



(51) МПК

C07D 413/04 (2006.01)*C07D 413/14* (2006.01)*A61K 31/4245* (2006.01)*A61P 25/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003128535/04, 19.02.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.02.2002(30) Конвенционный приоритет:
21.02.2001 US 60/269,847

(43) Дата публикации заявки: 10.04.2005

(45) Опубликовано: 20.03.2008 Бюл. № 8

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 9817652 A2, 30.04.1998. US 3647809
A, 07.03.1972. RU 2162848 C2, 10.02.2001.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 22.09.2003(86) Заявка РСТ:
US 02/04689 (19.02.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 02/068417 (06.09.2002)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, пат.пов.
А.В.Поликарпову

(72) Автор(ы):

ВАН ВАГЕНЕН Брэдфор (US),
ИСААК Метвин Бенджамин (CA),
МАКЛЕД Дональд Э. (US),
МО Скотт Т. (US),
СЛАССИ Абдельмалик (CA),
СМИТ Дэрил Л. (US),
СТОРМЕН Томас М. (US),
ШИХЭН Сузан М. (US)

(73) Патентообладатель(и):

АстраЗенека АБ (SE)

(54) ГЕТЕРОПОЛИЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ,
ОБЛАДАЮЩАЯ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ МЕТАБОТРОПНЫХ
ГЛЮТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ mGluR ГРУППЫ I

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицинской
химии и касается соединений и фармацевтическихкомпозиций, которые действуют в качестве
антагонистов метаботропных глутаматных
рецепторов. 3 н. и 4 з.п. ф-лы, 3 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 319 701** ⁽¹³⁾ **C2**

(51) Int. Cl.

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2003128535/04, 19.02.2002**

(24) Effective date for property rights: **19.02.2002**

(30) Priority:
21.02.2001 US 60/269,847

(43) Application published: **10.04.2005**

(45) Date of publication: **20.03.2008 Bull. 8**

(85) Commencement of national phase: **22.09.2003**

(86) PCT application:
US 02/04689 (19.02.2002)

(87) PCT publication:
WO 02/068417 (06.09.2002)

Mail address:
**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, pat.pov.
A.V.Polikarpovu**

(72) Inventor(s):

**VAN VAGENEN Bradfor (US),
ISAAK Metvin Bendzhamin (CA),
MAKLED Donal'd Eh. (US),
MO Skott T. (US),
SLASSI Abdel'malik (CA),
SMIT DehriL L. (US),
STORMEhN Tomas M. (US),
ShIKhEhN Suzan M. (US)**

(73) Proprietor(s):

AstraZeneka AB (SE)

(54) **HETEROPOLYCYCLIC COMPOUND, PHARMACEUTICAL COMPOSITION POSSESSING
ANTAGONISTIC ACTIVITY WITH RESPECT TO METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTORS mGluR
OF GROUP I**

(57) Abstract:

FIELD: medicinal chemistry, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to compounds and
pharmaceutical compositions that act as

antagonists of metabotropic glutamate receptors.

EFFECT: valuable medicinal properties of
compounds and pharmaceutical compositions.

7 cl, 3 tbl, 11 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области медицинской химии и касается соединений, проявляющих активность в отношении метаботропных глутаматных рецепторов, в особенности соединений, которые активны в качестве антагонистов метаботропных глутаматных рецепторов, в частности, антагонистов глутаматных рецепторов mGluR5.

Уровень техники

К последним достижениям в области исследований нейрофизиологической роли метаботропных глутаматных рецепторов относятся данные, свидетельствующие о том, что такие рецепторы являются перспективными мишенями лекарственных средств при терапии острых и хронических неврологических и психиатрических нарушений и заболеваний. Однако, основной проблемой при реализации таких разработок является разработка соединений, специфичных к подтипам метаботропных глутаматных рецепторов.

Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в центральной нервной системе (ЦНС) млекопитающих. Глутамат оказывает действие на центральные нейроны за счет связывания с рецепторами на поверхности клетки и тем самым активирует их. Такие рецепторы подразделяются на два основных класса: ионотропные и метаботропные глутаматные рецепторы, причем их название основано на структурных

свойствах рецепторных белков, через которые рецепторы передают сигнал внутрь клетки, и на фармакологических свойствах.

5 Метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR) являются рецепторами, ассоциированными с G-белками, причем такие рецепторы после связывания с глутаматом активируют множество внутриклеточных систем вторичных
10 мессенжеров. Активация mGluR в интактных нейронах млекопитающих вызывает по меньшей мере одну из следующих ответных реакций: активация
15 фосфолипазы C, увеличение скорости гидролиза фосфоинозида (ФИ), высвобождение внутриклеточного кальция, активация фосфолипазы D, активация или ингибирование аденилциклазы, увеличение или снижение
20 скорости образования цАМФ, активация гуанилилциклазы, увеличение скорости образования цГМФ, активация фосфолипазы A₂, увеличение
25 скорости высвобождения арахидоновой кислоты и увеличение или снижение активности потенциал- и лиганд-зависимых ионных каналов. См. статьи
30 Schoepp и соавт., Trends Pharmacol. Sci., 14:13 (1993); Schoepp, Neurochem. Int., 24:439 (1994); Pin и соавт., Neuropharmacology, 34:1 (1995).

35 Методом молекулярного клонирования были идентифицированы восемь отдельных подтипов mGluR, названные mGluR1-mGluR8. См., например, статьи Nakanishi, Neuron, 13:1031 (1994), Pin и соавт., Neuropharmacology, 34:1
40 (1995), Knopfel и соавт., J. Med. Chem., 38:1417 (1995). Кроме того, разнообразие форм рецептора связано с экспрессией определенных подтипов mGluR, образующихся в результате других типов сплайсинга. См.
45 статьи Pin и соавт., PNAS, 89:10331 (1992); Minakami и соавт., BBRC, 199:1136 (1994), Joly et. al., J. Neurosci., 15:3970 (1995).

50 Подтипы метаботропных глутаматных рецепторов подразделяются на три

группы: mGluR группы I, группы II и группы III, причем такое подразделение основано на гомологии аминокислотной последовательности, на системах вторичных мессенджеров, используемых рецепторами и на их фармакологических свойствах. См. статьи Nakanishi, *Neuron*, 13:1031 (1994), Pin и соавт., *Neuropharmacology*, 34:1 (1995), Knopfel и соавт., *J. Med. Chem.*, 38:1417 (1995).

mGluR группы I включают mGluR1, mGluR5 и их варианты, полученные в результате других типов сплайсинга. При связывании агонистов с такими рецепторами происходит активация фосфолипазы C и последующая мобилизация (выброс) внутриклеточного кальция. Эти эффекты были выявлены с помощью электрофизиологических измерений, которые проводили, например, на овоцитах *Xenopus*, которые экспрессируют рецепторы mGluR1. См., например, статьи Masu и соавт., *Nature*, 349:760 (1991); Pin и соавт., *PNAS*, 89:10331 (1992). Аналогичные результаты были получены с использованием овоцитов, экспрессирующих рекомбинантные рецепторы mGluR. См. статьи Abe и соавт., *J. Biol. Chem.*, 267:13361 (1992), Minakami и соавт., *BBRC*, 199:1136 (1994), Joly и соавт., *J. Neurosci.*, 15:3970 (1995). В другом варианте активация агонистами рекомбинантных рецепторов mGluR1, экспрессируемых клетками яичников китайского хомяка (CHO), стимулирует гидролиз ФИ, образование цАМФ и высвобождение арахидоновой кислоты, причем эти явления были определены стандартными биохимическими методами. См. статью Aramori и соавт., *Neuron*, 8:757 (1992).

При сравнении оказалось, что активация рецепторов mGluR5, экспрессируемых в клетках CHO, приводит к стимуляции гидролиза ФИ и последующие изменения концентрации внутриклеточного кальция, но при

этом не наблюдается стимуляции образования цАМФ или высвобождения арахидоновой кислоты. См. статью Abe и соавт., J. Biol. Chem., 267:13361 (1992). Однако, при активации рецепторов mGluR5, экспрессируемых в клетках LLC-PK1, наблюдается гидролиз ФИ и увеличение скорости образования цАМФ. См. статью Joly и соавт., J. Neurosci., 15:3970 (1995). Активность агонистов mGluR5 группы I уменьшается в следующем порядке: квисквалат > глутамат=иботенат > (2S,1'S,2'S)-2-карбоксициклопропил)глицин (L-КЦГ-I) > (1S,3R)-1-аминоциклопентан-1,3-дикарбоновая кислота (АЦПД). Квисквалат проявляет относительную селективность в отношении рецепторов группы I по сравнению с mGluR группы II и группы III, но является также сильным активатором ионотропных рецепторов АЦПД. См. статьи Pin и соавт., Neuropharmacology, 34:1 (1995), Knopfel и соавт., J. Med. Chem., 38:1417 (1995). В связи с отсутствием агонистов и антагонистов, специфичных к подтипам mGluR, в настоящее время еще не изучена физиологическая роль индивидуальных mGluR и не выявлены ассоциированные с mGluR патофизиологические процессы, влияющие на ЦНС. Однако, имеющиеся данные по неспецифичным агонистам и антагонистам позволили сформулировать некоторые общие выводы о свойствах mGluR группы I по сравнению с mGluR группы II и группы III.

Исследования физиологической роли mGluR группы I позволяют предположить, что активация этих рецепторов приводит к возбуждению нейронов. Различные данные показывают, что АЦПД может вызывать постсинаптическое возбуждение после нанесения на нейроны гиппокампа, коры головного мозга, мозжечка и зрительного бугра, а также других участков мозга. Полученные данные свидетельствуют о том, что такое возбуждение

происходит за счет прямой активации постсинаптических mGluR, но при этом также предполагают, что происходит активация пресинаптических mGluR, которая приводит к увеличению скорости высвобождения нейромедиатора. См. статьи Baskys, Trends Pharmacol. Sci., 15:92 (1992), Schoepp, Neurochem. Int., 24:439 (1994), Pin и соавт., Neuropharmacology, 34:1 (1995).

Фармакологические исследования показали, что mGluR группы I являются медиаторами указанного механизма возбуждения. Действие АЦПД можно воспроизвести при низких концентрациях квисквалата в присутствии антагонистов ионотропных mGluR. См. статьи Hu и соавт., Brain Res., 568:339 (1991), Greene и соавт., Eur. J. Pharmacol., 226:279 (1992). Два производных фенилглицина, которые, как известно, активируют mGluR1, а именно (S)-3-гидроксифенилглицин ((S)-3ГФГ) и (S)-3,5-дигидроксифенилглицин ((S)-ДГФГ), также вызывают возбуждение. См. статью Watkins и соавт., Trends Pharmacol. Sci., 15:33 (1994). Кроме того, возбуждение можно блокировать соединениями, известными как антагонисты mGluR1, то есть (S)-4-карбоксифенилглицин ((S)-4КФГ), (S)-4-карбокси-3-гидроксифенилглицин ((S)-4К3ГФГ) и (+)-альфа-метил-4-карбоксифенилглицин ((+)-МКФГ). См. статьи Eaton и соавт., Eur. J. Pharmacol., 244:195 (1993), Watkins и соавт., Trends Pharmacol. Sci., 15:33 (1994).

Метаботропные глутаматные рецепторы принимают участие в ряде нормальных процессов в ЦНС млекопитающих. Показано, что для индукции долгосрочного потенцирования в гиппокампе и долгосрочной депрессии (угнетения) мозжечка требуется активация mGluR. См. статьи Bashir и соавт., Nature, 363:347 (1993), Bortolotto и соавт., Nature, 368:740 (1994), Aiba и соавт., Cell, 79:365 (1994), Aiba и соавт., Cell, 79:377 (1994). Показано также,

что активация mGluR играет роль в процессах ноцицепции и обезболивания. См. статью Meller и соавт., *Neuroreport*, 4:879 (1993). Кроме того, предполагают, что активация mGluR играет модулирующую роль в ряде других нормальных процессов, включающих синаптическую передачу сигналов, развитие нейронов, апоптоз нейронов, синаптическую пластичность, пространственное обучение, обонятельную память, центральную регуляцию сердечной деятельности, пробуждение, контроль моторных мышц и контроль вестибуло-окулярного рефлекса. См. основные работы Nakanishi, *Neuron*, 13:1031 (1994), Pin и соавт., *Neuropharmacology*, 34:1 (1993), Knopfel и соавт., *J. Med. Chem.*, 38:1417 (1995).

Предполагают также, что метаботропные глутаматные рецепторы играют также роль в ряде патофизиологических процессов и патологических состояний, влияющих на ЦНС. Такие процессы включают инсульт, травмы головы, аноксические и ишемические повреждения, гипогликемию, эпилепсию и нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера. См. статьи Schoepp и соавт., *Trends Pharmacol. Sci.*, 14:13 (1993), Cunningham и соавт., *Life Sci.*, 54:135 (1994), Hollman и соавт., *Ann. Rev. Neurosci.*, 17:31 (1994), Pin и соавт., *Neuropharmacology*, 34:1 (1995), Knopfel и соавт., *J. Med. Chem.*, 38:1417 (1995). Предполагают, что такие патологические процессы при указанных состояниях происходят из-за индуцированного избытком глутамата возбуждения нейронов ЦНС. Так как mGluR группы I, как показано, увеличивают опосредованное глутаматом возбуждение нейронов по постсинаптическому механизму и увеличивают высвобождение пресинаптического глутамата, то их активация возможно вносит вклад в патологические процессы. В связи с этим, селективные

антагонисты рецепторов mGluR группы I могут быть использованы в качестве терапевтически ценных агентов, в частности, нейропротективных агентов, анальгетиков или противосудорожных средств.

При предварительном исследовании терапевтической ценности имеющих в наличии агонистов и антагонистов mGluR получены на первый взгляд противоречивые результаты. Например, показано, что при нанесении АЦПД на нейроны гиппокампа наблюдаются приступы и повреждения нейронов (см. статьи Sacaan и соавт., *Neurosci. Lett.*, 139:77 (1999), Lipparti и соавт., *Life Sci.*, 52:85 (1993). Однако, другие исследования показали, что АЦПД подавляет эпилептиформную активность и может также проявлять нейропротективные свойства. См. статьи Taschenberger и соавт., *Neuroreport*, 3:629 (1992), Sheardown, *Neuroreport*, 3:916 (1992), Koh и соавт., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88:9431 (1994), Chiamulera и соавт., *Eur. J. Pharmacol.*, 216:335 (1992), Siliprandi и соавт., *Eur. J. Pharmacol.*, 219:173 (1992), Pizzi и соавт., *J. Neurochem.*, 61:683 (1993).

Можно предположить, что такие противоречивые результаты наблюдаются из-за отсутствия специфичности АЦПД, которая вызывает активацию нескольких различных подтипов mGluR. При исследованиях, которые показали повреждение нейронов, по-видимому, происходит активация mGluR группы I, что приводит к повышению нежелательной возбужденной нейротрансмиссии сигнала. При наблюдении нейропротективного действия, по-видимому, происходит активация mGluR группы II и/или группы III, что приводит к подавлению пресинаптического высвобождения глутамата и к уменьшению возбужденной нейротрансмиссии.

Такое объяснение результатов согласуется с данными о защитном

действии (S)-4К3ГФГ, который является антагонистом mGluR группы I и агонистом mGluR группы II, при аудиогенных судорогах у мышей DBA/2, а также с данными о защите нейронов соединениями DCG-IV и L-КЦГ-1, которые являются селективными агонистами mGluR группы II, при токсичности, индуцированной NMDA и КА. См. статьи Thomsen и соавт., J. Neurochem., 62:2492 (1994), Bruno и соавт., Eur. J. Pharmacol., 256:109 (1994), Pizzi и соавт., J. Neurochem., 61:683 (1993).

В связи с вышеизложенным представляется очевидным, что отсутствие высокоактивных и специфических агонистов и антагонистов mGluR среди известных в настоящее время, снижает их ценность. Кроме того, большинство современных известных соединений является аминокислотами или производными аминокислот, обладающими ограниченной биодоступностью, что препятствует исследованиям *in vivo* для оценки физиологии, фармакологии и терапевтических свойств рецепторов mGluR. С другой стороны, соединения, которые селективно ингибируют активацию подтипов метаботропных глутаматных рецепторов группы I, могут быть использованы для лечения неврологических нарушений и заболеваний, таких как старческое слабоумие, болезни Паркинсона и Альцгеймера, хорея Гентингтона, боль, эпилепсия, травмы головы, аноксические и ишемические повреждения, и психические нарушения, такие как тревога, шизофрения и депрессия.

Таким образом, существует необходимость в активных агонистах и антагонистах mGluR, которые характеризуются высокой селективностью в отношении подтипа mGluR, в частности, подтипа рецептора mGluR группы I.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении представлены соединения, активные в

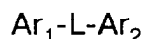
отношении метаботропных глутаматных рецепторов и которые характеризуются высокими активностью и селективностью в отношении отдельных подтипов метаботропных глутаматных рецепторов, а также способы получения таких соединений.

Кроме того, в настоящем изобретении представлены фармацевтические композиции, содержащие соединения, которые проявляют чрезвычайно высокую активность и селективность в отношении отдельных подтипов метаботропных глутаматных рецепторов, и способы получения таких фармацевтических композиций.

Другим объектом изобретения являются способы ингибирования активации рецептора mGluR группы I, а именно mGluR5. Патологические состояния, связанные с метаботропными глутаматными рецепторами, прежде всего включают в себя: инсульт, травмы головы, аноксические повреждения, ишемические повреждения, гипогликемию, эпилепсию, боль, головные боли типа мигреней, болезнь Паркинсона, старческое слабоумие, хорею Гентингтона и болезнь Альцгеймера.

В изобретении представлены также способы лечения заболевания, ассоциированного с возбужденной активностью рецептора mGluR группы I, и способы предотвращения повреждений нейронов, вызванных возбужденной активностью рецептора mGluR группы I, в особенности, если рецептором mGluR группы I является mGluR5. И наконец, в настоящем изобретении представлены активные антагонисты mGluR группы I, а именно mGluR5.

Согласно одному объекту изобретения указанные антагонисты могут быть представлены соединениями общей формулы



где Ar_1 означает при необходимости замещенный гетероароматический остаток, а Ar_2 означает при необходимости замещенное бензольное кольцо.

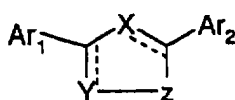
Остаток L означает, мостиковую группу, которая не только соединена ковалентной связью с остатками Ar_1 и Ar_2 и обеспечивает правильную пространственную ориентацию остатков Ar_1 и Ar_2 , но и может взаимодействовать с белком и влиять на связывание с рецептором.

В одном варианте воплощения настоящего изобретения L выбирают из группы, включающей в себя -NH-, -S-, -O-, -CO-, -CONH-, -CONHCH₂-, -CH₂CONH-, -CNHNH-, -CNHNHCH₂-, -C=NO-CH₂-, -CH₂NHCH₂-, -CH₂CH₂NH-, -NHCH₂CO-, -NHCH₂CHOH-, -NHCNHNH-, -NHCONH-, цикlopентан, цикlopентадиен, фуран, тиофуран, пирролидин, пиррол, 2-имидазолин, 3-имидазолин, 4-имидазолин, имидазол, пиразолин, пиразолидин, имидазолидин, оксазол, 2-оксазол, тиазол, изоксазол, изотиазол, 1*H*-1,2,4-триазол, 1*H*-1,2,3-триазол, 1,2,4-оксатиазол, 1,3,4-оксатиазол, 1,4,2-диоксазол, 1,4,2-оксатиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,2,5-оксадиазол, 1,2,5-тиадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 1*H*-тетразол, циклогексан, пиперидин, тетрагидропиридин, 1,4-дигидропиридин, пиридин, бензол, тетрагидропиран, 3,4-дигидро-2*H*-пиран, 2*H*-пиран, 4*H*-пиран, тетрагидротиопиран, 3,4-дигидро-2*H*-тиопиран, 2*H*-тиен, 4*H*-тиопиран, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, пиридазин, пиримидин, пиразин, 1,2,4-триазин, 1,2,3-триазин, 1,3,5-триазин и 1,2,4,5-тетразин.

