, экв.: 1,5) при КТ в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом, вливали в 1 М раствор NaHCO_3 . Затем ее экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли, высушивали, концентрировали в вакууме с получением 130 мг указанного в заголовке соединения и использовали в виде неочищенного вещества (выход 94%). MS (ESI) m/z : 360,6 (MH^+).

б) 2-трет-Бутил-5-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)]-1,3,4-оксадиазол



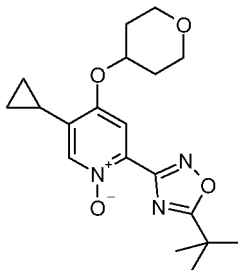
Трифторметансульфоновой ангидрид (153 мг; 91,7 мкл; 543 мкмоль, экв.: 1,5) медленно добавляли к раствору трифенилфосфиноксида (302 мг; 1,09 ммоль; экв.: 3,0) в сухом DCM (0,231 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при этой температуре, после чего ее доводили до комнатной температуры и добавляли 5-циклопропил-N-пивалоил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиколиногидразид (130 мг; 362 мкмоль, экв.: 1,00), предварительно высушенный азеотропной перегонкой с толуолом. Реакционную смесь затем перемешивали еще в течение 30 мин при КТ, после чего проводили контрольный анализ с помощью LC-MS, который показал, что реакция завершена. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью DCM и вливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Водный слой затем обратно экстрагировали с помощью DCM, далее органические слои объединя-

ли, высушивали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , 10 г; градиент этилацетат в гептане) с получением 56 мг указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (выход 45%). MS (ESI) m/z : 342,6 (MH^+).

Пример 114.

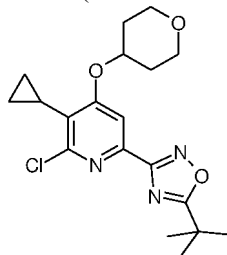
5-трет-Бутил-3-[6-хлор-5-циклопропил-4-(оксан-4-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол.

а) 2-(5-трет-Бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)пиридин-1-оксид



К раствору 5-трет-бутил-3-(5-циклопропил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола (64 мг; 186 мкмоль, экв.: 1,00), ранее описанного в примере 63, в сухом DCM (1,04 мл) добавляли *m*-CPBA (96,5 мг; 280 мкмоль, экв.: 1,5). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ. Экстрагировали с помощью $\text{NaHCO}_3/\text{DCM}$. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали. Очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , 70 г; элюент: этилацетат/гептан) с получением 59 мг желаемого соединения (выход 88%). MS (ESI) m/z : 360,6 (MH^+).

б) 5-трет-Бутил-3-[6-хлор-5-циклопропил-4-(оксан-4-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол

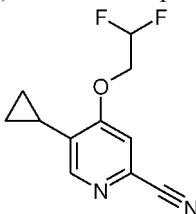


2-(5-трет-Бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)пиридин-1-оксид (56 мг; 0,156 ммоль; экв.: 1,00) растворяли в смеси DCM/DMF: 1/1 (1,3 мл). Эту смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли оксалилхлорид (98,9 мг; 67,3 мкл; 779 мкмоль, экв.: 5,0). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин и затем температуру доводили до КТ и проводили реакцию в течение ночи. Вносили еще 1,5 экв. оксалилхлорида и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и гасили добавлением водного раствора Na_2CO_3 и перемешивали в течение 15 мин при 0°C . Эту смесь разбавляли этилацетатом и экстрагировали водным раствором Na_2CO_3 . Органическую фазу собирали; водную фазу обратно экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , 5 г; этилацетат/гептан) с получением 21 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (выход 35%). MS (ESI) m/z : 378,5 (MH^+).

Пример 115.

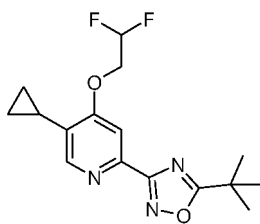
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол.

а) 5-Циклопропил-4-(2,2-дифторэтоксипиколинонитрил



К раствору 4-хлор-5-циклопропилпиколинонитрила (500 мг; 2,8 ммоль; экв.: 1,00), ранее описанного в примере 48b, и 2,2-дифторэтанола (253 мг; 3,08 ммоль; экв.: 1,1) (CAS 359-13-7) в DMF (10 мл) добавляли при КТ гидрид натрия (123 мг; 3,08 ммоль; экв.: 1,1) и перемешивали в течение 3 ч. Вносили 5-кратный объем воды, а затем экстрагировали с помощью EtOAc и промывали солевым раствором. Органический слой высушивали над MgSO_4 , концентрировали в вакууме и проводили хроматографию на SiO_2 с DCM с получением 508 мг указанного в заголовке соединения в виде темно-желтого твердого вещества (выход 80%). MS (ESI) m/z : 225,2 (MH^+).