В другом варианте воплощения изобретения Ar_1 выбирают из группы, содержащей фенил, бензил, нафтил, флуоренил, антренил, инденил, фенантренил и бензонафтенил, а Ar_2 выбирают из группы, включающей тиазоил, фурил, пиранил, 2*H*-пирролил, тиенил, пирроил, имидазоил,

пиразоил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, бензотиазол,
бензимидазол, 3H-индолил, индолил, индазоил, пуринил, хинолизинил,
5 изохинолил, хинолил, фтализинил, нафтиридинил, хиназолинил, циннолинил,
изотиазолил, хиноксалинил, индолизинил, изоиндолил, бензотиенил,
10 бензофуранил, изобензофуранил и хроменил.

Согласно второму объекту изобретения указанные антагонисты могут
быть представлены соединениями формулы I



I

где --- означает двойную или простую связь;

X, Y и Z независимо выбирают из группы, содержащей N, O, S, и
CR₁, а по крайней мере один из X, Y и Z означает гетероатом;

где R₁ выбирают из группы, содержащей H, алкил, -CF₃, -OR₂, -SR₂,
-NR₂R₃, =O, =S, =NR₂ и =CR₂R₃, и

где

R₂ и R₃ могут быть независимо выбраны из группы, содержащей H,
алкил, галогеналкил, алкилокси, алкиламин, циклоалкил, гетероциклоалкил,
арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, галогенарил, алкилоксиарил,
алкениларил, алкенилоксиарил и галогенгетероарил, и

Ar₁ и Ar₂ независимо выбирают из группы, содержащей арил и
гетероарил, и по крайней мере один из Ar₁ и Ar₂ замещен по крайней мере
одним заместителем G;

где

G выбирают из группы, содержащей галогеналкил, гетероарил,

циклоалкен, алкенил, акинил, А-алкенил, А-алкинил, алкилокси, А-алкилокси, -
 R_2OR_3 , $-R_2OC(O)R_3$, $(CH_2)_m-NR_2R_3$, $-OCH_2CH(Cl)CH_2Cl$, и замещенный арил, где
 5 арильным заместителем является R_4 , и

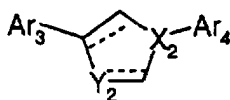
где А означает мостиковую группу, выбранную из группы, содержащей CH_2 ,
 10 O, NH, S, SO, SO_2 , NSO_2 , OSO_2 и $-C(NR_2)NR_3$;

m выбирают из 0 и 1, и

R_4 выбирают из группы, содержащей галоген, $-OR_2$, $-SR_2$, $-SOR_2$,
 15 $-SO_2R_2$, $-SO_2NR_2R_3$, $-R_2OR_3$, $-R_2SR_3$, $-OCOR_2$, $-OCONR_2R_3$, $-NR_2COR_3$,
 $-NR_2CO_2R_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(NR_2)NR_3$, $-CO_2R_2R_3$, $-CONR_2R_3$, $-C(O)R_2$,
 20 $-CH(OR_2)R_3$, $-CH_2(OR_2)$, $-A-(CH_2)_m-NR_2R_3$, NR_2R_3 , арил, аралкил, гетероарил и
 гетероаралкил, и

Ar_1 , Ar_2 и заместитель G, кроме того, являются при необходимости
 25 замещенными по меньшей мере одним заместителем, независимо
 выбранным из группы, содержащей R_2 и R_4 .

В другом объекте изобретения антагонисты представлены формулой II



II

где --- означает двойную или простую связь;

40 X_2 выбирают из N и C; Y_2 выбирают из группы, содержащей N, O, S и
 CR_5 , а по крайней мере один из X_2 и Y_2 означает гетероатом;

45 где

R_5 выбирают из группы, содержащей H, алкил, $-CF_3$, $-OR_6$, $-SR_6$, $-NR_6R_7$,
 $=O$, $=S$, $=NR_6$ и $=CR_6R_7$, и

50 где

R_6 и R_7 могут быть независимо выбраны из группы, содержащей H, алкил, галогеналкил, алкилокси, алкиламин, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, галогенарил, алкилоксиарил, алкениларил, алкенилоксиарил и галогенгетероарил, и

Ar_3 и Ar_4 независимо выбирают из группы, содержащей арил или гетероарил, и один из Ar_3 и Ar_4 или оба при необходимости замещены по меньшей мере одним заместителем G_2 ;

где

G_2 выбирают из группы, содержащей галогеналкил, гетероарил, циклоалкен, алкенил, акинил, А-алкенил, А-алкинил, алкилокси, А-алкилокси, $-R_6OR_7$, $-R_6OC(O)R_7$, $(CH_2)_m-NR_6R_7$, $-OCH_2CH(Cl)CH_2Cl$, и замещенный арил, где арильным заместителем является R_8 , и

где

А означает мостиковую группу, выбранную из группы, содержащей CH_2 , O, NH, S, SO, SO_2 , NSO_2 , OSO_2 и $-C(NR_6)NR_7$;

m выбирают из 0 и 1, и

R_8 выбирают из группы, содержащей галоген, $-OR_6$, $-SR_6$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-SO_2NR_6R_7$, $-R_6OR_7$, $-R_6SR_7$, $-OCOR_6$, $-OCONR_6R_7$, $-NR_6COR_7$, $-NR_6CO_2R_7$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(NR_6)NR_7$, $-CO_2R_6R_7$, $-CONR_6R_7$, $-C(O)R_6$, $-CH(OR_6)R_7$, $-CH_2(OR_6)$, $-A-(CH_2)_m-NR_6R_7$, NR_6R_7 , арил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил, и

Ar_3 , Ar_4 и заместитель G_2 , кроме того, являются при необходимости замещенными по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из группы, содержащей R_6 и R_8 .

Другим объектом изобретения является способ получения соединений

по настоящему изобретению.

Еще одним объектом изобретения является способ ингибирования активации рецептора mGluR группы I, более конкретно, mGluR5, включающий обработку клеток, содержащих упомянутый рецептор mGluR группы I, эффективным количеством соединения по настоящему изобретению.

Другим объектом изобретения является способ предотвращения повреждения нейронов, вызванного возбужденной активацией рецептора mGluR группы I, в частности, mGluR5, включающий обработку нейронов эффективным количеством соединения по настоящему изобретению.

Еще одним объектом изобретения является способ лечения заболевания, ассоциированного с активацией рецептора mGluR группы I, или заболевания, требующего терапевтического применения антагониста mGluR группы I, например, заболевания, ассоциированного с повреждением нейронов, индуцированного глутаматом, причем способ включает стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, например, пациенту, страдающему от упомянутого заболевания, или пациенту, относящемуся к группе риска в отношении упомянутого заболевания, терапевтически эффективного нетоксичного количества соединения по настоящему изобретению.

Особым объектом изобретения является терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению, которое обеспечивает селективное антагонистическое действие в отношении рецептора mGluR группы I, в частности, рецептора mGluR5.

Другие аспекты, отличительные признаки и преимущества настоящего изобретения представляются очевидными из следующего подробного описания изобретения. Однако, следует понимать, что подробное описание

и конкретные примеры, включающие предпочтительные варианты воплощения изобретения, представлены только для иллюстрации, так как различные изменения и модификации в пределах сущности и объема притязаний изобретения представляются очевидными для специалистов в данной области техники при прочтении подробного описания.

Определение терминов

Термин "алкил", использованный в данном контексте, относится к алкильным радикалам с прямой и разветвленной цепью, содержащим 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и включает метил, этил и т.п.

Термин "арил", использованный в данном контексте, относится к моноциклической ароматической группе, такой как фенил и т.п., или к бензоконденсированной ароматической группе, такой как инданил, нафтил, флуоренил и т.п.

Термин "гетероарил" означает ароматические соединения, содержащие один или более гетероатомов, такие как пиридил, фурил, тиенил, и т.п., или бензоконденсированные ароматические соединения, содержащие один или более гетероатомов, такие как индолил, хинолинил и т.п.

Термин "гетероатом", использованный в данном контексте, означает неуглеродные атомы, такие как N, O, S и т.п.

Термин "циклоалкил", использованный в данном контексте, означает карбоциклическое кольцо, содержащее 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода и включающее циклопропил, циклогексил и т.п.

Термин "гетероциклоалкил", использованный в данном контексте, означает 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членные кольца, содержащие 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, содержащей N, S и O, и включает

пиперидин, пиперазин, пиран и т.п.

Термин "галоген", использованный в данном контексте, означает
5 галогеновую группу фтор, хлор, бром и иод.

Термин "галогеналкил", использованный в данном контексте, означает
10 алкил, замещенный по меньшей мере одним галогеном, такой как бромэтил, хлорметил, трихлорметил и т.п.

Термин "алкокси", использованный в данном контексте, означает алкокси
15 с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, или 6 атомов углерода, и включающий метокси, этокси и т.п.

Термин "алкилокси", использованный в данном контексте, означает
20 алкил, замещенный гидроксигруппой, такой как гидроксипропил и т.п.

Термин "алкенил", использованный в данном контексте, означает алкил
25 с прямой или разветвленной цепью, содержащий по меньшей мере одну двойную связь, такой как пропенил, винил и т.п.

Термин "аралкил", использованный в данном контексте, означает алкил,
35 замещенный арильной группой, такой как бензил, фенетил и т.п.

Термин "алкиламин", использованный в данном контексте, означает
40 алкил, замещенный аминогруппой, такой как аминметил или диметиламиноэтил и т.п.

Термин "алкиларил", использованный в данном контексте, означает арил,
45 замещенный алкильной группой, такой как метилфенил, изопропилнафтил и т.п.

Термин "алкилгетероарил", использованный в данном контексте,
50 означает гетероарил, замещенный алкильной группой. Предпочтительные

примеры включают метилпиридин, этилфуран и т.п.

Термин "алкинил", использованный в данном контексте, означает алкил с прямой или разветвленной цепью, содержащий по меньшей мере одну тройную связь, такой как этинил, пропинил, винил и т.п.

Термин "галогенарил", использованный в данном контексте, означает арил, замещенный галогеном, такой как бромфенил, хлорфенил и т.п.

Термин "алкилоксиарил", использованный в данном контексте, означает арил, замещенный алкилоксигруппой, такой как гидроксиэтилфенил и т.п.

Термин "алкенилоксиарил", использованный в данном контексте, означает арил, замещенный алкенилоксигруппой, такой как пропенилоксифенил и т.п.

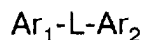
Термин "галогенгетероарил", использованный в данном контексте, означает гетероарил, замещенный галогеном. Предпочтительным примером является 4-хлорпиридин.

Термин "циклоалкен", использованный в данном контексте, означает 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное кольцо, содержащее по меньшей мере одну двойную связь, и которое может включать гетероатом. Предпочтительные примеры включают циклогексен, тетрагидропиридин и т.п.

Термин "алкениларил", использованный в данном контексте, означает арил, замещенный алкенильной группой. Предпочтительный пример включает винилбензол.

**Сведения, подтверждающие возможность осуществления
изобретения**

В настоящем изобретении представлены соединения, которые являются активными и селективными антагонистами mGluR5. Соединения, представленные в изобретении, могут быть описаны общей формулой



где Ar_1 означает при необходимости замещенный гетероциклический остаток, а Ar_2 означает при необходимости замещенный карбоциклический остаток. Остаток L означает группу, которая не только ковалентно соединена с остатками Ar_1 и Ar_2 и способствует правильной пространственной ориентации остатков Ar_1 и Ar_2 , но и может взаимодействовать с белком, обеспечивая связывание с рецептором.

Ar_1 в основном означает гетероциклический остаток, а Ar_2 в основном означает карбоциклический остаток. Ar_1 и Ar_2 могут означать моноциклические или конденсированные бициклические группы. Ar_2 предпочтительно означает арил или алкарил. Ar_1 предпочтительно означает гетероциклический, гетероарильный или гетероарилалкильный остаток. Кольцевые системы, охватываемые остатком Ar_1 , могут содержать до 4 гетероатомов, которые независимо выбирают из группы, содержащей N, S и O. Если Ar_1 означает гетероарильное кольцо или кольцевую систему, то такой остаток предпочтительно включает один или два гетероатома. По крайней мере один из гетероатомов предпочтительно является азотом N. Гетероциклический или конденсированный гетероциклический остаток предпочтительно выбирают из группы, содержащей хинолил, хиназолил, хиноксалил, 2-пиримидил, 4-пиримидил, 5-пиримидил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил и пиразил.

Моноциклический Ar_1 включает, без ограничения перечисленным, тиазоил, фурил, пиранил, 2Н-пирролил, тиенил, пирроил, имидазоил, пиразоил, пиридил, пиразинил, пиримидинил и пиридазинил. Моноциклический Ar_2 включает, без ограничения перечисленным, фенил и бензил. Конденсированный бициклический Ar_2 включает, без ограничения перечисленным, нафтил, флуоренил, антренил, инденил, фенантренил и бензонафтенил. Конденсированный бициклический Ar_1 включает, без ограничения перечисленным, бензотиазол, бензимидазол, 3Н-индолил, индолил, индазоил, пуринил, хинолизинил, изохинолил, хинолил, фтализинил, нафтиридинил, хиназолинил, циннолинил, изотиазолил, хиноксалинил, индолизинил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, изобензофуранил и хроменил. Ar_1 предпочтительно означает 2-пиридинильный остаток. Ar_2 предпочтительно означает замещенный фенильный остаток.

Ar_1 и Ar_2 при необходимости независимо могут быть замещены по меньшей мере одним остатком, выбранным из группы, содержащей галоген, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 Оалкил, -ОН, -OCF₃, -COOR, -COR, -SOR, -SO₂NRR', -NRR', -CN, -CF₃, -CO-NRR', -A-(CH₂)_n-NRR', где А означает С, О, N, SO, SO₂, а R и R' независимо выбирают из группы, содержащей C_1 - C_3 алкил, H, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, и n равно 1, 2, 3 или 4.

Остаток L в основном содержит 1-14 атомов. L может быть независимо выбран из группы атомов: С, Н, N, О и S.

Остаток L может означать нециклический остаток. Некоторые примеры таких остатков включают, например, -NH- (амин), -S- (тиоэфир), -O- (эфир), -CO- (кетон), -CONH- (амид), -CONHCH₂-, -CH₂CONH-, -CNHNNH- (амидин), -CNHNNHCH₂-, -C=NO-CH₂- (метоксим), -CH₂NHCH₂-, -CH₂CH₂NH-, -NHCH₂CO-,

-NHCH₂CHOH, -NHCNHNH- (гуанидин) и -NHCONH- (мочевина).

Остаток L может также означать пятичленное кольцо. Некоторые примеры таких остатков включают цикlopентан, цикlopентадиен, фуран, тиофуран, пирролидин, пиррол, 2-имидазолин, 3-имидазолин, 4-имидазолин, имидазол, пиразолин, пиразолидин, имидазолидин, оксазол, 2-оксазол, тиазол, изоксазол, изотиазол, 1*H*-1,2,4-триазол, 1*H*-1,2,3-триазол, 1,2,4-оксатиазол, 1,3,4-оксатиазол, 1,4,2-диоксазол, 1,4,2-оксатиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,2,5-оксадиазол, 1,2,5-тиадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,3,4-тиадиазол и 1*H*-тетразол. Наиболее предпочтительным является 1,2,4-оксадиазол.

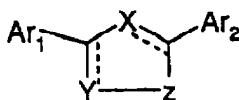
Остаток L может также означать шестичленное кольцо. Некоторые примеры таких остатков включают, например, циклогексан, пиперидин, тетрагидропиридин, 1,4-дигидропиридин, пиридин, бензол, тетрагидропиран, 3,4-дигидро-2*H*-пиран, 2*H*-пиран, 4*H*-пиран, тетрагидротиопиран, 3,4-дигидро-2*H*-тиопиран, 2*H*-тиен, 4*H*-тиопиран, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, пиридазин, пиримидин, пиразин, 1,2,4-триазин, 1,2,3-триазин, 1,3,5-триазин и 1,2,4,5-тетразин.

Остаток L может также означать пяти- или шестичленное кольцо, содержащее по меньшей мере одну карбонильную группу. Некоторые примеры таких остатков включают 2-азетидион, 1,2-дiazетидин-3-он, цикlopентанон, 2-циклопентенон, 2-пирролидинон, 3-пирролин-2-он, сукцинимид, малеимид, 3-пиразолидинон, 2-имидазолидон, 4-имидазолин-2-он, 2*H*-имидазол-2-он, 4-имидазолинон, 3-пиразолин-5-он, гидантоин, 1*H*-имидазол-2,5-дион, 2-оксазолин-4-он, 2-оксазолидинон, 3-оксазолин-5-он, 3(2*H*)-изоксазолон, 2,4-оксазолидиндион, 1,2,4-триазолин-3,5-дион, 2,4-

дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он, 2H-пиран-2-он, 2(1H)-пиридон, 2(1H)-пиразинон, 4(3H)-пиримидон, 3,4-дигидропиримидин-4-он, глутаримид, 4,6-(1H,5H)-пиримидиндион, 1,3,5-триазин-2(1H)-он и циануровую кислоту.

В предпочтительном варианте воплощения изобретения L представляет собой гетероциклическую 5-членную кольцевую систему. Предпочтительно L означает оксазольное или 1,2,4-оксадиазольное кольцо. Остаток L может включать одну из двух возможных конфигураций в отношении групп Ar₁ и Ar₂. Например, предпочтительными соединениями по изобретению являются соединения со следующей конфигурацией: 4-(Ar₁)-2-(Ar₂)оксазол или 3-(Ar₁)-5-(Ar₂)-1,2,4-оксадиазол.

Согласно одному объекту изобретения представлены соединения формулы I



I

Формула I включает пятичленное кольцо, содержащее три переменных X, Y и Z. К указанному пятичленному кольцу присоединены два заместителя Ar₁ и Ar₂. Пятичленное кольцо может содержать 0, 1 или 2 двойные связи, что обозначено пунктирными линиями в формуле I. В предпочтительном варианте воплощения изобретения пятичленное кольцо включает 2 двойные связи.

В варианте воплощения изобретения переменные X, Y и Z независимо выбирают из N, O, S и замещенного атома углерода, обозначенного CR₁, где R₁ определен выше. По крайней мере один из X, Y или Z должен означать гетероатом. В предпочтительном варианте воплощения изобретения два или более из атомов X, Y и Z означают гетероатом. Одним объектом изобретения является соединение, в котором два атома из X, Y и Z являются

гетероатомами. Другим объектом изобретения является соединение, в котором все три X, Y и Z являются гетероатомами. В предпочтительном варианте воплощения по крайней мере один из X, Y и Z является азотом. В более предпочтительном варианте воплощения два атома из X, Y и Z являются азотом. В еще более предпочтительном варианте воплощения изобретения X означает N, Y означает N, а Z означает O.

Согласно другому объекту изобретения Ar_1 и Ar_2 независимо выбирают из группы, содержащей арил и гетероарил. Предпочтительный вариант воплощения включает соединения, в которых Ar_1 и Ar_2 независимо выбирают из 5- и 6-членных арильных и гетероарильных колец. В более предпочтительном варианте воплощения Ar_1 и Ar_2 выбирают из 6-членных арильных и гетероарильных колец. В еще более предпочтительном варианте воплощения Ar_1 и Ar_2 независимо выбирают из ряда: фенил, пиридил, фуранил, тиенил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тиазолил. В другом варианте воплощения Ar_1 выбирают из фенила и пиридила. В более предпочтительном варианте Ar_1 выбирают из пиридила. В еще более предпочтительном варианте Ar_1 выбирают из 2-пиридила. В другом предпочтительном варианте воплощения изобретения Ar_2 выбирают из фенила и пиридила. В подходящем варианте Ar_2 означает фенил. В другом подходящем варианте Ar_2 означает 3-пиридил.

Согласно еще одному объекту изобретения по крайней мере один из Ar_1 и Ar_2 замещен по крайней мере одним заместителем G. В предпочтительном варианте воплощения изобретения Ar_2 замещен группой G. Подходящие варианты воплощения изобретения включают соединения, в которых G выбирают из группы, содержащей галогеналкил, гетероарил, циклоалкен,

алкенил, акинил, А-алкенил, А-алкинил, алкилокси, А-алкилокси, R_2OR_3 ,
- $R_2OC(O)R_3$, $(CH_2)_m-NR_2R_3$, $-OCH_2CH(Cl)CH_2Cl$, и замещенный арил, причем R_2
5 и R_3 определены выше.

В одном варианте воплощения изобретения G означает галогеналкил.

В другом варианте воплощения G означает гетероарил, причем
10 гетероарил выбирают из группы, содержащей пиридил, фуранил, тиенил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил и тиазолил. В предпочтительном варианте G выбирают из группы, содержащей пиридил, фуранил, тиенил и пиримидинил. В более
15 предпочтительном варианте воплощения G выбирают из группы, содержащей 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 3-тиенил, 5-пиримидинил и 3-фуранил.

В еще одном предпочтительном варианте воплощения изобретения G
25 означает циклоалкен. В другом предпочтительном варианте G выбирают из 5- и 6-членных карбоциклических и гетероциклических колец, содержащих по меньшей мере одну двойную связь. В еще одном предпочтительном варианте
30 G означает 6-членный гетероцикл, содержащий одну двойную связь. В другом варианте G означает 3-(1,2,5,6-тетрагидропиридил). В подходящем варианте G означает N-замещенный 3-(1,4,5,6-тетрагидропиридил), например, 3-N-бензил-(1,2,5,6-тетрагидропиридил).
35

Согласно другому объекту изобретения G означает алкенил. В более
40 предпочтительном варианте G выбирают из группы, содержащей винил, 2-метилвинил, пропенил и бутенил.
45

Согласно одному объекту изобретения G означает алкинил. В более
предпочтительном варианте G выбирают из пропаргила и бутинила.

Согласно другому объекту изобретения G выбирают из группы,

содержащей А-алкенил и А-алкинил, причем алкенил или алкинил, соответственно присоединен к Ar_1 или Ar_2 через группу А. В предпочтительном варианте изобретения А выбирают из группы, содержащей CH_2 , О, NH, S, SO, SO_2 , NSO_2 , OSO_2 и $-C(NR_2)NR_3$. В более предпочтительном варианте А выбирают из О и NH. В еще более предпочтительном варианте G означает $-OHCH_2CH=CH_2$.

В другом варианте воплощения изобретения G выбирают из группы, содержащей алкилокси и А-алкилокси, причем алкилокси означает прямой или разветвленный алкильный радикал, замещенный гидроксигруппой, а А означает мостиковую группу. В более предпочтительном варианте алкилоксигруппа соединена с Ar_1 или Ar_2 через группу А, и А выбирают из группы, содержащей CH_2 , О, NH, S, SO, SO_2 , NSO_2 , OSO_2 и $-C(NR_2)NR_3$. В еще более предпочтительном варианте А означает О, а алкилокси выбирают из ряда гидроксиметил, гидроксиэтил и гидроксипропил. В более предпочтительном варианте G означает $-OCH_2CH_2CH_2OH$.

В другом варианте воплощения изобретения G означает R_2OCOR_3 . В предпочтительном варианте изобретения G означает алкиловый сложный эфир, причем эфир присоединен к Ar_1 или Ar_2 через алкильную группу. В более предпочтительном варианте G означает $-CH_2OC(O)H$.

В еще одном варианте воплощения изобретения G означает $(CH_2)_m-NR_2R_3$, где m равно 0 или 1. В другом варианте G означает $(CH_2)_m-NR_2R_3$, а R_2 и R_3 независимо выбирают из ряда: H, алкил, алкилокси, алкиламин, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, галогенарил, алкилоксиарил, алкениларил, алкенилоксиарил, галогенгетероарил. В более предпочтительном варианте R_2

и R_3 независимо выбирают из H и алкила. В еще одном варианте R_2 и R_3 независимо выбирают из H и метила.

Согласно другому объекту изобретения G означает арил, замещенный группой R_4 . Арил, в частности, выбирают из группы, содержащей фенил, нафтил, антренил и флуоренил. R_4 выбирают из группы, содержащей галоген, $-OR_2$, $-SR_2$, $-SOR_2$, $-SO_2R_2$, $-SO_2NR_2R_3$, $-R_2OR_3$, $-R_2SR_3$, $-OCOR_2$, $-OCONR_2R_3$, $-NR_2COR_3$, $-NR_2CO_2R_3$, $-CN$, $-NO_2$, OH , $-R_2OH$, $-C(NR_2)NR_3$, $-CO_2R_2R_3$, $-CONR_2R_3$, $-C(O)R_2$, $-CH(OR_2)R_3$, $-CH_2(OR_2)$, $-A-(CH_2)_m-NR_2R_3$, NR_2R_3 , арил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил. В предпочтительном варианте арил означает фенил. В другом предпочтительном варианте R_4 выбирают из группы, содержащей галоген, NR_2R_3 , алкокси и CN. В еще одном предпочтительном варианте R_4 выбирают из группы, содержащей F, NH_2 , метокси.

Согласно другому объекту изобретения каждый Ar_1 , Ar_2 и G при необходимости замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из R_2 и R_4 . В предпочтительном варианте воплощения изобретения Ar_1 , кроме того, замещен заместителем, выбранным из группы, содержащей H, алкил, галогеналкил, алкилокси, алкиламин, галоген, $-OR_2$, $-SR_2$, $-SOR_2$, $-SO_2R_2$, $-SO_2NR_2R_3$, $-R_2OR_3$, $-R_2SR_3$, $-OCOR_2$, $-OCONR_2R_3$, $-NR_2COR_3$, $-NR_2CO_2R_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(NR_2)NR_3$, $-CO_2R_2R_3$, $-CONR_2R_3$, $-C(O)R_2$, $-CH(OR_2)R_3$, $-CH_2(OR_2)$, $-A-(CH_2)_m-NR_2R_3$, NR_2R_3 , арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкилгетероарил, галогенарил, алкилоксиарил, алкениларил, алкенилоксиарил и галогенгетероарил. В другом предпочтительном варианте воплощения изобретения Ar_1 , кроме того, замещен заместителем, выбранным из группы, содержащей галоген и циано.

Согласно другому объекту изобретения Ar_1 означает 2-пиридил, а другой

заместитель расположен в положении 5 группы Ar_1 . В другом варианте Ar_1 означает 5-фтор-2-пиридил. В еще одном варианте Ar_1 означает 5-циано-2-пиридил.

Согласно другому объекту изобретения Ar_2 , кроме того, замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, содержащей H, алкил, галогеналкил, алкилокси, алкиламин, галоген, $-OR_2$, $-SR_2$, $-SOR_2$, $-SO_2R_2$, $-SO_2NR_2R_3$, $-R_2OR_3$, $-R_2SR_3$, $-OCOR_2$, $-OCONR_2R_3$, $-NR_2COR_3$, $-NR_2CO_2R_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(NR_2)NR_3$, $-CO_2R_2R_3$, $-CONR_2R_3$, $-C(O)R_2$, $-CH(OR_2)R_3$, $-CH_2(OR_2)$, $-A-(CH_2)_m-NR_2R_3$, NR_2R_3 , арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкилгетероарил, галогенарил, алкилоксиарил, алкениларил, алкенилоксиарил и галогенгетероарил. В предпочтительном варианте воплощения изобретения Ar_2 , кроме того, замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, содержащей алкил, алкокси, алкилокси, гидроксид, галоген, циано и нитро. В еще одном более предпочтительном варианте изобретения Ar_2 , кроме того, замещен заместителем, выбранным из группы, содержащей циано, фтор, хлор, бром, иод и метокси.

Согласно более предпочтительному варианту изобретения Ar_2 означает фенил или 3-пиридил, замещенный заместителем G в мета-положении, а другой заместитель расположен в другом мета-положении.

В еще одном варианте заместитель G, кроме того, при необходимости замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, содержащей H, алкил, галогеналкил, алкилокси, алкиламин, галоген, $-OR_2$, $-SR_2$, $-SOR_2$, $-SO_2R_2$, $-SO_2NR_2R_3$, $-R_2OR_3$, $-R_2SR_3$, $-OCOR_2$, $-OCONR_2R_3$, $-NR_2COR_3$, $-NR_2CO_2R_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(NR_2)NR_3$, $-CO_2R_2R_3$, $-CONR_2R_3$, $-C(O)R_2$,

-CH(OR₂)R₃, -CH₂(OR₂), -A-(CH₂)_m-NR₂R₃, NR₂R₃, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкилгетероарил, галогенарил, алкилоксиарил, алкениларил, алкенилоксиарил и галогенгетероарил. В более предпочтительном варианте воплощения изобретения G, кроме того, при необходимости замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, содержащей алкил, алкокси, алкенил, галоген и циано. В частности, G означает -OCH₂CH₂CH₂OH, который, кроме того, замещен атомом хлора с образованием группы -OCH₂CH(Cl)CH₂OH.

Согласно одному объекту изобретения конкретные соединения формулы I включают:

- 3-(2-пиридил)-5-(3-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол (B1),
- 3-(2-пиридил)-5-(3,5-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазол (B2),
- 3-(2-пиридил)-5-(3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол (B3),
- 3-(2-пиридил)-5-(2-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол (B5),
- 3-(2-пиридил)-5-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол (B6),
- 3-(2-пиридил)-5-(3-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол (B9),
- 3-(2-пиридил)-5-(1-нафтил)-1,2,4-оксадиазол (B10),
- 3-(2-пиридил)-5-[3-(трифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол (B11),
- 3-(2-пиридил)-5-(2,3-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол (B16),
- 3-(2-пиридил)-5-(2,5-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол (B17),
- 3-(2-пиридил)-5-(3,5-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол (B18),
- 3-(2-пиридил)-5-(3-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол (B21),
- 3-(2-пиридил)-5-(3,5-диметоксифенил)-1,2,4-оксадиазол (B23),
- 3-(2-пиридил)-5-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазол (B25),

3-(2-пиридил)-5-(3-хлор-5-цианопенил)-1,2,4-оксадиазол (B26),

3-(2-пиридил)-5-(3-фтор-5-цианопенил)-1,2,4-оксадиазол (B27),

5 3-(2-пиридил)-5-(3-хлор-5-фторпенил)-1,2,4-оксадиазол (B28),

3-(5-хлорпирид-2-ил)-5-(3-цианопенил)-1,2,4-оксадиазол (B29),

10 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-цианопенил)-1,2,4-оксадиазол (B30),

3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-фторпенил)-1,2,4-оксадиазол (B31),

3-(3-фторпирид-2-ил)-5-(3-цианопенил)-1,2,4-оксадиазол (B32),

15 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3,5-диметоксипенил)-1,2,4-оксадиазол (B33),

3-(5-метоксипирид-2-ил)-5-(3-цианопенил)-1,2,4-оксадиазол (B34),

20 3-(2-хиолинил)-5-(3-цианопенил)-1,2,4-оксадиазол (B35),

3-(3-хлор-5-трифторметилпирид-2-ил)-5-(3-цианопенил)-1,2,4-оксадиазол
(B36),

25 3-(2-пиридил)-5-(5-хлор-2-метоксипенил)-1,2,4-оксадиазол (B37),

3-(2-пиридил)-5-(2-хлор-5-метилтиопенил)-1,2,4-оксадиазол (B39),

30 3-(2-пиридил)-5-(2-бром-5-метокситиопенил)-1,2,4-оксадиазол (B42),

3-(2-пиридил)-5-(2,5,6-трифторпенил)-1,2,4-оксадиазол (B45),

35 3-(2-пиридил)-5-(3-нитропенил)-1,2,4-оксадиазол (B19),

3-(2-пиридил)-5-(3-бромпенил)-1,2,4-оксадиазол (B22) и их фармацевтически
приемлемые соли.

40 Согласно другому объекту изобретения конкретные соединения формулы

I включают:

45 2-(3,5-дихлорпенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол,

2-(3-хлорпенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол (B50),

2-(3-метоксипенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол,

50 2-(2-хлорпенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол,

2-(3-трифторфенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол,
2-(3-метилфенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол,
5 2-(1-нафтил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол,
2-(3-трифторметоксифенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол,
10 2-(2,3-дифторфенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол,
2-(2,5-дифторфенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол,
2-(3,5-дифторфенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол,
15 2-(3-цианофенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол (B52),
2-(3,5-диметоксифенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол,
20 2-(2,3-дихлорфенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол,
2-(3-хлор-5-цианофенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол,
2-(3-фтор-5-цианофенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол,
25 2-(3-хлор-5-фторфенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол,
2-(3-цианофенил)-4-(5-хлорпирид-2-ил)-1,3-оксазол,
30 2-(3-цианофенил)-4-(5-фторпирид-2-ил)-1,3-оксазол,
2-(3-циано-5-фторфенил)-4-(5-фторпирид-2-ил)-1,3-оксазол,
35 2-(3-цианофенил)-4-(3-фторпирид-2-ил)-1,3-оксазол,
2-(3,5-диметоксифенил)-4-(5-фторпирид-2-ил)-1,3-оксазол,
2-(3-цианофенил)-4-(5-метоксипирид-2-ил)-1,3-оксазол,
40 2-(3-цианофенил)-4-(2-хинолинил)-1,3-оксазол,
2-(3-цианофенил)-4-(3-хлор-5-трифторметилпирид-2-ил)-1,3-оксазол,
45 2-(5-хлор-2-метоксифенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол,
2-(2-хлор-5-метилтиофенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол,
2-(2-бром-5-метоксифенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол,
50 2-(2,5,6-трифторфенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол,

2-[3-хлорфенил]-4-[пиридин-2-ил]-1,3-оксазол,

2-(2,5,6-трифторфенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол,

5 2-(3-нитрофенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол,

2-(3-бромфенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол (B51) и их фармацевтически
приемлемые соли.

10

Согласно другому объекту изобретения соединения формулы I включают:

3-(2-пиридил)-5-(3-аллилокси-5-(метоксикарбонил)фенил)-1,2,4-оксадиазол
15 (B77),

3-(2-пиридил)-5-(3-N,N-диметиламинофенил)-1,2,4-оксадиазол (B82),

20 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(4-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (B101),

3-(2-пиридил)-5-[2-метокси-5-(4-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазол (B102),

3-(2-пиридил)-5-[2-фтор-5-(4-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазол (B103),

25

3-(2-пиридил)-5-(3-фтор-5-(4-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (B104),

3-(2-пиридил)-5-(3-фтор-5-(3-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (B105),

30

3-(2-пиридил)-5-[2-фтор-5-(3-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазол (B106),

3-(2-пиридил)-5-[2-метокси-5-(3-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазол (B107),

35

3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(3-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (B108),

3-(5-фтор-2-пиридил)-5-(3-фтор-5-(3-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазол
(B109),

40

3-(2-пиридил)-5-[5-(3-пиридилпирид-3-ил)]-1,2,4-оксадиазол (B111),

3-(5-фторпирид-2-ил)-5-[5-(3-пиридилпирид-3-ил)]-1,2,4-оксадиазол (B110),

45

3-(5-цианопирид-2-ил)-5-(3-(пирид-3-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (B112),

3-(5-цианопирид-2-ил)-5-(3-фтор-5-(пирид-3-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол
(B113),

50

3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(2-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (B124),

3-(2-пиридил)-5-[2-метокси-5-(2-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазол (B125),

3-(2-пиридил)-5-[2-фтор-5-(2-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазол (B126),

5 3-(2-пиридил)-5-[(3-(3-фторфенил)-5-фторфенил)]-1,2,4-оксадиазол (B114),

3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(3-тиофен)фенил)-1,2,4-оксадиазол (B115),

10 3-(2-пиридил)-5-[5-(3-тиенил)пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазол (B116),

3-(2-пиридил)-5-[5-(3-фурил)пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазол (B117),

3-(2-пиридил)-5-[5-(3-метоксифенил)пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазол (B119),

15 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(5-пиримидил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (B120),

3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(3-аминофенил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (B121),

20 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(3-фторфенил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (B122),

3-(2-пиридил)-5-[5-(5-пиримидил)пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазол (B123),

3-(2-пиридил)-5-(3-аминометил-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол (B127),

25 3-(2-пиридил)-5-[5-(2-пропенил)пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазол (B128),

3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-винилфенил)-1,2,4-оксадиазол (B129),

30 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(2-гидроксиэтил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (B130),

3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(2,3-дихлорпропокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол
(B131),

35 3-(2-пиридил)-5-(3-аллилокси-5-карбоксифенил)-1,2,4-оксадиазол (B135),

3-(2-пиридил)-5-(3-аллилокси-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол (B136),

40 3-(2-пиридил)-5-(5-циано-3-[3-гидроксипропин-1-ил]фенил)-1,2,4-оксадиазол
(B142),

45 3-(2-пиридил)-5-(2-N-метиламинофенил)-1,2,4-оксадиазол (B144) и

3-(2-пиридил)-5-[5-(3-N-бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин)пирид-3-ил]-1,2,4-
оксадиазол (B143) и их фармацевтически приемлемые соли.

50 Согласно другому объекту изобретения представлены следующие

соединения формулы I:

3-(5-метилпирид-2-ил)-5-(3-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол (B57),

5 3-(5-цианопирид-2-ил)-5-(3-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол (B58),

3-(2-пиридил)-5-(5-бром-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол (B62),

10 3-(2-пиридил)-5-(5-бром-2-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол (B63),

3-(2-пиридил)-5-(5-циано-2-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол (B64),

3-(2-пиридил)-5-(5-бромпирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазол (B65),

15 3-(2-пиридил)-5-(5-хлорпирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазол (B66),

3-(5-цианопирид-2-ил)-5-(5-бромпирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазол (B67),

20 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(5-бромпирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазол (B68),

3-(2-пиридил)-5-(2-тиометоксипирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазол (B69),

3-(2-пиридил)-5-(5-метилпирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазол (B70),

25 3-(2-пиридил)-5-(5-метоксипирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазол (B72),

3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол (B73),

30 3-(2-пиридил)-5-(3-фтор-5-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол (B74),

3-(2-пиридил)-5-(3-иод-5-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол (B75),

35 3-(5-фтор-2-пиридил)-5-(3-фтор-5-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол (B76),

3-(2-пиридил)-5-(3-иод-5-(метилфениловый эфир)-1,2,4-оксадиазол (B78),

40 3-(2-пиридил)-5-(3-метокси-5-(метоксикарбонил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (B79),

3-(2-пиридил)-5-(3-бром-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол (B80),

45 3-(2-пиридил)-5-(5-циано-3-иодфенил)-1,2,4-оксадиазол (B81),

3-(5-циано-2-пиридил)-5-(3-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол (B59),

3-(5-циано-2-пиридил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол (B60),

50 3-(5-циано-2-пиридил)-5-(3-бром-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол (B61),

3-(2-пиридил)-5-(5-циано-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол (B97),

3-(2-пиридил)-5-(2-циано-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол (B98),

5 3-(2-пиридил)-5-(5-цианопирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазол (B99),

3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(метоксикарбонил)фенил)-1,2,4-оксадиазол
10 (B100),

3-(2-пиридил)-5-(5-фенилпирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазол (B118),

3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол (B134),

15 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазол (B137),

3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-пропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол (B141),

20 2-(3-цианофенил)-4-(пиридин-2-ил)-1,3-тиазол (B146),

2-(3-бром-5-иодфенил)-4-(пиридин-2-ил)-1,3-оксазол (B147),

25 2-(2-пиридил)-5-(3-иодфенил)-1,3,4-оксадиазол (B148),

2-(2-пиридил)-5-(3-цианофенил)-1,3,4-оксадиазол (B149),

2-(2-пиридил)-5-(3-цианофенил)-1,3,4-триазол (B150),

30 3-(5-хлорпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол (B83),

3-(5-хлорпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол (B84),

35 3-(5-хлорпирид-2-ил)-5-(3-хлор-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол (B85),

3-(5-хлорпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол (B86),

3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол (B87),

40 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-фтор-5-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол (B88),

3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол (B89),

45 3-(5-цианопирид-2-ил)-5-(3-циано-5-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол (B90),

3-(5-цианопирид-2-ил)-5-(3-фтор-5-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол (B91),

3-(5-цианопирид-2-ил)-5-(3-циано-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол (B92),

50 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3,5-дицианофенил)-1,2,4-оксадиазол (B93),

3-(3-(4-диметиламинобутоксипиридин-2-ил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол (B94),

3-(3-(5-диметиламинопентилокси)пиридин-2-ил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол (B95) и

3-(3-(6-диметиламиногексилокси)пиридин-2-ил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол (B96).