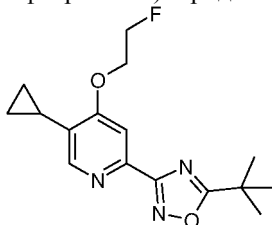
б) 5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол



К раствору 5-циклопропил-4-(2,2-дифторэтоксипиколинитрила (120 мг; 0,535 ммоль; экв.: 1,00) в EtOH (3,5 мл) добавляли триэтиламин (149 мкл; 1,07 ммоль; экв.: 2,0) и гидроксилamina гидрохлорид (55,8 мг; 0,803 ммоль; экв.: 1,5) и эту смесь нагревали 30 мин при 90°C микроволновым облучением. Добавляли 1 М NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Высушивали над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением 60 мг указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки и растворяли в DMF (2,00 мл). Затем добавляли триэтиламин (29,0 мг; 40,0 мкл; 287 мкмоль, экв.: 1,2) и пивалоилхлорид (31,4 мг; 32 мкл; 260 мкмоль, экв.: 1,1) при КТ и перемешивали 30 мин, после чего полученный раствор нагревали при 130°C микроволновым облучением в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом, промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали в вакууме, а затем хроматографировали на колонке (SiO₂, этилацетат в гептане) с получением 45 мг указанного в заголовке соединения (выход 59%). MS (ESI) m/z: 324,5 (MH⁺).

Пример 116.

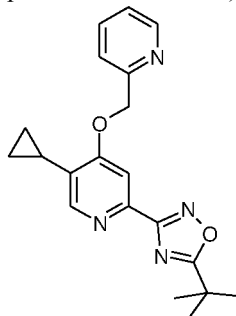
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(2-фторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 115 с использованием 4-хлор-5-циклопропилпиколинитрила, ранее описанного в примере 48b, и 2-фторэтанола (CAS 371-62-0) в качестве исходных веществ. MS (ESI) m/z: 306,5 (MH⁺).

Пример 117.

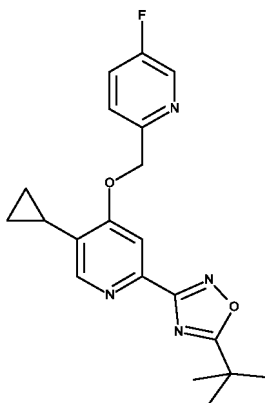
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(пиридин-2-илметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48e с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 2-(гидроксиметил)пиридина (CAS 586-98-1) в качестве исходных веществ, нагревали 30 мин при 120°C микроволновым облучением и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ без обработки. MS (ESI) m/z: 351,6 (MH⁺).

Пример 118.

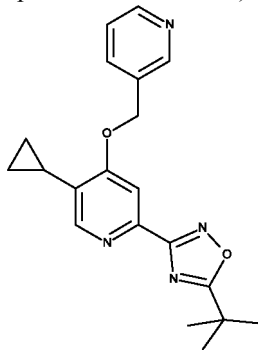
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-[(5-фторпиридин-2-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 5-фтор-2-гидроксиметилпиридина (CAS 802325-29-7) в качестве исходных веществ, нагревали 30 мин при 110°C при микроволновом облучении. Эту смесь разбавляли этилацетатом и экстрагировали водным раствором Na_2CO_3 . Органическую фазу собирали и водную фазу обратно экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , 5 г; этилацетат/гептан). MS (ESI) m/z : 369,6 (MH^+).

Пример 119.

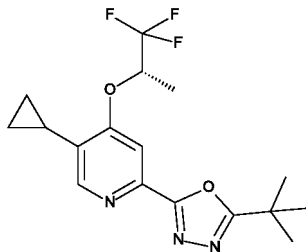
5-трет-Бутил-3-[5-циклопропил-4-(пиридин-3-илметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 48е с использованием 5-трет-бутил-3-(4-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазола и 3-(гидроксиметил)пиридина (CAS 100-55-0) в качестве исходных веществ, нагревали 30 мин при 110°C при микроволновом облучении. Эту смесь разбавляли этилацетатом и экстрагировали водным раствором Na_2CO_3 . Органическую фазу собирали и водную фазу обратно экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , 5 г; этилацетат/гептан). MS (ESI) m/z : 351,6 (MH^+).

Пример 120.

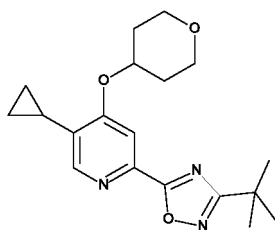
2-трет-Бутил-5-[5-циклопропил-4-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]оксипиридин-2-ил]-1,3,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 98 с использованием соответствующего нитрила 5-циклопропил-4-((S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)пиридин-2-карбонитрила, полученного из (S)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (CAS 3539-97-7), как описано в примере 7a-d. MS (ESI) m/z : 356,6 (MH^+).

Пример 121.

3-трет-Бутил-5-(5-циклопропил-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол

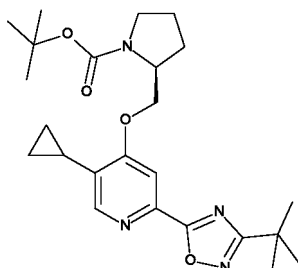


Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 51с с использованием 5-циклопропил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)пиколиновой кислоты из Примера 98b. MS (ESI) m/z : 344,5 (MH^+).

Пример 122.

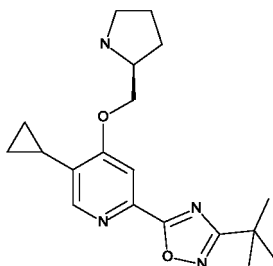
3-трет-Бутил-5-[5-циклопропил-4-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол.

а) трет-Бутил-(2S)-2-[[2-(3-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-цикло-пропилпиридин-4-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат



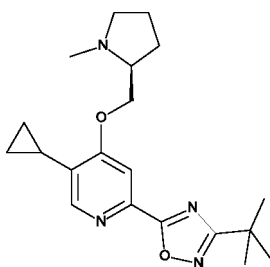
Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 51d с помощью Вос-Л-пролинола (CAS 69610-40-8). MS (ESI) m/z : 443,7 (MH^+).

б) 3-трет-Бутил-5-[5-циклопропил-4-[[2-(2S)-пирролидин-2-ил]метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



трет-Бутил-(2S)-2-[[2-(3-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат (364 мг; 823 мкмоль, экв.: 1,00) растворяли в 4 М растворе хлороводородной кислоты в 1,4-диоксане (19,5 мл, 78,1 ммоль; экв.: 95) и затем перемешивали при КТ в течение 1,5 ч и отслеживали ход реакции с помощью LC-MS. Растворитель выпаривали и реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали с помощью $NaHCO_3$; и органическую фазу собирали, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , 20 г, этилацетат/гептан) с получением 104 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого порошка (выход 37%). MS (ESI) m/z : 343,6 (MH^+).

с) 3-трет-Бутил-5-[5-циклопропил-4-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол



К раствору 3-трет-бутил-5-[5-циклопропил-4-[[2-(2S)-пирролидин-2-ил]метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазола (95 мг; 277 мкмоль, экв.: 1,00) и формальдегида (295 мг; 360 мкл, 3,63 ммоль; экв.: 13,1) в дихлорметане (1,8 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (300 мг; 1,42 ммоль; экв.: 5,1). Реакционную смесь перемешивали 3 ч при КТ и отслеживали ход реакции с помощью LC-MS. Эту смесь разбавляли дихлорметаном и промывали с помощью 1 н $NaOH$. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4

и выпаривали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , 10 г, этилацетат/гептан) с получением 54 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (выход 54%). MS (ESI) m/z : 357,6 (MH^+).

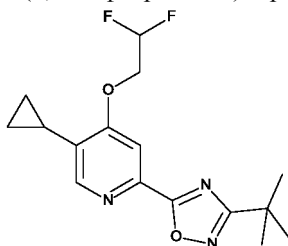
Пример 123.

3-трет-Бутил-5-(5-циклопропил-4-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол.

а) 5-Циклопропил-4-(2,2-дифторэтоксипиколиновая кислота.

5-Циклопропил-4-(2,2-дифторэтоксипиколинонитрил (350 мг; 1,56 ммоль; экв.: 1,00, ранее описанный в примере 115а, растворяли в водном 25% растворе HCl (16,8 г; 15 мл, 115 ммоль; экв.: 73,8). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 1 ч и затем охлаждали до КТ. HCl нейтрализовали 6 М водным раствором NaOH. Далее pH доводили до 1-2 с помощью 2 М раствора HCl. Затем образовавшийся осадок фильтровали. Оставшуюся соль осаждали этанолом и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ESI) m/z : 244,3 (MH^+).

б) 3-трет-Бутил-5-(5-циклопропил-4-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол



Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с примером 51с с использованием 5-циклопропил-4-(2,2-дифторэтоксипиколиновой кислоты. MS (ESI) m/z : 324,6 (MH^+).

Пример 124.

Фармакологические тесты.

Описанные ниже тесты проводили с целью определения активности соединений формулы I.

Анализ связывания радиолиганда.