В настоящем изобретении представлены также активные и селективные антагонисты mGluR5 формулы II



Согласно другому

объекту изобретения соединения представляют собой пятичленное кольцо, содержащее две переменных X_2 и Y_2 . К указанному пятичленному кольцу присоединены два заместителя Ar_3 и Ar_4 . Пятичленное кольцо может содержать 0, 1 или 2 двойных связи, которые обозначены пунктирной линией в формуле II. В предпочтительном варианте воплощения пятичленное кольцо содержит две двойные связи.

В одном варианте изобретения X_2 выбирают из N и C; Y_2 выбирают из группы, содержащей N, O, S и CR_5 , причем по крайней мере один из X_2 и Y_2 должен означать гетероатом. В случае, если Y_2 означает CR_5 , R_5 выбирают из группы, содержащей H, алкил, $-CF_3$, $-OR_6$, $-SR_6$, $-NR_6R_7$, $-C(O)$, $-C(S)$, $-C=NR_6$ и $=CR_6R_7$, где R_6 и R_7 могут быть независимо выбраны из группы, содержащей H, алкил, галогеналкил, алкилокси, алкиламин, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, галогенарил, алкилоксиарил, алкениларил, алкенилоксиарил и

галогенгетероарил. В предпочтительном варианте воплощения оба X_2 и Y_2 означают гетероатомы. В другом предпочтительном варианте X_2 означает N.

5 В еще более предпочтительном варианте Y_2 означает N. В более предпочтительном варианте оба X_2 и Y_2 означают N.

10 Согласно другому объекту изобретения группы Ar_3 и Ar_4 независимо выбирают из группы, содержащей арил и гетероарил. Предпочтительный вариант воплощения включает соединения, в которых Ar_3 и Ar_4 независимо

15 выбирают из 5- и 6-членных арильных и гетероарильных колец. В более предпочтительном варианте воплощения Ar_3 и Ar_4 выбирают из 6-членных арильных и гетероарильных колец. В еще более предпочтительном варианте

20 воплощения Ar_3 и Ar_4 независимо выбирают из ряда: фенил, пиридил, фуранил, тиенил, пирозинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил и тиазолил. В предпочтительном варианте

25 воплощения Ar_3 и Ar_4 независимо выбирают из фенила и пиридила. В еще более предпочтительном варианте один из Ar_3 и Ar_4 означает фенил, а другой означает пиридил.

30

35 Согласно другому объекту изобретения Ar_3 и Ar_4 при необходимости замещены по меньшей мере одним заместителем G_2 , причем G_2 выбирают из группы, содержащей галогеналкил, гетероарил, циклоалкен, алкенил, акинил, А-алкенил, А-алкинил, алкилокси, А-алкилокси, $-R_6OR_7$, $-R_6OC(O)R_7$,

40 $(CH_2)_m-NR_6R_7$, $-OCH_2CH(Cl)CH_2Cl$, и замещенный арил, причем арильный заместитель означает R_8 . В предпочтительном варианте изобретения один из Ar_3 и Ar_4 или оба замещены G_2 , который выбирают из группы, содержащей А-алкенил, алкинил и А-алкилокси, причем А выбирают из группы, содержащей

45 CH_2 , O, NH, S, SO, SO_2 , OSO_2 , NSO_2 и $-C(NR_6)NR_7$. В более предпочтительном

50

варианте G_2 означает $(CH_2)_m-NR_6R_7$. В одном варианте воплощения G_2 замещен арильной группой, а заместитель R_8 выбирают из группы, содержащей галоген, $-OR_6$, $-SR_6$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-SO_2NR_6R_7$, $-R_6OR_7$, $-R_6SR_7$, $-OCOR_6$, $-OCONR_6R_7$, $-NR_6COR_7$, $-NR_6CO_2R_7$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(NR_6)NR_7$, $-CO_2R_6R_7$, $-CONR_6R_7$, $-C(O)R_6$, $-CH(OR_6)R_7$, $-CH_2(OR_6)$, $-A-(CH_2)_m-NR_6R_7$, NR_6R_7 , арил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил.

В другом варианте воплощения каждый из Ar_3 , Ar_4 и G_2 , кроме того, замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из R_6 и R_8 . В предпочтительном варианте изобретения каждый из Ar_3 и Ar_4 независимо замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из ряда: H, алкил, галогеналкил, алкилокси, алкиламин, галоген, $-OR_6$, $-SR_6$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-SO_2NR_6R_6$, $-R_6OR_7$, $-R_6SR_7$, $-OCOR_6$, $-OCONR_6R_7$, $-NR_6COR_7$, $-NR_6CO_2R_7$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(NR_6)NR_7$, $-CO_2R_6R_7$, $-CONR_6R_7$, $-C(O)R_6$, $-CH(OR_6)R_7$, $-CH_2(OR_6)$, $-A-(CH_2)_m-NR_6R_7$, NR_6R_7 , арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкилгетероарил, галогенарил, алкилоксиарил, алкениларил, алкенилоксиарил и галогенгетероарил.

Согласно другому объекту изобретения Ar_3 и Ar_4 независимо замещены заместителем, который выбирают из группы, содержащей галоген и циано.

Специфические соединения по изобретению формулы II включают:
4-(3-цианофенил)-1-(2-пиридил)-1H-имидазол (B151),
1-(3-цианофенил)-4-(2-пиридил)-1H-имидазол (B152).

Определение антагонистической активности соединений в отношении

mGluR группы I

Фармацевтические свойства соединений по настоящему изобретению

можно анализировать с использованием стандартных методов анализа функциональной активности. Примеры методов анализа глутаматных рецепторов известны в данной области техники, например, см. статьи Aramoti и соавт., *Neuron*, 8:757 (1992), Tanabe и соавт., *Neuron*, 8:169 (1992), Miller и соавт., *J. Neuroscience*, 15:6103 (1995), Balazs и соавт., *J. Neurochemistry*, 69:151 (1997). Способ анализа, описанный в указанных публикациях, включен в данный контекст в качестве ссылки.

В основном соединения по изобретению можно исследовать методом анализа, основанном на измерении увеличения концентрации (выброса) внутриклеточного кальция, $[Ca^{+}]$ в клетках, экспрессирующих mGluR5, который связывается с соединениями. Известная клеточная линия, подходящая для этих целей, описана в статье Miller и соавт., *J. Neuroscience*, 15:6103 (1995), содержание которой включено в данный контекст в качестве ссылки. Показано, что при инкубировании астроцитов крысы в присутствии факторов роста, основного фактора роста фибробластов, EGF, или трансформирующего α -фактора роста наблюдается значительное увеличение экспрессии белка и функциональной активности эндогенного mGluR5 (см. статью Miller и соавт., *J. Neuroscience*, 15(9):6103-6109 (1995)).

Краткое описание анализа: культуры первичных астроцитов получают из новорожденных 3-5-дневных крыс Sprague-Dawley с использованием модификации Miller и соавт., затем культуру клеток наносят на покрытые поли-L-лизином флаконы в модифицированной среде Игла фирмы Dulbecco (DMEM), содержащей эмбриональную сыворотку коров (FCS). Для анализа в кювете культуры во флаконах стимулируют факторами роста в течение 3-5 дней, затем клетки собирают и обрабатывают для измерения выброса $[Ca^{+}]$,

как описано ранее (Nemeth и соавт., 1998).

Перед проведением анализа с использованием флуоресцентного ридера для планшет FLIPR клетки культивируют в покрытых поли-L-лизинном 96-луночных планшетах с прозрачным дном и черными стенками и проводят определение выброса $[Ca^{+}]$ через три дня после стимуляции клеток ростовыми факторами.

Анализ проводят с использованием ридера FLIPR и лазера (мощность 0,800 Вт и скорость срабатывания затвора камеры прибора с зарядовой связью (CCD) 0,4 с). Каждый эксперимент начинают с добавления в каждую лунку планшета по 180 мкл буферного раствора. После каждого добавления соединения регистрируют флуоресцентный сигнал 50 раз с интервалом в 1 с, и затем 3 раза с интервалом в 5 с. Величину ответа измеряют по величине пика ответа в период регистрации сигнала.

Величины EC_{50} и IC_{50} определяют с использованием калибровочных кривых концентрация-ответ (ККО), построенных по 8 точкам, определенным в двух параллельных экспериментах. ККО для агонистов получают путем сканирования всех ответов для определения максимальной величины ответа, наблюдаемой в лунках планшета. Подавление активности агониста с помощью антагониста нормализуют по среднему ответу на введение агониста в 14 контрольных лунках одного и того же планшета. Подробная методика испытания соединений по изобретению описана ниже в Примере 6.

Получение фармацевтических композиций, содержащих антагонисты mGluR, и их применение для лечения неврологических нарушений

Соединения по настоящему изобретению можно использовать для лечения неврологических нарушений или заболеваний. Обычно соединения

могут быть использованы не только для лечения человека, но и в ветеринарной практике для лечения аналогичных заболеваний.

В случае применения в области терапии и/или диагностики соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в ряде составов для различных способов введения, включая системное и местное или локальное введение. Описание методик и составов можно найти в справочнике по фармацевтике Ремингтона (Remington's Pharmaceutical Sciences (18-е изд.), Mack Publishing Co. (1990)).

Соединения по настоящему изобретению эффективны в широком диапазоне дозировок. Например, при лечении взрослого человека могут быть использованы дозы от приблизительно 0,01 до приблизительно 1000 мг, предпочтительно от приблизительно 0,5 до приблизительно 100 мг в сутки. Наиболее предпочтительная доза составляет от приблизительно 2 мг до приблизительно 70 мг в сутки. Точная величина дозы зависит от способа введения, от формы, в которой вводят соединения, от субъекта, нуждающегося в лечении, массы тела субъекта, нуждающегося в лечении, а также от квалификации и опыта лечащего врача.

Фармацевтически приемлемые соли в основном известны специалистам в данной области техники, такие соли могут включать, например, без ограничения перечисленным, ацетат, бензолсульфонат, бесилат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, эдетат кальция, камсилат, карбонат, цитрат, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глютамат, гликоллиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, иодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат, мукат, напсилат, нитрат, памоат (эмбонат),

пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат или теоклат. Другие
5 фармацевтически приемлемые соли можно найти в справочнике по фармацевтике Ремингтона (Remington's Pharmaceutical Sciences (18-е изд.) см. выше.

10 Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли включают, например, ацетат, бензоат, бромид, карбонат, цитрат, глюконат, 15 гидробромид, гидрохлорид, малеат, мезилат, напсилат, памоат (эмбонат), фосфат, салицилат, сукцинат, сульфат или тартрат.

20 В зависимости от конкретных условий, при которых вводят соединения, такие агенты могут быть получены в виде жидких или твердых лекарственных форм и введены системным или местным способом. Например, агенты могут
25 быть доставлены в организм в виде лекарственных форм замедленного или пролонгированного типа, которые известны для специалистов в данной области техники. Описание методик, составов и способов введения можно
30 найти в справочнике по фармацевтике Ремингтона (Remington's Pharmaceutical Sciences (18-е изд.) см. выше. Подходящие способы введения
35 могут включать среди прочих, пероральный, трансбуккальный, подъязычный, ректальный, чрескожный, вагинальный, чресслизистый, интраназальный или
40 внутрикишечный способы введения; парентеральную доставку, включая внутримышечную, подкожную, внутримозговую инъекции, а также спинальную,
45 прямую внутрижелудочковую, внутривенную, внутрибрюшинную, интраназальную или внутриглазную инъекции.

50 В случае инъекций агенты по изобретению могут быть получены в виде водных растворов, предпочтительно в физиологически совместимых

буферных растворах, таких как раствор Хенка, раствор Рингера или физиологический раствор. В случае чресслизистого введения в составах
5 используют смачивающие агенты, соответствующие барьеру, через который они предназначены проникать. Такие смачивающие агенты известны
10 специалистам в данной области техники.

В объем настоящего изобретения включены также фармацевтически приемлемые носители, которые используют для получения составов
15 соединений, приемлемых для системного способа введения и описанных в настоящем изобретении. При соответствующем выборе носителя и
20 подходящем способе получения состава, композиции по настоящему изобретению, в частности, в форме растворов, могут быть введены парентеральным способом, таким как внутривенная инъекция. Соединения
25 могут быть использованы для получения составов, включающих фармацевтически приемлемые носители, известные в данной области техники, в формах, подходящих для перорального введения. Соединения по
30 изобретению могут быть смешаны с такими носителями для получения таблеток, пиллуль, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и
35 т.п., предназначенных для приема внутрь для пациентов, предназначенных для лечения.

40 Фармацевтические композиции, приемлемые для использования по настоящему изобретению, включают композиции, содержащие активные компоненты в эффективном количестве для обеспечения намеченной цели.
45 Определение эффективного количества зависит от квалификации специалиста в данной области техники, в частности, с учетом представленного подробного
50 описания изобретения.

Кроме активных компонентов указанные фармацевтические композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые носители, включающие наполнители и вспомогательные вещества, которые облегчают обработку активных соединений при получении фармацевтических препаратов. Препараты, полученные для перорального введения, могут быть в форме таблеток, драже, капсул или растворов.

Фармацевтические препараты для перорального введения могут быть получены с помощью смешивания активных компонентов с твердыми наполнителями, с последующим измельчением при необходимости полученной смеси и обработкой смешанных гранул после добавления подходящих вспомогательных веществ, если необходимо получить таблетки или ядра драже. Подходящими компонентами являются, в частности, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; целлюлозные препараты, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) и/или поливинилпирролидон (ПВП, повидон). При необходимости могут быть добавлены дезинтегрирующие агенты, такие как сшитый ПВП, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

Ядра драже покрывают подходящим покрытием. Для этих целей можно использовать концентрированные растворы сахаров, которые могут при необходимости содержать аравийскую камедь, тальк, ПВП, гель карбополь, полиэтиленгликоль (ПЭГ) и/или диоксид титана, лакирующие растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. В

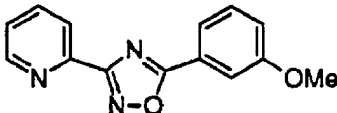
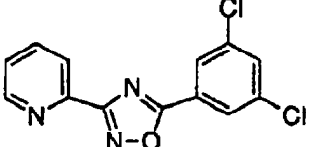
покрытия для таблеток или драже можно добавить красители или пигменты для идентификации или характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

Фармацевтические препараты, предназначенные для перорального введения, включают прессованные капсулы из желатина, а также мягкие капсулы из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Прессованные капсулы могут содержать активные компоненты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующее, такое как крахмалы, и/или замасливатели, такие как тальк или стеарат магния, и при необходимости стабилизаторы. Активные соединения, предназначенные для мягких капсул, могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как растительные (нелетучие) масла, вазелиновое масло, или жидкие ПЭГ. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы.

Настоящее изобретение поясняется следующими примерами, которые представлены только для иллюстрации и не ограничивают объем притязаний настоящего изобретения.

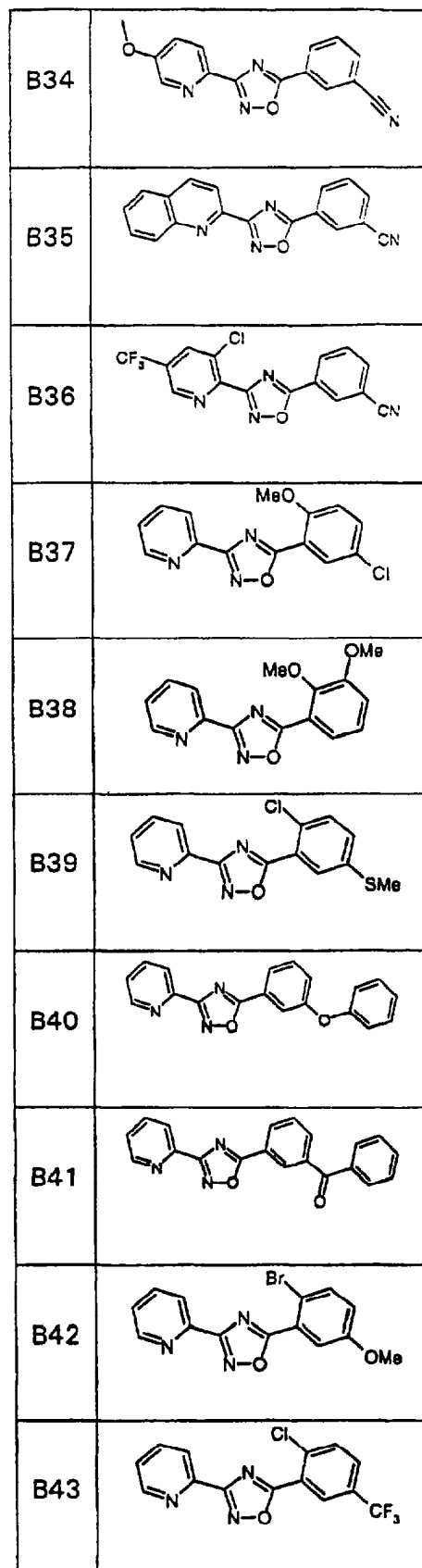
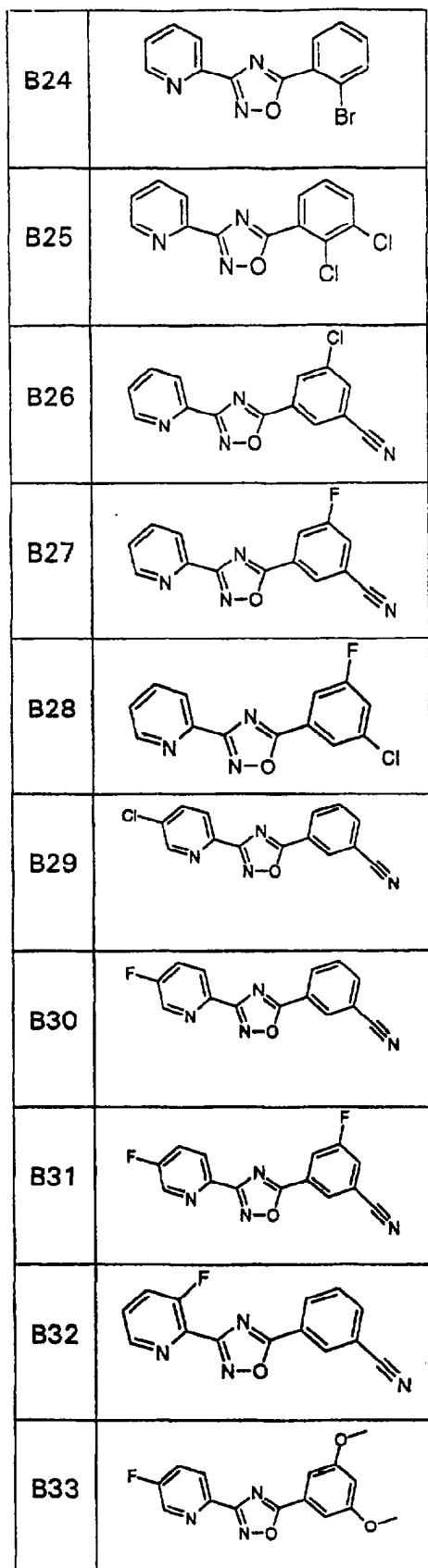
Примеры соединений по настоящему изобретению приведены в таблицах 1, 2 и 3.