Сродство соединений по настоящему изобретению к каннабиноидным рецепторам CB1 определяли с использованием рекомендованного количества препаратов мембраны (PerkinElmer) клеток мезонефроса человека (HEK, от англ. Human Embryonic Kidney), экспрессирующих рецепторы CNR1 или CNR2 человека, с использованием в качестве радиолиганда [^3H]-CP-55940 (Perkin Elmer) в концентрации 1,5 нМ или 2,6 нМ, соответственно. Связывание проводили в связывающем буфере (50 mM Tris, 5 mM MgCl_2 , 2,5 mM EDTA и 0,5% (вес./об.) свободного от жирных кислот BSA, pH 7,4 для рецептора CB1; и 50 mM Tris, 5 mM MgCl_2 , 2,5 mM EGTA и 0,1% (вес./об.) свободного от жирных кислот BSA, pH 7,4 для рецептора CB2) в суммарном объеме 0,2 мл, в течение 1 ч при 30°C и при встряхивании. Реакцию останавливали путем быстрой фильтрации через микрофильтрационные планшеты, покрытые 0,5% полиэтиленмином (фильтр-планшеты UniFilter GF/B; Packard). Измеряли связанную радиоактивность для определения K_i с помощью нелинейного регрессионного анализа (Activity Base, ID Business Solution, Limited), с использованием величин K_d для [^3H]-CP-55940, определенных из экспериментов насыщения. Было показано, что соединения формулы (I) обладают высоким сродством к рецептору CB2, при этом значения аффинности находятся ниже 10 мкМ, в частном случае от 1 нМ до 3 мкМ, и в частном случае от 1 до 100 нМ.

Анализ cAMP.

Клетки яичников китайского хомячка (CHO, от англ. Chinese Hamster Ovary), экспрессирующие человеческие рецепторы CB1 или CB2, высевали за 17-24 ч до эксперимента, в количестве 50000 клеток в лунку, на черных 96-луночных планшетах с плоским прозрачным дном (Corning Costar #3904) в среде DMEM (Invitrogen № 31331) с добавлением $1\times$ HT, содержащей 10% фетальной сыворотки коровы, и инкубировали при 5% CO_2 и 37°C в инкубаторе с увлажнением. Питательную среду заменяли бикарбонатным буфером Кребса-Рингера, содержащим 1 mM IBMX, и инкубировали при 30°C в течение 30 мин. Вносили соединения до конечного объема аналитической смеси 100 мкл и инкубировали в течение 30 мин при 30°C . С помощью набора для детектирования cAMP-Nano-TRF (Roche Diagnostics) аналитическую реакцию останавливали добавлением 50 мкл лизирующего реагента (Tris, NaCl, 1,5% Triton X100, 2,5% NP40, 10% NaN_3) и 50 мкл детектирующих растворов (20 мкМ mAb Alexa700-cAMP 1:1, и 48 мкМ Ruthenium-2-АНА-cAMP) и встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Перенос энергии с разрешением во времени измеряли на ридере TRF (Evotec Technologies GmbH), оснащенного лазером ND:YAG в качестве источника возбуждения. Планшет измеряли дважды: возбуждение при 355 нм, эмиссия с задержкой 100 нс и строб-импульсом 100 нс, общее время экспозиции 10 с при 730 нм (ширина полосы 30 нм) или 645 нм (ширина полосы 75 нм), соответственно. Сигнал резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET, от англ. Fluorescence Resonance Energy Transfer) рассчитывают следующим образом:

$$\text{FRET} = T730\text{-Alexa730-P}(T645\text{-B645}),$$

где

$$P = Ru730-B730/Ru645-B645,$$

где T730 соответствует лунке с образцом, промеренной при 730 нМ; T645 соответствует лунке с образцом, промеренной при 645 нМ, а B730 и B645 представляют собой контроли буфера при 730 нМ и 645 нМ, соответственно. Содержание cAMP определяли с помощью функции стандартной кривой, охватывающей диапазон от 10 мкМ до 0,13 нМ cAMP.

Величины EC_{50} определяли с помощью анализа Activity Base analysis (ID Business Solution, Limited). Полученные с помощью этого анализа величины EC_{50} для большой совокупности каннабиноидных агонистов соответствовали величинам, опубликованным в научной литературе.

Соединения по настоящему изобретению представляют собой агонисты CB2 с величиной EC_{50} ниже 0,5 мкМ, обладающие по меньшей мере 10-кратной селективностью над CB1 в соответствующем анализе. В частности, соединения по настоящему изобретению представляют собой агонисты CB2 с величиной EC_{50} ниже 0,05 мкМ и по меньшей мере 500-кратной селективностью над CB1 в соответствующем анализе.

Например, для приведенных ниже соединений найдены следующие величины EC_{50} (для человеческих рецепторов) в функциональном анализе cAMP, описанном выше (в мкМ).

Пример	EC_{50} CB2 человека	EC_{50} CB1 человека		Пример	EC_{50} CB2 человека	EC_{50} CB1 человека
1	0,0257	>10		63	0,0043	>10
2	0,0231	>10		64	0,0875	>10
3	0,0012	>10		65	0,0017	0,17031
4	0,0021	>10		66	0,009	>10
5	0,0691	>10		67	0,4343	>10
6	0,001	0,0092		68	0,0726	>10
7	0,0111	>10		69	0,009	>10
8	0,0213	>10		70	0,0057	>10
9	0,0158	>10		71	0,2795	>10
10	0,0008	>10		72	0,0454	>10
11	0,0006	>10		73	0,0572	>10
12	0,0466	>10		74	0,0047	>10
13	0,0319	>10		75	0,2877	>10
14	0,0037	>10		76	0,0193	>10
15	0,0198	>10		77	0,0021	>10
16	0,3426	>10		78	0,0422	>10
17	0,0205	>10		79	0,009	>10
18	0,1104	>10		80	0,0475	>10
19	0,0137	>10		81	0,0211	>10
20	0,0037	>10		82	0,0379	>10
21	0,07	>10		83	0,0301	>10
22	0,0042	3,67542		84	0,0501	>10

23	0,0352	>10		85	0,0356	1,33751
24	0,0043	0,58087		86	0,0482	1,40191
25	0,135	>10		87	0,1127	>10
26	0,0308	>10		88	0,0529	>10
27	0,0035	>10		89	0,0162	>10
28	0,016	>10		90	0,0118	>10
29	0,7967	>10		91	0,6412	>10
30	0,0026	>10		92	0,0751	0,76771
31	0,0194	>10		93	0,0119	0,23504
32	0,0086	>10		94	0,0602	>10
33	0,0069	>10		95	0,0261	>10
34	0,0147	>10		96	0,0759	1,01189
35	0,0328	>10		97	0,019	>10
36	0,0209	>10		98	0,042	>10
37	0,2359	>10		99	0,3174	>10
38	0,1283	>10		100	0,5179	>10
39	0,4344	>10		101	0,1423	>10
40	0,0022	>10		102	0,0718	>10
41	0,0539	>10		103	0,0289	>10
42	0,0023	>10		104	0,0698	>10
43	0,0409	>10		105	0,0291	>10
44	0,0159	>10		106	0,1279	>10
45	0,0778	>10		107	0,0958	>10
46	0,1798	>10		108	0,0698	>10

47	0,1659	>10		109	0,162	>10
48	0,019	>10		110	0,103	>10
49	0,0515	>10		111	0,0576	>10
50	0,0458	>10		112	0,0048	0,07317
51	0,0618	>10		113	0,0225	>10
52	0,0131	>10		114	0,0037	0,45539
53	0,0014	0,05506		115	0,002	>10
54	0,0331	>10		116	0,0155	>10
55	0,0077	>10		117	0,0539	>10
56	0,0447	>10		118	0,035	>10
57	0,0134	>10		119	0,047	>10
58	0,0156	>10		120	0,063	>10
59	0,0481	>10		121	0,001	>10
60	0,4476	>10		122	0,146	>10
61	0,0062	>10		123	0,002	>10
62	0,0178	>10				

Пример А.

Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие следующие ингредиенты, можно изготавливать стандартным образом.

Ингредиенты	На таблетку	
Ядро:		
Соединение формулы (I)	10,0 мг	200,0 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	23,5 мг	43,5 мг
Лактоза водная	60,0 мг	70,0 мг
Повидон К30	12,5 мг	15,0 мг
Натрия крахмала гликолят	12,5 мг	17,0 мг
Стеарат магния	1,5 мг	4,5 мг
(вес ядра)	120,0 мг	350,0 мг
Пленочное покрытие:		
Гидроксипропилметилцеллюлоза	3,5 мг	7,0 мг
Полиэтиленгликоль 6000	0,8 мг	1,6 мг
Тальк	1,3 мг	2,6 мг
Оксид железа (желтый)	0,8 мг	1,6 мг
Диоксид титана	0,8 мг	1,6 мг

Активный ингредиент просеивают и смешивают с микрокристаллической целлюлозой и эту смесь гранулируют с раствором поливинилпирролидона в воде. Полученный гранулят затем смешивают с натрием крахмала гликолятом и стеаратом магния и прессуют с получением ядер по 120 или 350 мг, соответственно. Эти ядра покрывают водным раствором/суспензией пленочной оболочки, указанной выше.

Пример В.

Капсулы, содержащие следующие ингредиенты, можно изготавливать стандартным образом.

Ингредиенты	На капсулу
Соединение формулы (I)	25,0 мг
Лактоза	150,0 мг
Кукурузный крахмал	20,0 мг
Тальк	5,0 мг

Компоненты просеивают, смешивают и помещают в капсулы 2 размера.

Пример С.

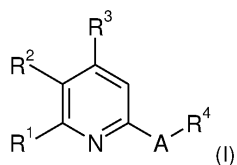
Растворы для инъекций могут иметь следующий состав.