Таблица 1

B1	
B2	

B3	
B4	
B5	
B6	
B7	
B8	
B9	
B10	
B11	
B12	

B13	
B15	
B16	
B17	
B18	
B19	
B20	
B21	
B22	
B23	



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

B44	
B45	
B46	
B47	
B48	
B49	
B50	
B51	
B52	
B53	

B54	
B55	
B56	

Таблица 2

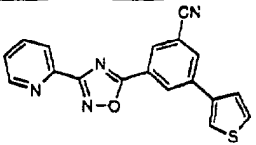
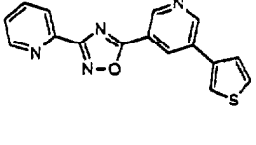
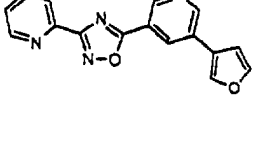
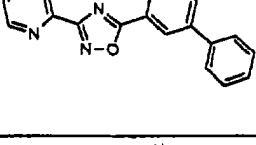
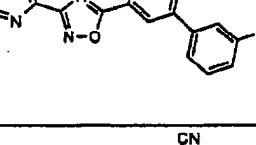
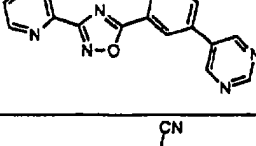
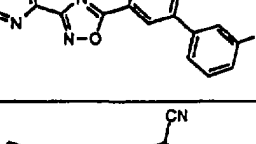
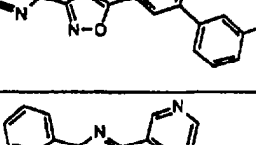
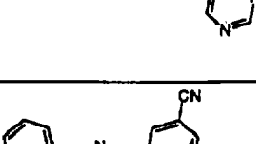
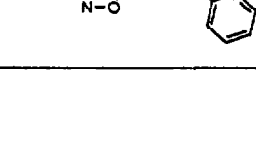
5	B57	
10	B58	
15	B59	
20	B60	
25	B61	
30	B62	
35	B63	
40	B64	
45	B65	

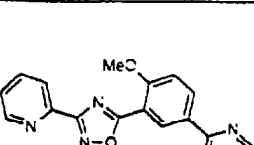
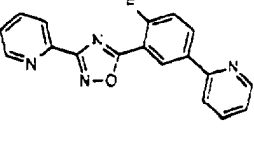
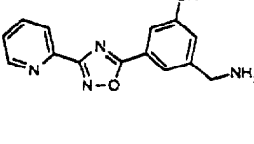
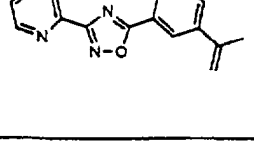
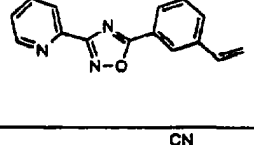
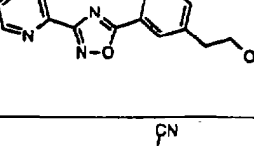
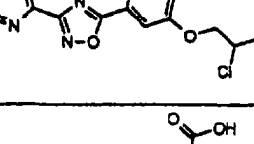
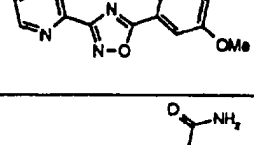
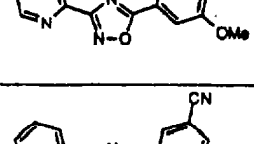
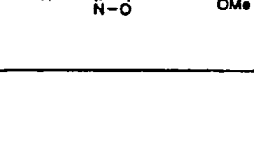
B66	
B67	
B68	
B69	
B70	
B71	
B72	
B73	
B74	

B75	
B76	
B77	
B78	
B79	
B80	
B81	
B82	
B83	
B84	

B85	
B86	
B87	
B88	
B89	
B90	
B91	
B92	
B93	
B94	

B95	
B96	
B97	
B98	
B99	
B100	
B101	
B102	
B103	
B104	
B105	
B106	
B107	
B108	
B109	
B110	
B111	
B112	
B113	
B114	

B115	
B116	
B117	
B118	
B119	
B120	
B121	
B122	
B123	
B124	

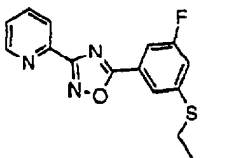
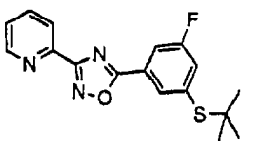
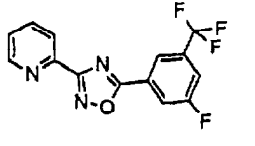
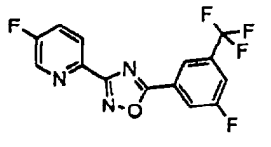
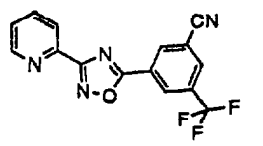
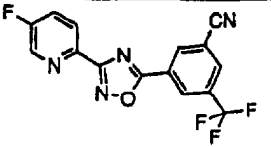
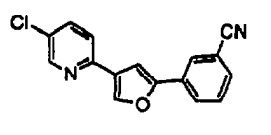
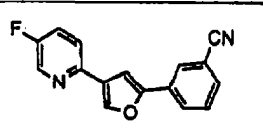
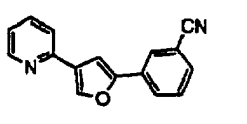
B125	
B126	
B127	
B128	
B129	
B130	
B131	
B132	
B133	
B134	

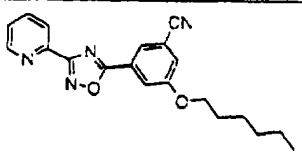
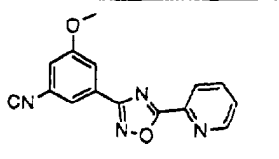
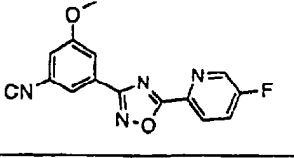
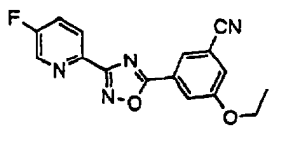
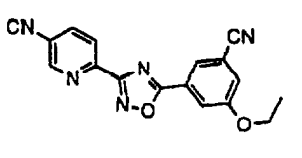
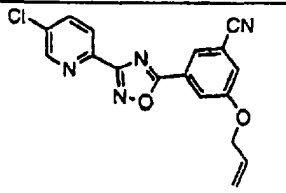
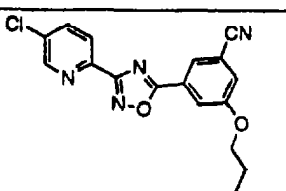
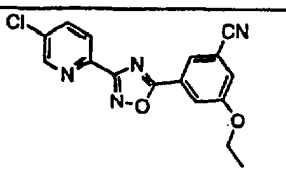
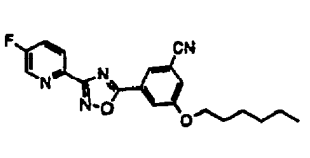
B135	
B136	
B137	
B138	
B139	
B140	
B141	
B142	
B143	
B144	
B145	
B146	
B147	
B148	
B149	
B150	
B151	
B152	

Таблица 3

B153	
B154	
B250	
B212	
B251	
B213	
B252	
B253	

B254	
B255	
B269	
B272	
B216	
B217	
B214	
B215	

B218	
B219	
B155	
B156	
B223	
B224	
B258	
B257	
B256	

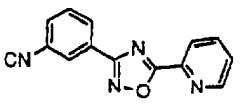
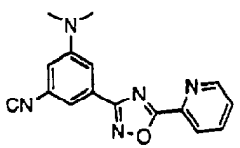
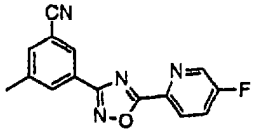
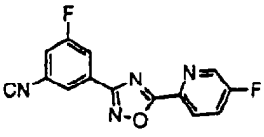
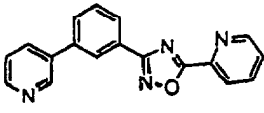
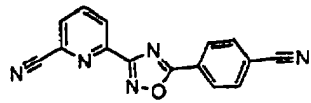
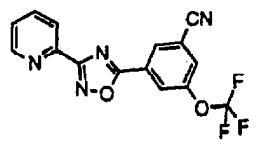
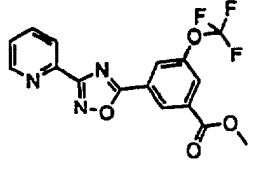
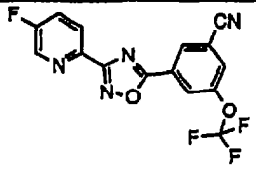
B244	
B167	
B168	
B169	
B170	
B171	
B172	
B173	
B174	

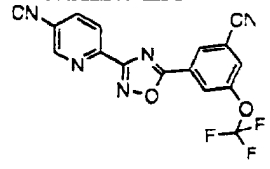
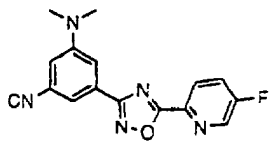
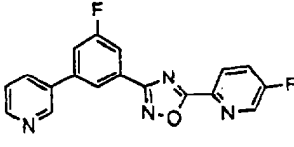
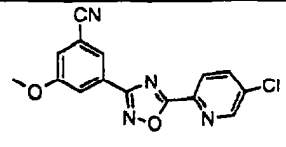
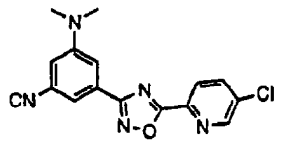
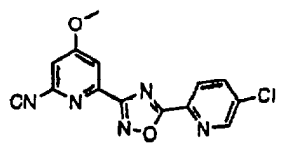
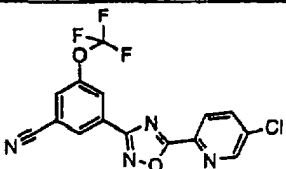
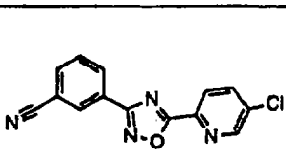
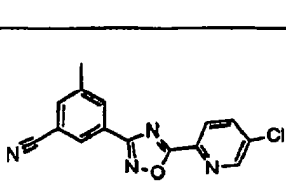
B175	
B245	
B246	
B247	
B260	
B261	
B263	
B262	
B259	

B264	
B274	
B275	
B276	
B277	
B278	
B279	
B280	
B220	

B221	
B265	
B267	
B266	
B268	
B270	
B271	
B222	
B176	

B177	
B225	
B226	
B227	
B181	
B182	
B228	
B183	
B184	

B186	
B187	
B188	
B189	
B229	
B190	
B191	
B192	
B193	

B194	
B195	
B230	
B197	
B196	
B198	
B200	
B201	
B202	

B203	
B199	
B204	
B205	
B206	
B208	
B207	
B209	
B248	

B249	
B210	
B231	
B157	
B158	
B159	
B160	
B232	

B233	
B234	
B161	
B162	
B235	
B236	
B237	
B238	

B239	
B240	
B241	
B163	
B242	
B164	
B165	
B243	
B166	

Получение антагонистов mGluR группы I

Многие исходные материалы для получения соединений по изобретению можно получить на коммерческих фирмах, таких как Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI). Кроме того, соединения по изобретению легко получить из имеющихся в наличии предшественников, с использованием прямых превращений, известных в данной области техники. Для специалиста в данной области техники представляется очевидным, что антагонисты mGluR группы I по настоящему изобретению могут быть получены с использованием известных методик, которые являются широко распространенными методами в органической химии. Подходящие реакции описаны в известных пособиях по органической химии. Например, см. пособие March, Advanced Organic Chemistry, 2-е изд., McGraw Hill (1977).

Более подробно, соединения по изобретению в основном можно получить с помощью образования остатка G между двумя соединениями-предшественниками, содержащими подходящие остатки Ar_1 и Ar_2 . Если мостиковая группа содержит 1,2,4-оксадиазол, то гетероцикл можно получить по известной методике, например, при взаимодействии амидоксима с хлорангидридом или при взаимодействии амидоксима с ацилимидазолом. Эта методика описана в Примере 4 и Примере 5 ниже.

Амидоксимы можно получить по известной методике при взаимодействии нитрила, замещенного Ar_1 , с гидроксиламином. Эта методика описана ниже в Примере 1.

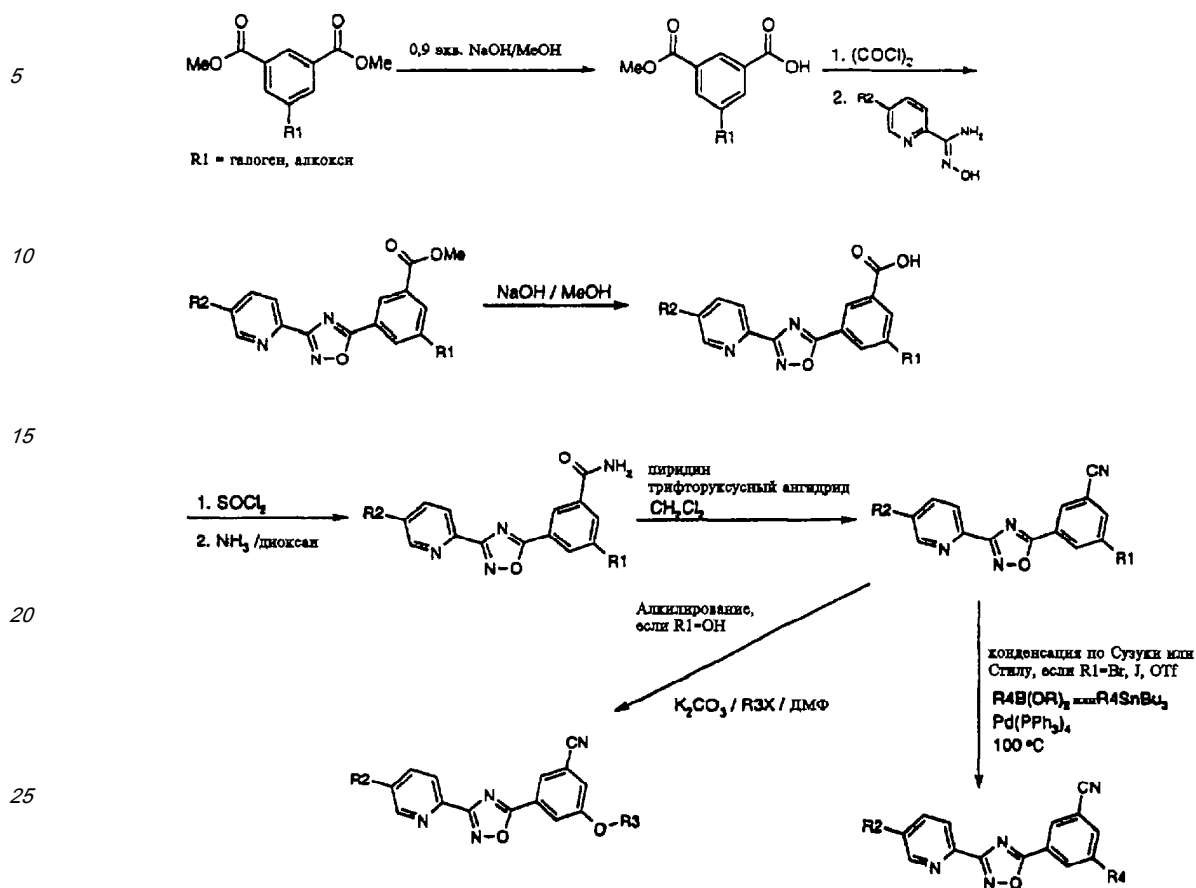
В большинстве случаев хлорангидриды кислоты-предшественника Ar_2 выпускаются фирмами или они могут быть получены прямыми методами органической химии. Например, карбоновые кислоты могут быть превращены

в хлорангидриды соответствующих карбоновых кислот с использованием, например, тионилхлорида или оксалилхлорида.

В случае, если мостиковая группа содержит 1,3-оксазол, то соединения получают с помощью простой методики, как описано в статье Kelly и соавт., J. Org. Chem., (1996) т.61, стр.4623-4633. Таким образом, 3,5-дизамещенные 1,3-оксазолы получают при смешивании галогенкетона с карбоксамидом при кипячении в толуоле с обратным холодильником в течение 3 сут. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры, растворитель удаляют и остаток подвергают очистке.

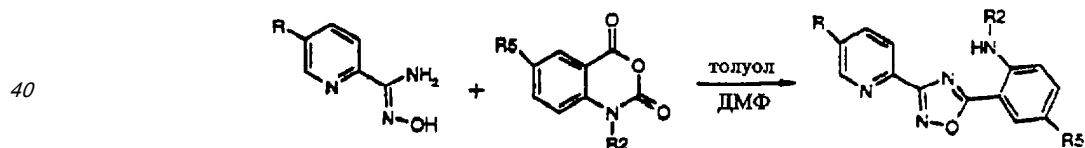
На схеме Синтез 1 показан метод синтеза соединений по настоящему изобретению. Прежде всего, метод, показанный на схеме Синтез 1, используют для получения соединений В77-В81, В86, В89, В101, В108, В115, В120-В122, В124, В129-В141.

Синтез 1



На схеме Синтез 2 показан другой метод синтеза соединений по настоящему изобретению. Прежде всего, метод, показанный на схеме Синтез 2, используют для получения соединения В144.

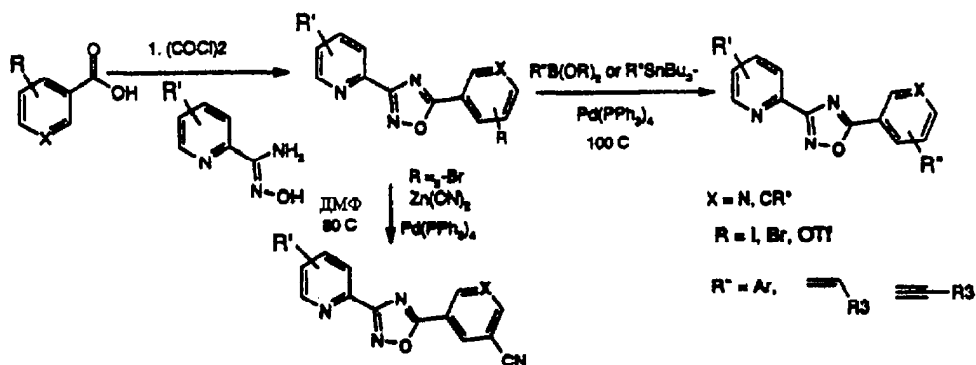
Синтез 2



На схеме Синтез 3 показан еще один метод синтеза соединений по настоящему изобретению. Прежде всего, метод, показанный на схеме Синтез 3, используют для получения следующих соединений: В57-В76, В82-В85, В87, В88, В90, В91, В93-В100, В102-В107, В109-В114, В116-В119, В123,

B125-B128, B142, B143.

Синтез 3



Другие соединения по настоящему соединению могут быть получены с использованием модификаций реакций, представленных выше на схемах, кроме того, такие реакции представляются очевидными для специалистов в данной области техники.

ПРИМЕРЫ

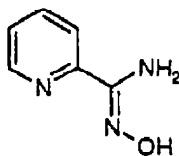
Основные экспериментальные методики

Анализ методом капиллярной газовой хроматографии и масс-спектрометрии проводят с использованием газового хроматографа Hewlett-Packard (HP) серии 5890 II, подсоединенного к селективному детектору масс-спектрометра серии HP 5971 [капиллярная колонка ультравысокой эффективности Ultra-2, сшитый силикон 5% PhMe, длина колонки 25 м, внутренний диаметр 0,20 мм, скорость потока гелия 60 мл/мин, температура инжектора 250°C, температурная программа: 20°C/мин от 125 до 325°C в течение 10 мин; постоянная температура 325°C в течение 6 мин]. Тонкослойную хроматографию проводят с использованием пластинок с силикагелем HF Analtech Uniplat, 250 мкм. В некоторых случаях для проявления соединений на пластинках ТСХ используют УФ-свет в сочетании

с нингидрином и реактивы Драгендорфа (фирмы Sigma Chemical Co.).
Большая часть реактивов, используемых в реакциях, была получена на
5 фирмах Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI), Sigma Chemical Co (Saint Louis,
MO), Fluka Chemical Corp. (Milwaukee, WI), Fisher Scientific (Pittsburg, PA), TCI
10 America (Portland, OR) или Lancaster Synthesis (Windham, NH).

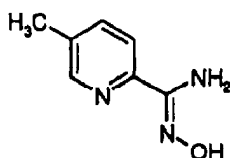
Пример 1. Синтез промежуточных производных амидоксима

Пирид-2-иламидоксим



В соответствии с общей методикой, описанной в статье Shine и соавт.,
J. Heterocyclic Chem., (1989) 26:125-128, гидрохлорид гидроксиламина (7,65
25 г, 110 ммоль) в этаноле (100 мл) обрабатывают 10 н. раствором гидроксида
натрия (11 мл, 110 ммоль). При этом наблюдается быстрое образование
30 осадка, и реакцию смесь перемешивают при комнатной температуре в
течение 30 мин. Неорганический осадок отфильтровывают и промывают
35 этанолом (100 мл). Фильтрат и этанол, использованный для промывки,
объединяют и обрабатывают 2-цианопиридином (10,4 г, 100 ммоль). Затем
реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 20 ч.
40 После охлаждения летучие вещества удаляют в вакууме, при этом получают
13,3 г (97%) пирид-2-иламидоксима.

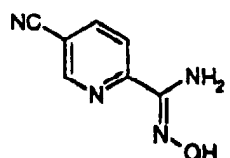
5-Метилпирид-2-иламидоксим



Смесь 2-бром-5-метилпиридина (2,001 г, 11,63 ммоль), цианида цинка (830 мг, 7 ммоль), цинка (порошок, 35 мг, 0,53 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) и дихлорметана (1:1) (192,5 мг, 0,24 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют этилацетатом и экстрагируют водой и соевым раствором. Органический раствор фильтруют через слой силикагеля, промывают дихлорметаном. После удаления растворителя в вакууме получают 770 мг (56%) 5-метил-2-цианопиридина.

В соответствии с общей методикой синтеза амидоксимов, 5-метил-2-цианопиридин (770 мг, 6,5 ммоль), 5М гидрохлорид гидроксиламина (1,5 мл, 7,5 ммоль) в этаноле (10 мл) и 10н. раствор гидроксида натрия (0,75 мл, 7,5 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. После обработки в стандартных условиях получают 594 мг (60%) 5-метилпирид-2-иламидоксима.

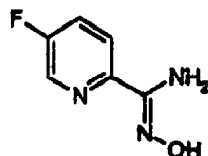
5-Цианопирид-2-иламидоксим



Аналогичным способом, смесь 2,5-дицианопиридина (740 мг, 5,74 ммоль), 5М гидрохлорида гидроксиламина (1,15 мл, 5,75 ммоль) и 1М

гидроксида натрия (5,74 мл, 5,74 ммоль) в этаноле (10 мл) нагревают при 80°C в течение 5 мин. Осадок собирают фильтрованием, при этом получают 555 мг (60%) 5-цианопирид-2-иламидоксима.

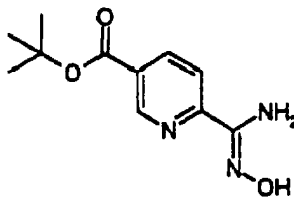
5-Фторпирид-2-иламидоксим



Смесь 2-циан-5-хлорпиридина (1 г, 7,22 ммоль) и фторида калия (1,26 г, 21,68 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (25 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют этилацетатом, экстрагируют водой и солевым раствором. Затем органические растворители удаляют в вакууме. После хроматографии остатка на силикагеле получают 425 мг (48%) 2-циано-5-фторпиридина.

В соответствии с общей методикой синтеза амидоксимов, 2-циано-5-фторпиридин (425 мг, 3,48 ммоль), 5М гидрохлорид гидроксилamina (0,79 мл, 3,95 ммоль) в этаноле (5 мл) и 10 н. раствор гидроксида натрия (0,398 мл, 3,98 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч. После обработки в стандартных условиях получают 330 мг (61%) 5-фторпирид-2-иламидоксима.

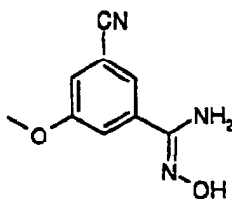
5-трет-Бутоксикарбонилпирид-2-иламидоксим



Суспензию 6-цианоникотиновой кислоты (535 мг, 3,6 ммоль) в дихлорметане (8 мл) при 0°C обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (3,6 мл, 7,2 ммоль, дихлорметан) и каталитическим количеством N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток растворяют в дихлорметане (10 мл). Полученный раствор обрабатывают пиридином (2 мл) и трет-бутанолом (0,8 мл), реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и разбавляют дихлорметаном (200 мл), последовательно промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. После хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5% до 10% этилацетата в гексане получают 623 мг (84%) 5-трет-бутоксикарбонил-2-цианопиридина в виде твердого вещества желтого цвета.

В соответствии с общей методикой синтеза амидоксимов, 5-трет-бутоксикарбонил-2-цианопиридин (623 мг, 3,05 ммоль) и 5М раствор гидрохлорида гидроксиламина (0,69 мл, 3,4 ммоль) в этаноле (7 мл) и 10 н. раствор гидроксида натрия (0,34 мл, 3,4 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. После обработки в стандартных условиях получают 570 мг (79%) 5-трет-бутоксикарбонилпирид-2-иламидоксима.

3-Циано-5-метоксипирид-2-иламидоксим



Получают раствор диметил-5-гидроксиизофталата (6 г, 28,6 ммоль) и карбоната калия (9 г, 65,4 ммоль) в ацетоне (120 мл). К полученному раствору добавляют метилиодид (4 мл, 63,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют и затем концентрируют. Остаток растворяют в этилацетате, промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Получают 6,4 г (количественный выход) диметил-5-метоксиизофталата в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Раствор диметил-5-метоксиизофталата (2,5 г, 11,1 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/метанол (56 мл/20 мл) обрабатывают 2,0 н. раствором гидроксида натрия (12 мл, 25 ммоль), реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем раствор концентрируют, твердое вещество растворяют в воде и подкисляют 2,0 н. раствором соляной кислоты. Осадок экстрагируют этилацетатом, промывают соевым раствором и сушат над безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя в вакууме получают 2,5 г (количественный выход) 5-метоксиизо-фталевой кислоты.

Раствор 5-метоксиизофталевой кислоты (2,5 г, 13,8 ммоль) в дихлорметане (20 мл) обрабатывают 2М раствором оксалилхлорида (38 мл, 76,6 ммоль) и несколькими каплями ДМФ. После перемешивания в течение

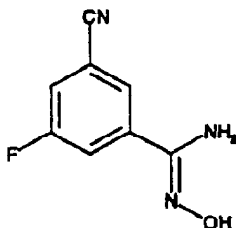
17 ч, реакционную смесь концентрируют в вакууме и полученное масло коричневого цвета переносят в холодный перемешиваемый раствор гидроксида аммония в этилацетате (70 мл/200 мл), содержащего небольшое количество дихлорметана. Реакционную смесь выдерживают в течение 1 ч, при этом образуется осадок. В делительной воронке смешивают воду (100 мл), этилацетат (1500 мл) и реакционную смесь, собирают органический слой, промывают солевым раствором и сушат над сульфатом натрия. Оставшееся твердое вещество в водном слое собирают фильтрованием, промывают водой и сушат. Органический слой фильтруют и концентрируют, и затем растирают с гексаном. При этом получают 2,5 г (количественный выход) 5-метоксиизофталамида.

Суспензию 5-метоксиизофталамида (3,1 г, 65 ммоль) в дихлорметане (27 мл) при 0°C обрабатывают пиридином (5,2 мл, 16 ммоль) и затем по каплям добавляют трифторуксусный ангидрид (5,4 мл, 39 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 20 мин и затем перемешивают в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. После хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гексан/этилацетат/дихлорметан получают 940 мг (46%) 5-метоксиизофталонитрила в виде твердого вещества белого цвета.

В соответствии с общей методикой синтеза амидоксимов, 5-метоксиизофталонитрил (600 мг, 3,8 ммоль), 5М раствор гидрохлорида гидроксиламина (0,76 мл, 3,8 ммоль) в этаноле (6 мл) и 1 н. раствор гидроксида натрия (3,8 мл, 3,8 ммоль) кипятят с обратным холодильником в

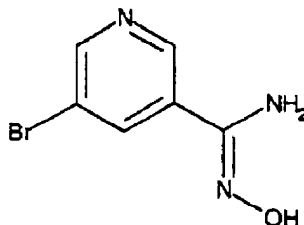
течение 3 ч. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на колонке с использованием в качестве элюента 30-40% этилацетата в гексане получают 329 мг (45%) 3-циано-5-метоксифениламидоксима.

3-Циано-5-фторфениламидоксим



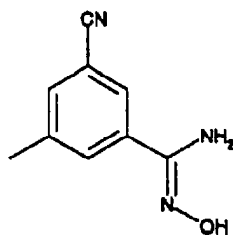
5-Фторизофталонитрил (730 мг, 5 ммоль) и 5М раствор гидрохлорида гидроксилamina (1 мл, 5 ммоль) в этаноле (10 мл) и 1 н. раствор гидроксида натрия (5 мл, 5 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на колонке получают 473 мг (52,8%) 3-циано-5-фторфениламидоксима.

5-Бромпирид-3-иламидоксим



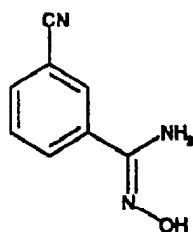
5-Бромникотинонитрил (982 мг, 5,4 ммоль) и 5М раствор гидрохлорида гидроксилamina (1,098 мл, 5,4 ммоль) в этаноле (5 мл) и 1 н. раствор гидроксида натрия (5,4 мл, 5,4 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 5 мин. После обработки в стандартных условиях получают 925 мг (79,3%) 5-бромпирид-3-иламидоксима.

3-Циано-5-метилфениламидоксим



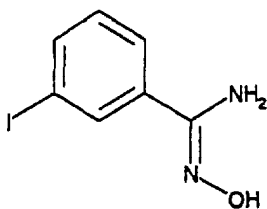
3,5-Дицианотолуол (1000 мг, 7,04 ммоль) и 5М раствор гидрохлорида гидроксиламина (1,4 мл, 7,04 ммоль) в этаноле (5 мл) и 1 н. раствор гидроксида натрия (7,04 мл, 7,04 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 12 мин. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на колонке получают 215 мг (17,4%) 3-циано-5-метилфениламидоксима.

3-Цианофениламидоксим



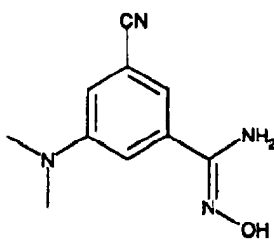
Изофталонитрил (640 мг, 5 ммоль) и 5 М раствор гидрохлорида гидроксиламина (1 мл, 5 ммоль) в этаноле (5 мл) и 1 н. раствор гидроксида натрия (5 мл, 5 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 2,5 ч. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на колонке получают 650 мг (80,7%) 3-цианофениламидоксима.

3-Иодфениламидоксим



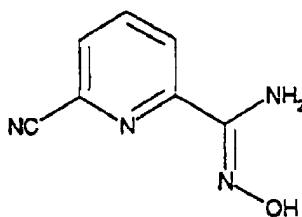
3-Иодбензонитрил (1145 мг, 5 ммоль), 5М раствор гидрохлорида гидроксиламина (1 мл, 5 ммоль) в этаноле (5 мл) и 1 н раствор гидроксида натрия (5 мл, 5 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 2,5 ч. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на колонке получают 920 мг (70,2%) 3-иодфениламидоксима.

3-Циано-5-диметиламинофениламидоксим



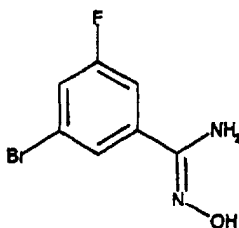
5-Диметиламиноизофталонитрил (856 мг, 5 ммоль), 5М раствор гидрохлорида гидроксиламина (1 мл, 5 ммоль) в этаноле (10 мл) и 1 н. раствор гидроксида натрия (5 мл, 5 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на колонке получают 280 мг (27,4 %) 3-циано-5-диметиламинофениламидоксима.

6-Цианопирид-2-ил-амидоксим



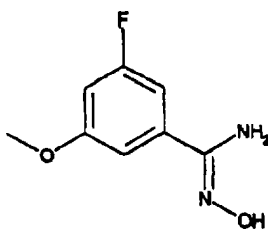
2,6-Дицианопиридин (3,87 г, 30 ммоль) и 5 М раствор гидрохлорида гидроксиламина (6 мл, 30 ммоль) в этаноле (50 мл) и 1 н. раствор гидроксида натрия (30 мл, 30 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на колонке получают 2,87 г (59%) 6-цианопирид-2-ил-амидоксима.

3-Бром-5-фторфениламидоксим



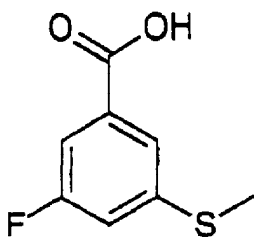
3-Бром-5-фторбензонитрил (1,9 г, 9,5 ммоль), 5 М раствор гидрохлорида гидроксиламина (4 мл, 20 ммоль) в этаноле (20 мл) и 1 н. раствор гидроксида натрия (20 мл, 20 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на колонке получают 721 мг (32,6%) 3-бром-5-фторфениламидоксима.

3-фтор-5-метоксифениламидоксим

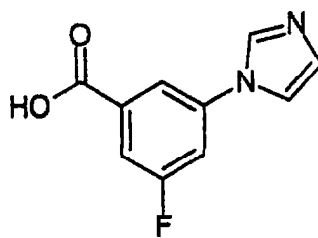


3-Фтор-5-метоксибензонитрил (379 мг, 2,5 ммоль), 5 М раствор гидрохлорида гидроксиламина (0,5 мл, 2,5 ммоль) в этаноле (2,5 мл) и 1 н. раствор гидроксида натрия (2,5 мл, 2,5 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. После обработки в стандартных условиях получают 431 мг (93,4%) 3-фтор-5-метоксифениламидоксима.

5-Фтор-3-(тиометил)бензойная кислота

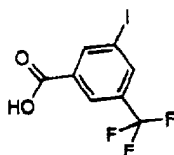


1-Бром-3,5-дифторбензол (1,00 г, 5,18 ммоль) растворяют в безводном ДМФ (10 мл). Раствор охлаждают на ледяной бане и добавляют NaSMe (0,36 г, 5,18 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь выливают в воду (100 мл) и экстрагируют гексаном. Органическую фазу промывают водой и солевым раствором, сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют, при этом получают указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла. Неочищенный продукт используют без дополнительной очистки на следующей стадии. В соответствии со стандартной методикой цианирования получают 5-циано-3-фтор-1-(тиометил)бензол в виде масла желтого цвета. Неочищенный продукт используют без дополнительной очистки на следующей стадии. В соответствии со стандартной методикой омыления получают 0,60 г указанного в заголовке соединения (63% в расчете на три стадии) в виде бесцветного твердого вещества.

3-Фтор-5-(1*H*-имидазол-1-ил)бензойная кислота

1-Бром-3,5-дифторбензол (1,00 г, 5,18 ммоль) растворяют в безводном ДМФ (10 мл). Раствор охлаждают на ледяной бане. Добавляют имидазол (0,36 г, 5,18 ммоль) и K_2CO_3 (0,72 г, 5,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь выливают в воду (100 мл) и экстрагируют EtOAc. Органическую фазу промывают солевым раствором, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Промежуточное соединение 3-фтор-5-бром-(1*H*-имидазол-1-ил)бензол используют на следующей стадии без дополнительной очистки. В соответствии со стандартной методикой цианирования получают 3-фтор-5-циано-(1*H*-имидазол-1-ил)бензол в виде бесцветного твердого вещества. Неочищенный продукт используют без дополнительной очистки на следующей стадии. В соответствии со стандартной методикой омыления получают указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества. Неочищенный продукт используют без дополнительной очистки на следующей стадии.

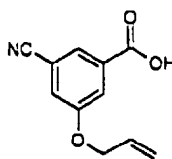
3-Иод-5-трифторметилбензойная кислота



Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой,

описанной в литературе (Fujiki Kanji, Kashiwagi Mitsuyoshi, Miyamoto Hideyuki, Sonoda Akinari, Ichikawa Junji и соавт. J.Fluorine Chem., 1992, т.57, стр. 307-321) из 3,5-бис(трифторметил)бензола (7,3 мл, 47 ммоль) и иода (11,95 г, 47 ммоль) в 30% олеуме (30 мл) при 55°C в течение 15 ч. Реакцию останавливают добавлением льда, затем неочищенный продукт экстрагируют эфиром, водный слой последовательно промывают сульфитом натрия (1М) и водой. К раствору неочищенного эфира добавляют гидроксид натрия (1 н., приблизительно 150 мл) до щелочного значения pH, слои разделяют и водный слой подкисляют с помощью HCl (12 н., приблизительно 10 мл, кислое значение pH). Слой экстрагируют эфиром, сушат над сульфатом магния, при этом получают неочищенную кислоту (4,3 г, 29%). Полученный материал является недостаточно чистым для дальнейшего использования, поэтому продукт этерифицируют с помощью ацетилхлорида в метаноле, очищают экспресс-хроматографией (силикагель, 20% дихлорметана в гексане) и гидролизуют гидроксидом натрия в метаноле, при этом получают 2,95 г (69%) очищенной 3-иод-5-трифторметилбензойной кислоты.