Соединение формулы (I)	3,0 мг
Полиэтиленгликоль 400	150,0 мг
Уксусная кислота	Сколько нужно до pH 5,0
Вода для инъекций	до 1,0 мл

Активный ингредиент растворяют в смеси полиэтиленгликоля 400 и воды для инъекций (в части объема). Доводят pH до 5,0 добавлением уксусной кислоты. Объем доводят до 1,0 мл добавлением оставшегося количества воды. Полученный раствор фильтруют, разливают во флаконы с допустимым избытком и стерилизуют.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



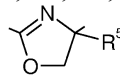
в котором А представляет собой А1, А2, А3, А4, А5, А6, А7 или А8



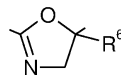
A1



A2



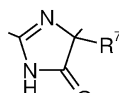
A3



A4



A5



A6



A7



A8

R¹ представляет собой водород или галоген;

R² представляет собой галоген, C₃-C₆-циклоалкил, галогеназетидинил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептил, галогеноксетанил или C₁-C₄-алкилсульфонил;

R³ представляет собой -OR⁸, пирролидинил, галогенпирролидинил, гидроксипирролидинил, морфолинил, C₃-C₆-циклоалкилсульфонил, C₁-C₄-алкоксиазетидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептил или 2-окса-7-азаспиро[3.4]октил;

R⁴ представляет собой водород, C₁-C₄-алкил, гидроксид-C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкил, галоген-C₁-C₄-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, гидроксид-C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₄-алкил-C₃-C₆-циклоалкил, аминокарбонил-C₃-C₆-циклоалкил, фенил, фенил-C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкилоксетанил, азетидинил или аминоксетанил;

R⁵ представляет собой водород, C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-алкилоксидиазолил;

или R⁴ и R⁵ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₆-циклоалкил;

R⁶ представляет собой C₁-C₄-алкил;

R⁷ представляет собой C₁-C₄-алкил;

R⁸ представляет собой галоген-C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкил, C₃-C₆-циклоалкил-C₁-C₄-алкил, галогенфенил, галогенфенил-C₁-C₄-алкил, оксетанил, оксетанил-C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкилоксетанил-C₁-C₄-алкил, тетрагидрофуранил, тетрагидрофуранил-C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкилсульфонилфенил, C₁-C₄-алкилпирролидинил, C₁-C₄-алкилпирролидинил-C₁-C₄-алкил, азетидинил, морфолинил-C₁-C₄-алкил, тетрагидропиранил, пирролидинил-C₁-C₄-алкил, пиперидинил, пиперидинил-C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкилпиперидинил-C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкилпиперидинил, ди-C₁-C₄-алкиламино-C₁-C₄-алкил, пиридинил-C₁-C₄-алкил, галогеноксетанил-C₁-C₄-алкил, ди-C₁-C₄-алкилоксазолил-C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкилоксазолил-C₁-C₄-алкил или галогенпиридинил-C₁-C₄-алкил;

или его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, в котором А представляет собой А1 или А2.

3. Соединение по п.1 или 2, в котором R¹ представляет собой водород или хлор.

4. Соединение по любому из пп.1-3, в котором R¹ представляет собой водород.

5. Соединение по любому из пп.1-4, в котором R² представляет собой C₃-C₆-циклоалкил.

6. Соединение по любому из пп.1-5, в котором R² представляет собой циклопропил.

7. Соединение по любому из пп.1-6, в котором R³ представляет собой -OR⁸.

8. Соединение по любому из пп.1-7, в котором R⁴ представляет собой C₁-C₄-алкил.

9. Соединение по любому из пп.1-8, в котором R^4 представляет собой бутил.
10. Соединение по любому из пп.1-9, в котором R^5 представляет собой водород, этил или метилоксадиазолил или R^4 и R^5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклогексил.
11. Соединение по любому из пп.1-10, в котором R^6 представляет собой метил.
12. Соединение по любому из пп.1-11, в котором R^7 представляет собой метил или изопропил.
13. Соединение по любому из пп.1-12, в котором R^8 представляет собой галоген- C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил, галогенфенил, C_1 - C_4 -алкилоксетанил- C_1 - C_4 -алкил, оксетанил- C_1 - C_4 -алкил, тетрагидрофуранил, тетрагидрофуранил- C_1 - C_4 -алкил, тетрагидропиранил или галогенпиридинил- C_1 - C_4 -алкил.
14. Соединение по любому из пп.1-13, в котором R^8 представляет собой трифторметил, этоксиэтил, метоксибутил, фторфенил, оксетанилметил, метилоксетанилметил, тетрагидрофуранил, тетрагидрофуранилметил, тетрагидропиранил, дифторэтил или фторпиридинилметил.
15. Соединение по любому из пп.1-14, выбранное из следующих:
 - 5-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол;
 - 5-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-3-фенил-1,2,4-оксадиазол;
 - 3-циклопропил-5-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 - 3-циклопентил-5-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 - 3-бензил-5-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 - 3-трет-бутил-5-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 - 3-циклопропил-5-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 - 5-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол;
 - 5-циклопропил-3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 - 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 - 2-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-4,4-диэтил-5Н-1,3-оксазол;
 - 3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5-(метоксиметил)-1,2,4-оксадиазол;
 - 3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5-этил-1,2,4-оксадиазол;
 - 3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5-пропан-2-ил-1,2,4-оксадиазол;
 - 3-циклопропил-5-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 - 5-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол;
 - 3-трет-бутил-5-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 - [3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метанол;
 - 3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол;
 - (4S)-4-трет-бутил-2-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-4,5-дигидро-1,3-оксазол;
 - 2-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-4-этил-4,5-дигидро-1,3-оксазол;
 - 2-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-3-окса-1-азаспиро[4,5]дец-1-ен;
 - 1-[3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропан-1-ол;
 - 3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол;
 - 1-[3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропан-1-карбоксамид;
 - 2-[3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пропан-2-ол;
 - 2-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-4,4-диэтил-5Н-1,3-оксазол;
 - 3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 - 5-(азетидин-3-ил)-3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 - 2-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-4,4-диэтил-5Н-1,3-оксазол;
 - 2-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-3-окса-1-азаспиро[4,5]дец-1-ен;
 - 5-трет-бутил-3-[4-(циклопропилметокси)-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 - 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 - 3-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол;
 - 1-[6-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил]-6-окса-1-азаспиро[3,3]гептан;
 - 3-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-5-пропан-2-ил-1,2,4-оксадиазол;
 - 1-[3-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропан-1-ол;
 - 3-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 - 3-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 - 3-трет-бутил-5-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;

2-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-5,5-диметил-4Н-1,3-оксазол;
 5-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-3-пропан-2-ил-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[4-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилпиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-
 оксадиазол;
 3-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-5-пропан-2-ил-1,2,4-
 оксадиазол;
 1-[3-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-
 ил]циклопропан-1-ол;
 3-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-5-(3-метилоксетан-3-ил)-
 1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]оксипиридин-2-ил]-1,2,4-
 оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]оксипиридин-2-ил]-1,2,4-
 оксадиазол;
 3-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-5-(1-метилциклопропил)-
 1,2,4-оксадиазол;
 3-трет-бутил-5-[5-циклопропил-4-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]оксипиридин-2-ил]-1,2,4-
 оксадиазол;
 3-трет-бутил-5-[5-циклопропил-4-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]оксипиридин-2-ил]-1,2,4-
 оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(4-фторфенил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксолан-2-илметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-
 оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксетан-2-илметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-метилпирролидин-3-ил)оксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 3-[3-[5-циклопропил-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]оксетан-3-амин;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(4-фторфенокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксолан-3-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксан-4-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 2-(5-трет-бутил-1Н-имидазол-2-ил)-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-
 2-ил)-1,3-оксазол;
 2-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-4-метил-4-пропан-2-ил-1Н-имидазол-5-он;
 5-трет-бутил-3-[5-метилсульфонил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 2-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-4-этил-4-метил-1Н-имидазол-5-он;
 2-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-4-метил-4-(2-метилпропил)-1Н-имидазол-
 5-он;
 5-трет-бутил-3-[5-хлор-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 3-[5-хлор-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол;
 5-циклопропил-3-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 1-[2-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]пирролидин-3-ол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]-1,2,4-
 оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(4-метилсульфонилфенокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 7-[2-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]-2-окса-7-
 азаспиро[3.4]октан;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 4-[2-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]морфолин;
 5-трет-бутил-3-(5-циклопропил-4-пирролидин-1-илпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-(5-циклопропил-4-циклопропилсульфонилпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 6-[2-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]-2-окса-6-
 азаспиро[3.3]гептан;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(2-этоксизетокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-метоксибутан-2-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[2-[(2-метилпропан-2-ил)окси]этоксипиридин-2-ил]-1,2,4-
 оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[1-[(2-метилпропан-2-ил)окси]пропан-2-илокси]пиридин-2-ил]-
 1,2,4-оксадиазол;

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-метоксипропан-2-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксан-3-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(3-метоксибутоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксетан-3-илметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-циклопропил-3-[5-циклопропил-4-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]оксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-этилпирролидин-3-ил)оксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-пропан-2-илпирролидин-3-ил)оксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(2-пирролидин-1-илэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(2-пиперидин-1-илэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-пиперидин-1-илпропан-2-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(1-метилпиперидин-2-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 2-трет-бутил-5-[5-циклопропил-4-(оксан-4-илокси)пиридин-2-ил]-1,3,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-метилпиперидин-3-ил)оксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(1-этилпиперидин-3-ил)оксипиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 2-[2-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]окси-N,N-диэтилпропан-1-амин;
 3-[[2-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]оксиметил]морфолин;
 4-[2-[2-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-циклопропилпиридин-4-ил]оксиэтил]морфолин;
 5-трет-бутил-3-(5-циклопропил-4-пиперидин-3-илоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(3-фтороксетан-3-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(2,5-диметил-1,3-оксазол-4-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(3-метилсульфонилфеноксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-(3-фтороксетан-3-ил)-4-(оксан-4-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-(3-фтороксетан-3-ил)-4-(4-фторфеноксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 3-[2-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-4-метил-5Н-1,3-оксазол-4-ил]-5-метил-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-(6-хлор-5-циклопропил-4-(4-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 2-трет-бутил-5-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[6-хлор-5-циклопропил-4-(оксан-4-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(2-фторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(пиридин-2-илметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(5-фторпиридин-2-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(пиридин-3-илметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 2-трет-бутил-5-[5-циклопропил-4-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]оксипиридин-2-ил]-1,3,4-оксадиазол;
 3-трет-бутил-5-(5-циклопропил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 3-трет-бутил-5-[5-циклопропил-4-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол и
 3-трет-бутил-5-(5-циклопропил-4-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, выбранное из следующих:

5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 3-трет-бутил-5-[5-циклопропил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксолан-2-илметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(4-фторфеноксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксолан-3-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксан-4-илокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(2-этоксиэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(3-метоксибутоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-(оксетан-3-илметокси)пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 5-трет-бутил-3-[5-циклопропил-4-[(5-фторпиридин-2-ил)метокси]пиридин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол;
 3-трет-бутил-5-(5-циклопропил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол и
 3-трет-бутил-5-(5-циклопропил-4-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол.

17. Применение соединения по любому из пп. 1-16 в качестве агониста каннабиноидного рецептора

2 (CB2).

18. Фармацевтическая композиция для модулирования активности каннабиноидного рецептора 2 (CB2), включающая эффективное количество соединения по любому из пп.1-16 и терапевтически инертный носитель.

19. Применение соединения по любому из пп.1-16 для лечения или профилактики боли, атеросклероза, возрастной макулодистрофии, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вены сетчатки, ретинопатии недоношенных, офтальмологического ишемического синдрома, географической атрофии сетчатки, сахарного диабета, воспаления, воспалительного заболевания кишечника, ишемически-реперфузионного повреждения, острой печеночной недостаточности, фиброза печени, фиброза легких, фиброза почек, системного фиброза, острого отторжения аллотрансплантата, хронической нефропатии аллотрансплантата, диабетической нефропатии, гломерулонефропатии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, системного склероза, термического повреждения, ожога, гипертрофических рубцов, келоидов, лихорадки при гингивите, опухолей или цирроза печени, регуляции костной массы, амиотрофического бокового склероза, множественного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, инсульта, преходящего нарушения мозгового кровообращения или увеита.

20. Применение соединения по любому из пп.1-16 для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики боли, атеросклероза, возрастной макулодистрофии, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вены сетчатки, ретинопатии недоношенных, офтальмологического ишемического синдрома, географической атрофии сетчатки, сахарного диабета, воспаления, воспалительного заболевания кишечника, ишемически-реперфузионного повреждения, острой печеночной недостаточности, фиброза печени, фиброза легких, фиброза почек, системного фиброза, острого отторжения аллотрансплантата, хронической нефропатии аллотрансплантата, диабетической нефропатии, гломерулонефропатии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, системного склероза, термического повреждения, ожога, гипертрофических рубцов, келоидов, лихорадки при гингивите, опухолей или цирроза печени, регуляции костной массы, амиотрофического бокового склероза, множественного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, инсульта, преходящего нарушения мозгового кровообращения или увеита.

21. Способ лечения или профилактики боли, атеросклероза, возрастной макулодистрофии, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вены сетчатки, ретинопатии недоношенных, офтальмологического ишемического синдрома, географической атрофии сетчатки, сахарного диабета, воспаления, воспалительного заболевания кишечника, ишемически-реперфузионного повреждения, острой печеночной недостаточности, фиброза печени, фиброза легких, фиброза почек, системного фиброза, острого отторжения аллотрансплантата, хронической нефропатии аллотрансплантата, диабетической нефропатии, гломерулонефропатии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, системного склероза, термического повреждения, ожога, гипертрофических рубцов, келоидов, лихорадки при гингивите, опухолей или цирроза печени, регуляции костной массы, амиотрофического бокового склероза, множественного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, инсульта, преходящего нарушения мозгового кровообращения или увеита, включающий введение эффективного количества соединения, раскрытого в любом из пп.1-16, пациенту, который в этом нуждается.