3-Аллилокси-5-цианобензойная кислота



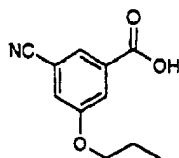
Суспензию 3-аллилокси-5-(метоксикарбонил)бензойной кислоты (5,5 мг, 23 ммоль) в тионилхлориде (30 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Избыток тионилхлорида удаляют в вакууме и промежуточный хлорангидрид растворяют в дихлорметане (25 мл). После охлаждения до 0°C раствор обрабатывают 0,5 М аммиаком в 1,4-диоксане (100 мл) и затем

нагревают до комнатной температуры. После перемешивания в течение 2 ч растворитель удаляют в вакууме и остаток растирают с водой. Осадок собирают, промывают водой, сушат в вакууме, при этом получают 5,0 г (92%) метилового эфира 3-(аллилокси)(5-аминокарбонил)бензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

Суспензию метилового эфира 3-(аллилокси)(5-аминокарбонил)бензойной кислоты (5,0 г, 21 ммоль) в дихлорметане (70 мл) при 0°C обрабатывают пиридином (3,5 мл, 43 ммоль) и затем по каплям трифторуксусным ангидридом (3,6 мл, 25 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 20 мин и затем перемешивают в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. После хроматографии на силикагеле с использованием 10% этилацетата в гексане получают 3,8 г (81%) метилового эфира 3-(аллилокси)-5-цианобензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

Раствор метилового эфира 3-(аллилокси)-5-цианобензойной кислоты (1,5 г, 6,9 ммоль) в смеси метанол/тетрагидрофуран (1:2, 30 мл) обрабатывают 0,5 н. гидроксидом лития (17 мл, 8,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 30 мин и затем растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в небольшом количестве воды и затем подкисляют (pH приблизительно 4) добавлением 2 н. раствора соляной кислоты. Осадок собирают и сушат, при этом получают 1,0 г (74%) 3-аллилокси-5-цианобензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

3-Циано-5-пропоксибензойная кислота



Суспензию 3-аллилокси-5-(метоксикарбонил)бензойной кислоты (5,5 мг, 23 ммоль) в тионилхлориде (30 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Избыток тионилхлорида удаляют в вакууме и промежуточный хлорангидрид растворяют в дихлорметане (25 мл). После охлаждения до 0°C раствор обрабатывают 0,5 М аммиаком в 1,4-диоксане (100 мл) и затем нагревают до комнатной температуры. После перемешивания в течение 2 ч растворитель удаляют в вакууме и остаток растирают с водой. Осадок собирают, промывают водой, сушат в вакууме, при этом получают 5,0 г (92%) метилового эфира 3-(аллилокси)-(5-аминокарбонил)бензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

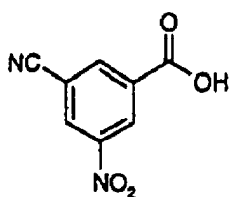
В круглодонную колбу, содержащую метиловый эфир 3-(аллилокси)-(5-аминокарбонил)бензойной кислоты (2,0 г, 8,5 ммоль) и палладий (10 мас.% на активированном угле, 200 мг) в атмосфере аргона, добавляют метанол (20 мл) и дихлорметан (20 мл). Колбу откачивают с помощью водоструйного насоса и заполняют водородом из баллона. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, при этом баллон с водородом подсоединен к колбе. Палладий на угле удаляют фильтрованием через целит. Растворитель удаляют на роторном испарителе и затем образец сушат в вакууме, при этом получают 2,0 г (97%) метилового эфира 3-(аминокарбонил)-5-пропоксибензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

Суспензию метилового эфира 3-(аминокарбонил)-5-пропоксибензойной

кислоты (2,0 г, 8,2 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при 0°C обрабатывают пиридином (1,3 мл, 17 ммоль) и затем по каплям трифторуксусным ангидридом (1,4 мл, 9,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 20 мин и затем перемешивают в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. После хроматографии на силикагеле с использованием 40% дихлорметана в гексане получают 1,5 г (84%) метилового эфира 3-циано-5-пропоксибензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

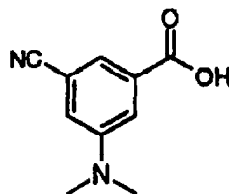
Раствор метилового эфира 3-циано-5-пропоксибензойной кислоты (1,5 г, 6,8 ммоль) в смеси метанол/тетрагидрофуран (1:2, 30 мл) обрабатывают 0,5 М гидроксидом лития (16 мл, 8,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 30 мин и затем растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в небольшом количестве воды и затем подкисляют (рН приблизительно 4) добавлением 2 н. раствора соляной кислоты. Осадок собирают и сушат, при этом получают 1,2 г (86%) 3-циано-5-пропоксибензойной кислоты.

3-Циано-5-нитробензойная кислота



3-Циано-5-нитробензойную кислоту (2,0 г, 10,7 ммоль) получают из монометилового эфира 5-нитроизофталевой кислоты (5,0 г, 22 ммоль) с использованием методики получения 3-аллилокси-5-цианобензойной кислоты.

3-Циано-5-диметиламинобензойная кислота



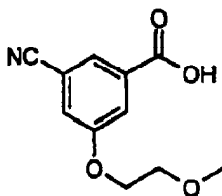
Метилловый эфир 3-циано-2-нитробензойной кислоты (6,0 г, 29 ммоль) и дигидрат хлорида олова (II) (26 г, 12 ммоль) в метаноле (100 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь переносят в колбу Эрленмейера объемом 1 л, снабженную мешалкой и содержащую лед. К перемешиваемой реакционной смеси добавляют 1 н. раствор гидроксида натрия до pH приблизительно 4-5. Затем добавляют твердый бикарбонат натрия до pH приблизительно 8. Смесь переносят в делительную воронку и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. После хроматографии на силикагеле с использованием 30% этилацетата в гексане получают 2,4 г (47%) метилового эфира 3-амино-5-цианобензойной кислоты в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

К метиловому эфиру 3-амино-5-цианобензойной кислоты (500 мг, 2,8 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляют формальдегид (37 мас. %-ный раствор в воде, 4,3 мл, 57 ммоль), твердый цианоборгидрид натрия (752 мг, 11 ммоль) и уксусную кислоту (909 мкл, 16 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 5 ч реакционную смесь переносят в делительную воронку и добавляют этилацетат. Органический слой промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. После хроматографии на

силикагеле с использованием 15% этилацетата в гексане получают 390 мг (55%) метилового эфира 3-циано-5-диметиламинобензойной кислоты.

5 Раствор метилового эфира 3-циано-5-диметиламинобензойной кислоты (318 мг, 1,6 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) обрабатывают 0,5 н. раствором гидроксида лития (3,7 мл, 1,9 ммоль). Реакционную смесь
10 перемешивают при 70°C в течение 30 мин и затем растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в небольшом количестве воды, затем
15 подкисляют добавлением по каплям 2 н. раствора соляной кислоты до прекращения образования осадка белого цвета. После экстракции водного
20 слоя диэтиловым эфиром органический слой промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, при этом получают 308 мг (количественный
25 выход) 3-циано-5-диметиламинобензойной кислоты.

3-Циано-5-(2-метоксиэтокси)бензойная кислота



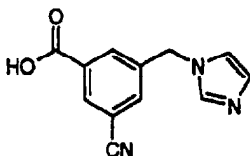
Смесь метилового эфира 3-аллилокси-5-цианобензойной кислоты (1,5 г, 6,9 ммоль) и иодида тетрабутиламмония (2,8 г, 7,6 ммоль) в дихлорметане
40 (38 мл) при -78° в атмосфере аргона обрабатывают 1 М раствором трихлорида бора в дихлорметане (24 мл, 24 ммоль). После инкубирования
45 реакционной смеси при -78°C в течение 5 мин реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Затем реакцию останавливают добавлением ледяной воды и перемешивают в
50 течение еще 30 мин. Органический слой промывают насыщенным раствором

бикарбоната натрия, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. После хроматографии на силикагеле с использованием градиента 20-30% этилацетата в гексане получают 811 мг (67%) метилового эфира 3-циано-5-гидроксibenзойной кислоты в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

Смесь метилового эфира 3-циано-5-гидроксibenзойной кислоты (302 мг, 1,7 ммоль), карбоната калия (471 мг, 3,4 ммоль) и 2-хлорэтилметилового эфира (309 мкл, 3,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) нагревают в закрытом сосуде при 140°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют этилацетатом, промывают водой и насыщенным соевым раствором, фильтруют и концентрируют. После фильтрования через силикагель с использованием дихлорметана получают 375 мг (93%) метилового эфира 3-циано-5-(2-метоксиэтокси)бензойной кислоты.

Раствор метилового эфира 3-циано-5-(2-метоксиэтокси)бензойной кислоты (375 мг, 1,6 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) обрабатывают 0,5 н. раствором гидроксида лития (3,8 мл, 1,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 30 мин и затем растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в небольшом количестве воды и затем подкисляют добавлением 2 н. раствора соляной кислоты до pH приблизительно 2. После экстракции водного слоя этилацетатом органический слой промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, при этом получают 343 мг (97%) 3-циано-5-(2-метоксиэтокси)бензойной кислоты.

3-Циано-5-(1Н-имидазол-1-ил-метил)бензойная кислота



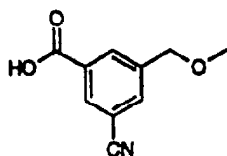
Смесь метилового эфира 3-(бромметил)-5-иодбензойной кислоты (500 мг, 1,4 ммоль), карбоната калия (388 мг, 2,8 ммоль) и имидазола (96 мг, 1,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) нагревают при 70°C в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют водой и затем экстрагируют дихлорметаном. Органический слой промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. После хроматографии на силикагеле с использованием 100% этилацетата получают 242 мг (51%) метилового эфира 3-(имидазол-1-ил-метил)-5-иодбензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

После пропускания аргона в раствор метилового эфира 3-(имидазол-1-ил-метил)-5-иодбензойной кислоты (242 мг, 0,70 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) в течение 5 мин добавляют цианид цинка (90 мг, 0,77 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (80 мг, 0,070 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 30 мин в атмосфере аргона. После охлаждения реакционную смесь разбавляют этилацетатом и затем образующийся осадок удаляют фильтрованием. Фильтрат промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растирают с 20% диэтиловым эфиром в гексане, фильтруют, и сушат в вакууме, при этом получают 150 мг (89%) 3-циано-5-(1Н-имидазол-1-ил-метил)-бензойной кислоты в виде

твердого вещества белого цвета.

Раствор 3-циано-5-(1H-имидазол-1-ил-метил)бензойной кислоты (150 мг, 0,62 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) обрабатывают 0,5 н. раствором гидроксида лития (1,5 мл, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 10 мин и затем растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в небольшом количестве воды и затем подкисляют (pH приблизительно 4) добавлением 2 н. раствора соляной кислоты. Остаток собирают и сушат, при этом получают 140 мг (количественный выход) 3-циано-5-(1H-имидазол-1-ил-метил)бензойной кислоты.

3-Циано-5-(метоксиметил)бензойная кислота



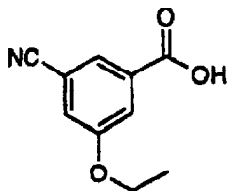
Смесь метилового эфира 3-(бромметил)-5-иодбензойной кислоты (400 мг, 1,1 ммоль) и карбоната калия (311 мг, 2,3 ммоль) в смеси метанол/тетрагидрофуран (5 мл/5 мл) нагревают при 55°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют водой и затем экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. После сушки в вакууме получают 325 мг (94%) метилового эфира 3-(метоксиметил)-5-иодбензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

После пропускания аргона через раствор метилового эфира 3-(метоксиметил)-5-иодбензойной кислоты (316 мг, 1,03 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) в течение 5 мин добавляют цианид цинка (133 мг,

1,13 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (119 мг, 0,010 ммоль).
Реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 15 мин в атмосфере
аргона. После охлаждения реакционную смесь разбавляют этилацетатом и
затем образующийся осадок удаляют фильтрованием. Фильтрат промывают
водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом
натрия, фильтруют и концентрируют. После хроматографии на силикагеле с
использованием 10-30% этилацетата в гексане получают 184 мг (86%)
метилового эфира 3-циано-5-(метоксиметил)бензойной кислоты в виде
бесцветного масла.

Раствор метилового эфира 3-циано-5-(метоксиметил)бензойной кислоты
(184 мг, 0,75 ммоль) в тетрагидрофуране (2,1 мл) обрабатывают 0,5 н.
раствором гидроксида лития (1,8 мл, 0,90 ммоль). Реакционную смесь
перемешивают при 70°C в течение 30 мин и затем после охлаждения
растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растворяют в небольшом
количестве воды и затем подкисляют добавлением 2 н. раствора соляной
кислоты до pH приблизительно 2-3. После экстракции водного слоя
этилацетатом органический слой промывают водой и насыщенным соевым
раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и
концентрируют, при этом получают 145 мг (количественный выход) 3-циано-5-
(метоксиметил)бензойной кислоты.

3-Циано-5-этоксибензойная кислота

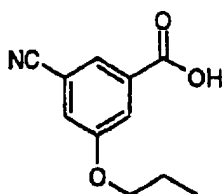


Получают раствор метилового эфира 3-циано-5-гидроксibenзойной

кислоты (270 мг, 1,5 ммоль) и карбоната калия (482 мг, 3,4 ммоль) в ацетоне (5,5 мл). К полученному раствору добавляют этилиодид (272 мкл, 3,4 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 52°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрируют, повторно растворяют в этилацетате, промывают водой и насыщенным солевым раствором. Органический слой собирают, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. При этом получают 321 мг (99%) метилового эфира 3-циано-5-этоксibenзойной кислоты в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

Метилловый эфир 3-циано-5-этоксibenзойной кислоты (312 мг, 1,5 ммоль) гидролизуют, как описано выше, и при этом получают 290 мг (количественный выход) 3-циано-5-этоксibenзойной кислоты в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

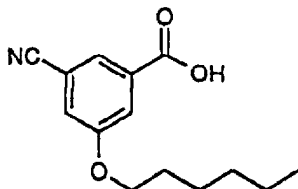
3-Циано-5-пропоксибензойная кислота



Получают раствор метилового эфира 3-циано-5-гидроксибензойной кислоты (200 мг, 1,3 ммоль) и карбоната калия (357 мг, 2,6 ммоль) в ацетоне (4,0 мл). К полученному раствору добавляют пропилиодид (245 мкл, 2,5 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрируют, снова растворяют в этилацетате, промывают водой и насыщенным солевым раствором. Органический слой собирают, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. При этом получают 222 мг (90%) метилового эфира 3-циано-5-пропоксибензойной кислоты в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

Метилловый эфир 3-циано-5-пропоксибензойной кислоты (222 мг, 1,0 ммоль) гидролизуют, как описано выше, и при этом получают 169 мг (80%) 3-циано-5-пропоксибензойной кислоты в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

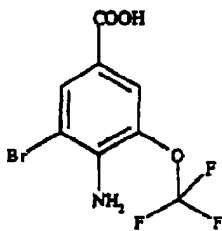
3-Циано-5-гексилоксибензойная кислота



Получают раствор метилового эфира 3-циано-5-гидроксибензойной кислоты (170 мг, 0,95 ммоль) и карбоната калия (304 мг, 2,2 ммоль) в ацетоне (4,0 мл). К полученному раствору добавляют 1-бромгексан (300 мкл, 2,1 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют, снова растворяют в этилацетате, промывают водой и насыщенным солевым раствором. Органический слой собирают, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. После растирания с гексаном получают 250 мг (количественный выход) метилового эфира 3-циано-5-гексилоксибензойной кислоты в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

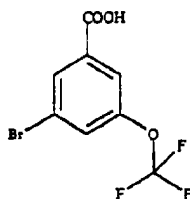
Метилловый эфир 3-циано-5-гексилоксибензойной кислоты (250 мг, 0,95 ммоль) гидролизуют, как описано выше, и при этом получают 247 мг (количественный выход) 3-циано-5-гексилоксибензойной кислоты в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

4-Амино-3-бром-5-трифторметоксибензойная кислота



К раствору 4-амино-3-трифторметоксибензойной кислоты (5 г, 22,6 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) при комнатной температуре по каплям добавляют бром (3,98 г, 24,9 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл). После перемешивания реакционной смеси в течение 1 ч к смеси добавляют воду. Твердое вещество отфильтровывают и промывают водой, при этом получают 4-амино-3-бром-5-трифторметоксибензойную кислоту (3,9 г, 54,9%).

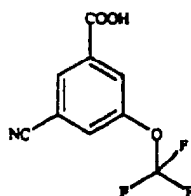
3-Бром-5-трифторметоксибензойная кислота



4-Амино-3-бром-5-трифторметоксибензойную кислоту (1,5 г, 5 ммоль) смешивают с этанолом (15 мл) при 0°C и затем добавляют концентрированную серную кислоту (2,26 г, 10,2 ммоль). К смеси по каплям при 0°C в течение 1 ч добавляют раствор нитрита натрия (0,38 г, 5,5 ммоль) в воде (1,2 мл). После нагревания реакционной смеси до комнатной температуры и кипячения с обратным холодильником в течение 45 мин добавляют воду. Смесь экстрагируют дихлорметаном. Слой дихлорметана сушат и концентрируют. Остаток растворяют в 1 М растворе гидроксида натрия и экстрагируют эфиром. Водный слой подкисляют 2М раствором HCl до pH 2, при этом получают 3-бром-5-трифторметоксибензойную кислоту

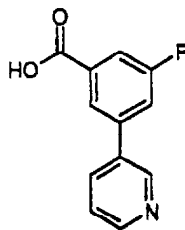
(1,08 г, 75,5%).

3-Циано-5-трифторметоксибензойная кислота



К раствору 3-бром-5-трифторметоксибензойной кислоты (1,08 г, 3,79 ммоль) в эфире добавляют триметилсилилметилазид и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакцию останавливают метанолом и пропускают через колонку с использованием в качестве элюента 2% раствора этилацетата в гексане, при этом получают бесцветное масло (0,84 г). Полученное масло перемешивают с цианидом цинка (0,33 г, 2,8 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладием (0) ($\text{Pd(PPh}_3)_4$, 467 мг, 0,404 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) в атмосфере аргона при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном и дважды промывают водой. Слой дихлорметана сушат и концентрируют. Остаток смешивают с 1 М раствором гидроксида натрия (8 мл) и метанолом (4 мл), перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь подкисляют 1 М раствором HCl до pH 1-2 и экстрагируют этилацетатом. Слой этилацетата промывают солевым раствором и концентрируют. Остаток пропускают через колонку с использованием в качестве элюента 2% этилацетата в гексане, при этом получают 3-циано-5-трифторметоксибензойную кислоту, содержащую 3-[имино(метокси)метил]-5-трифторметоксибензойную кислоту (3:1, 145 мг, 16,6%).

3-Фтор-5-(3-пиридил)бензойная кислота



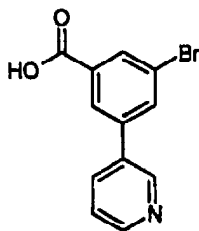
Раствор 3-бром-5-фторбензойной кислоты (2,00 г, 9,13 ммоль) в тионилхлориде (16 мл) и диметилформамиде (0,4 мл) перемешивают при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток растворяют в метаноле (15 мл), перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток растворяют в этилацетате (50 мл). Органическую фазу последовательно промывают водой (50 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл, водный раствор), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушат (сульфат натрия), фильтруют и концентрируют в вакууме, при этом получают указанное в заголовке соединение (1,97 г, 92%) в виде масла желтого цвета.

К раствору метилового эфира 3-бром-5-фторбензойной кислоты (1,97 г, 8,44 ммоль) в толуоле (40 мл) последовательно добавляют 1,2-пропандиоловый эфир пиридин-3-бороновой кислоты (1,79 г, 7,63 ммоль), карбонат калия (11,66 г, 84,4 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,49 г, 0,42 ммоль). Полученную реакционную смесь желто-коричневого цвета нагревают при 120°C в атмосфере аргона в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через слой целита и концентрируют в вакууме. Остаток очищают на силикагеле с использованием 1% метанола в дихлорметане, при этом получают указанное в заголовке соединение (0,92 г, 47%) в виде твердого вещества желтого

цвета.

В круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную мешалкой, добавляют метиловый эфир 3-фтор-5-(3-пиридил)бензойной кислоты (0,92 г, 3,93 ммоль), метанол (10 мл) и гидроксид натрия (5,89 мл, 5,89 ммоль, 1 н. водный раствор). Полученную смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, концентрируют в вакууме и остаток растворяют в метаноле (20 мл). К смеси по каплям добавляют соляную кислоту (1 н. раствор в диэтиловом эфире) и перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток растирают с диэтиловым эфиром, при этом получают неочищенный гидрохлорид указанного в заголовке соединения (1,00 г) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

3-Бром-5-(3-пиридил)бензойная кислота



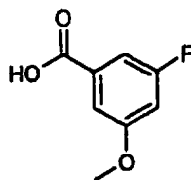
Раствор 3-бром-5-иодбензойной кислоты (5,00 г, 15,3 ммоль) в метаноле (30 мл) и соляную кислоту (15,3 мл, 15,3 ммоль, 1 н. раствор в диэтиловом эфире) перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток растворяют в дихлорметане (100 мл). Органическую фазу последовательно промывают гидроксидом натрия (100 мл, 1 н. раствор), водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушат (сульфат натрия), фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток растворяют в 10% растворе этилацетата в

гексане (100 мл) и фильтруют через слой силикагеля. После концентрирования в вакууме получают метиловый эфир (4,98 г, 95%) в виде
5 твердого вещества желтовато-белого цвета.

К раствору метилового эфира 3-бром-5-иодбензойной кислоты (2,00 г, 5,87 ммоль) в толуоле (50 мл) последовательно добавляют 1,3-пропандиоловый эфир пиридин-3-бороновой кислоты (1,24 г, 7,63 ммоль), карбонат калия (8,11 г, 58,7 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)
15 (0,34 г, 0,29 ммоль). Полученную реакционную смесь желто-коричневого цвета нагревают при 80°C в атмосфере аргона в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через слой целита и концентрируют в вакууме. Остаток очищают на силикагеле с использованием 3% метанола в дихлорметане, при этом получают метиловый
25 эфир 3-бром-5-(3-пиридил)бензойной кислоты (1,16 г, 67%) в виде твердого вещества белого цвета.

В круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную мешалкой, добавляют метиловый эфир 3-бром-5-(3-пиридил)бензойной кислоты (1,16 г, 3,96 ммоль), метанол (15 мл) и гидроксид натрия (5,94 мл, 5,94 ммоль, 1 н. водный раствор). Полученную смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, концентрируют в
40 вакууме и остаток растворяют в метаноле (20 мл). К смеси по каплям добавляют соляную кислоту (1 н. раствор в диэтиловом эфире) и перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток растирают с диэтиловым эфиром, при этом получают неочищенный гидрохлорид указанного в заголовке
50 соединения (1,50 г) в виде твердого вещества белого цвета.

3-Фтор-5-метоксибензойная кислота

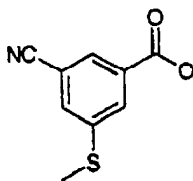


В круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную мешалкой, добавляют 3,5-дифторбензонитрил (4,2 г, 30,4 ммоль), метоксид натрия (10,4 мл, 45,6 ммоль, 25% раствор в метаноле) и диметилформамид (40 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток растворяют в дихлорметане (200 мл). Органическую фазу последовательно промывают водой (150 мл) и солевым раствором (150 мл), сушат (сульфат натрия) и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают на силикагеле с использованием 10% раствора диэтилового эфира в гексане, при этом получают 3-фтор-5-метоксибензонитрил (1,63 г) в виде твердого вещества белого цвета.

В круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником, добавляют 3-фтор-5-метоксибензонитрил (0,62 г, 4,10 ммоль), метанол (6,2 мл) и гидроксид натрия (6,2 мл, 6 н. водный раствор). Смесь перемешивают при 100°C в течение ночи. реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют дихлорметаном (100 мл) и подкисляют с использованием соляной кислоты (1 н. водный раствор). Органическую фазу отделяют, последовательно промывают водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушат (сульфат натрия) и концентрируют в вакууме, при этом получают указанное в заголовке вещество (0,64 г, 91%) в виде твердого вещества

белого цвета.

3-Циано-5-тиометилбензойная кислота

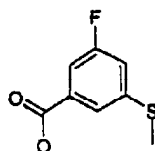


3-Бром-5-тиометилбензойную кислоту (519,6 мг, 2,1 ммоль) растворяют в диэтиловом эфире (20 мл). К раствору бензойной кислоты добавляют диазометан в диэтиловом эфире до прекращения выделения пузырьков и появления желтого окрашивания. К полученному раствору по каплям добавляют ледяную уксусную кислоту до исчезновения желтого окрашивания. Реакционную смесь промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляют в вакууме, при этом получают 537 мг (98%) 3-бром-5-тиометилового эфира в виде бесцветного масла. 3-Бром-5-тиометилэфир (536 мг, 2,05 ммоль) растворяют в безводном N,N-диметилформамиде (5 мл) в атмосфере аргона. К реакционной смеси добавляют цианид цинка (42 мг, 0,36 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (41 мг, 0,356 ммоль) и перемешивают при 80°C в течение 10 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты промывают соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляют в вакууме. Соединение очищают хроматографией на колонке с силикагелем, при этом получают 356 мг (85%) 3-циано-5-тиометилового эфира в виде твердого вещества белого цвета.

3-Циано-5-тиометилэфир (360 мг, 1,74 моль) растворяют в

безводном тетрагидрофуране (22 мл) и добавляют 21,6 мл водного раствора гидроксида лития (0,5 М) и 11 мл метанола. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждают и растворитель удаляют в вакууме. Смесь разбавляют водой и промывают этилацетатом. Водный слой подкисляют до pH 1 с помощью HCl (1М) и экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты объединяют и сушат над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляют в вакууме, при этом получают 330 мг (98%) 3-циано-5-тиометилбензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

5-Фтор-3-тиометилбензойная кислота



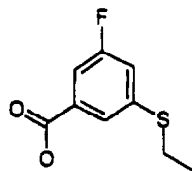
Раствор 3,5-дифторбромбензола (1,0 г, 5,18 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) охлаждают до 0°C и добавляют тиометоксид натрия (363 мг, 5,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем разбавляют водой и экстрагируют гексаном. Органические экстракты промывают солевым раствором и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют в вакууме и продукт элюируют с использованием колонки с силикагелем SPE (10 г) и гексана, при этом получают 618 мг (54%) бесцветного масла.

5-Фтор-3-тиометилбромбензол (618 мг, 2,80 ммоль) растворяют в N,N-диметилформамиде (6 мл), к полученному раствору добавляют цианид цинка (329 мг, 2,80 ммоль) и тетеракис(трифенилфосфин)-палладий (0) (324 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч.

Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом, промывают солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляют в вакууме. После хроматографии на силикагеле с использованием 5% этилацтата в гексане получают 430 мг (92%) 5-фтор-3-цианотиметилбензола в виде твердого вещества белого цвета.

5-Фтор-3-цианотиметилбензол (430 мг, 2,57 ммоль) растворяют в воде (6,0 мл) и водном растворе гидроксида натрия (6М, 6,0 мл) и полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную смесь подкисляют до pH 3 экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты промывают солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляют в вакууме, при этом получают 470 мг (98%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

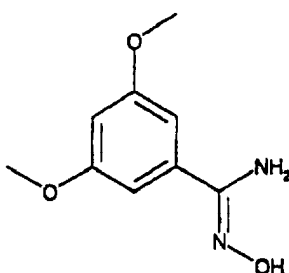
5-Фтор-3-тиоэтилбензойная кислота



Раствор 3,5-дифторбромбензола (1,0 г, 5,18 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) охлаждают до 0°C и добавляют тиоэтоксид натрия (436 мг, 5,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем разбавляют водой и экстрагируют гексаном. Органические экстракты промывают солевым раствором и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют в вакууме и продукт элюируют с использованием колонки с силикагелем SPE (10 г) и гексана, при этом получают 366 мг (30%) продукта в виде бесцветного масла.

5-Фтор-3-тиоэтилбромбензол (365 мг, 1,55 ммоль) растворяют в N,N-диметилформамиде (5 мл), к полученному раствору добавляют цианид цинка (182 мг, 1,55 ммоль) и тетеракис(трифенилфосфин)-палладий(0) (179 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом, промывают солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляют в вакууме. После хроматографии на силикагеле с использованием 5% этилацетата в гексане получают 241 мг (86%) 5-фтор-3-цианотиоэтилбензола в виде твердого вещества белого цвета (240 мг, 1,32 ммоль), который растворяют в воде (3,0 мл) и водном растворе гидроксида натрия (6 М, 3,0 мл), полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную смесь подкисляют до pH 3, экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты промывают солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляют в вакууме, при этом получают 274 мг (103%) твердого вещества грязно-белого цвета.

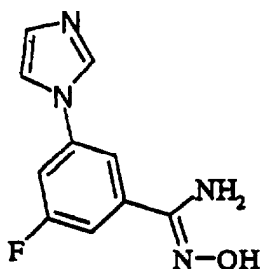
3,5-диметоксифениламидоксим



3,5-Диметоксибензонитрил (228 мг, 1,4 ммоль) и 5 М раствор гидрохлорида гидроксиламина (0,336 мл, 1,68 ммоль) в этаноле (2 мл) и 1 н. раствор гидроксида натрия (1,68 мл, 1,68 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение ночи. После обработки в стандартных условиях

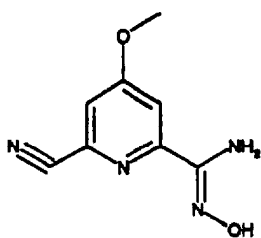
получают 250 мг (91%) 3,5-диметоксифениламидоксима.

3-Фтор-5-(1*H*-имидазол-1-ил)фениламидоксим



3-Фтор-5-(1*H*-имидазол-1-ил)бензонитрил (950 мг, 5,08 ммоль) и 5 М раствор гидрохлорида гидроксиламина (1,02 мл, 5,08 ммоль) в этаноле (5 мл) и 1 н. раствор гидроксида натрия (5,08 мл, 5,08 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч и 20 мин. После обработки в стандартных условиях получают 901 мг (81,4%) 3-бром-5-фторфениламидоксима.

6-Циано-4-метоксипиридин-2-ил-амидоксим



Моногидрат хелидамовой кислоты (2,01 г, 10 ммоль) смешивают с 1 М HCl (20 мл, 20 ммоль, эфир) в этаноле (50 мл) и нагревают при 85°C в течение 24 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток смешивают с этилацетатом и водой. Слой этилацетата сушат и концентрируют. Остаток растирают с гексаном и эфиром, при этом получают 1,6 г (66%) диэтилового эфира 4-гидрокси-2,6-пиридиндикарбоновой кислоты.

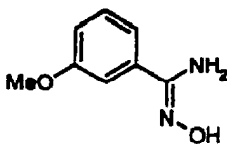
К суспензии 60%-ного гидрида натрия (0,351 г, 8,77 ммоль) в диметилформамиде (7,5 мл) по каплям в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляют раствор диэтилового эфира 4-гидрокси-2,6-

пиридиндикарбоновой кислоты (1,4 г, 5,85 ммоль) в диметилформамиде (9 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин. К смеси добавляют иодметан (1,245 г, 8,77 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь выливают в воду и экстрагируют дихлорметаном. Слой дихлорметана сушат и концентрируют, при этом получают 1,45 г (97,8%) диэтилового эфира 4-метокси-2,6-пиридиндикарбоновой кислоты.

Диэтиловый эфир 4-метокси-2,6-пиридиндикарбоновой кислоты (1,45 г, 5,73 ммоль) перемешивают с концентрированным аммиаком (40 мл) при комнатной температуре в течение 10 мин. Осадок отфильтровывают, при этом получают 0,93 г (83%) 4-метоксипиридин-2,6-дикарбоксамида.

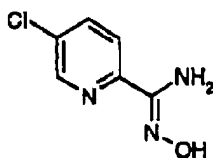
4-Метоксипиридин-2,6-дикарбоксамид (900 мг, 4,6 ммоль) смешивают с трифторуксусным ангидридом (2,32 г, 11,1 ммоль) и пиридином (1,6 г, 20,2 ммоль) в дихлорметане (20 мл), перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном и промывают водой. После обработки в стандартных условиях получают 461 мг 2,6-дициано-4-метоксипиридина. 2,6-Дициано-4-метоксипиридин (460 мг, 2,89 ммоль), 5 М раствор гидрохлорида гидроксиламина (0,578 мл, 2,89 ммоль) в этаноле (3 мл) и 1 н. раствор гидроксида натрия (2,89 мл, 2,89 ммоль) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После обработки в стандартных условиях получают 180 мг (32,4%) 6-циано-4-метоксипиридин-2-ил-амидоксима.

3-Метоксибензамидоксим



В соответствии с общей методикой синтеза амидоксимов, из гидрохлорида гидроксиламина (7,65 г, 110 ммоль), гидроксида натрия (11 мл 10 н. раствора, 110 ммоль) и 3-метоксибензилнитрила (12,2 мл, 100 ммоль) получают 9,9 г (60%) 3-метоксибензамидоксима.

5-Хлорпирид-2-ил-амидоксим

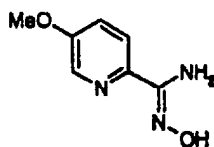


Смесь 2,5-дихлорпиридина (1,48 г, 10 ммоль), цианида цинка (705 мг, 6 ммоль), цинка (порошок, 29 мг, 0,45 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) и дихлорметана (1:1) (0,18 г, 0,22 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют этилацетатом, экстрагируют водой и солевым раствором. После хроматографии на силикагеле получают 735 мг (53%) 2-циано-5-хлорпиридина.

В соответствии с общей методикой синтеза амидоксимов, 2-циано-5-хлорпиридин (735 мг, 5,3 ммоль), раствор гидрохлорида гидроксиламина (1,2 мл 5 М раствора, 6 ммоль) в этаноле (7 мл) и гидроксид натрия (0,61 мл 10 н. раствора, 6,1 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч. После обработки в стандартных условиях получают 707 мг (77%) 5-хлорпирид-

2-ил-амидоксима.

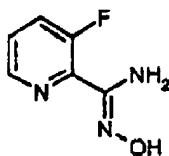
5-Метоксипирид-2-ил-амидоксим



Раствор 2-циано-5-фторпиридина (0,65 г, 5,3 ммоль) в метоксиде натрия (1,83 мл 25 мас.% раствора в метаноле, 7,95 ммоль) перемешивают при 0°C в течение 1,5 ч и в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом, промывают водой и солевым раствором. После удаления растворителя в вакууме получают 304 мг (43%) 2-циано-5-метоксипиридина.

В соответствии с общей методикой синтеза амидоксимов, 2-циано-5-метоксипиридин (270 мг, 2,01 ммоль), раствор гидрохлорида гидроксиламина (0,457 мл 5 М раствора, 2,28 ммоль) в этаноле (4 мл) и гидроксид натрия (0,230 мл 10 н. раствора, 2,30 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч. После обработки в стандартных условиях получают 79 мг (24%) 5-метоксипирид-2-ил-амидоксима.

3-Фторпирид-2-ил-амидоксим



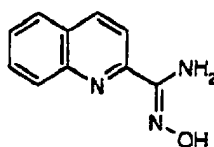
Смесь 2,3-дихлорпиридина (1,48 г, 10 ммоль), цианида цинка (705 мг, 6 ммоль), цинка (порошок, 29 мг, 0,45 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) и дихлорметана (1:1) (0,18 г, 0,22 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) кипятят с обратным

холодильником в течение 5 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют этилацетатом, экстрагируют водой и солевым раствором. После удаления растворителя и хроматографии на силикагеле получают 1,05 г (76%) 2-циано-3-хлорпиридина.

Раствор 2-циано-3-хлорпиридина (1 г, 7,22 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (25 мл) обрабатывают фторидом калия (1,26 г, 21,68 ммоль) и кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют этилацетатом, экстрагируют водой и солевым раствором. После хроматографии на силикагеле получают 442 мг (50%) 2-циано-3-фторпиридина.

В соответствии с общей методикой синтеза амидоксимов, 2-циано-3-фторпиридин (442 мг, 3,62 ммоль), раствор гидрохлорида гидроксиламина (0,82 мл 5 М раствора, 4,1 ммоль) в этаноле (5 мл) и гидроксид натрия (0,415 мл 10 н. раствора, 4,15 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч. После обработки в стандартных условиях получают 368 мг (66%) 3-фторпиридин-2-ил-амидоксима.

Хинол-2-ил-амидоксим

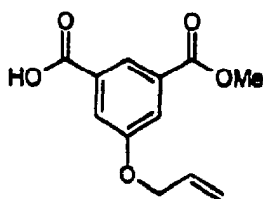


В соответствии с общей методикой синтеза амидоксимов, 2-хинолинкарбонитрил (1,02 г, 6,6 ммоль), раствор гидрохлорида гидроксиламина (1,44 мл 5 н. раствора, 7,2 ммоль) в этаноле (10 мл) и гидроксид натрия (0,72 мл 10 н. раствора, 7,2 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. После обработки в стандартных условиях

получают 990 мг (80%) хинол-2-ил-амидоксима.

Пример 2: Синтез промежуточных производных карбоновых кислот

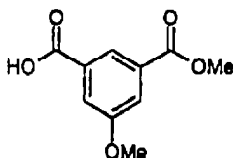
5-Аллилокси-3-(метоксикарбонил)бензойная кислота



Суспензию диметилового эфира 5-гидроксиизофталевой кислоты (5,0 г, 23,8 ммоль) и карбоната калия (7,5 г, 54,5 ммоль) в ацетоне (120 мл) при перемешивании обрабатывают аллилбромидом (4,6 мл, 53,0 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 сут. Затем смесь фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в этилацетате и промывают водой и солевым раствором. Оставшийся органический раствор сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. После растирания с гексаном получают 5,0 г (84%) диметилового эфира 5-аллилоксиизофталевой кислоты.

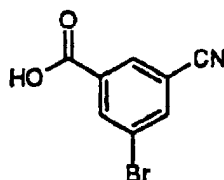
Смесь диметилового эфира 5-аллилоксиизофталевой кислоты (3,7 г, 14,9 ммоль) в метаноле (75 мл) обрабатывают 1 н. раствором гидроксида натрия (13,4 мл, 13,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрируют в вакууме и полученный остаток растворяют в воде. Водный слой промывают этилацетатом (3х) и затем подкисляют (pH 1) добавлением водного раствора HCl. Водный раствор экстрагируют этилацетатом. Органический экстракт сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, при этом получают 2,6 г (74%) 3-аллилокси-5-(метоксикарбонил)бензойной кислоты.

3-Метоксикарбонил-5-метоксибензойная кислота



Аналогичным способом из диметилового эфира 5-гидроксиизофталевой кислоты (1,0 г, 4,8 ммоль), карбоната калия (1,5 мг, 10,9 ммоль) и метилиодида (0,7 мл, 10,6 ммоль) в ацетоне (25 мл) получают 1,1 г (99%) диметилового эфира 5-метоксиизофталевой кислоты. После гидролиза и обработки в стандартных условиях получают 0,7 г (68%) 3-метоксикарбонил-5-метоксибензойной кислоты.

3-Бром-5-цианобензойная кислота



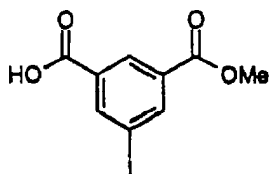
Смесь 3-бром-5-иодбензойной кислоты (9,0 г) в метаноле (40 мл) обрабатывают 1 М раствором HCl в диэтиловом эфире (27,5 мл). Реакционную смесь нагревают при 40°C в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и остаток растворяют в этилацетате. Органический раствор промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, при этом получают 8,8 г (94%) метилового эфира 3-бром-5-иодбензойной кислоты.

Раствор метилового эфира 3-бром-5-иодбензойной кислоты (4,5 г, 13,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (36 мл) обрабатывают цианидом цинка (1,7 г, 14,5 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) (Pd(PPh₃)₄, 1,5 г, 1,3 ммоль). Реакционную смесь нагревают в атмосфере аргона в течение 1

ч при 80°C. После охлаждения смесь разбавляют этилацетатом. Полученный органический раствор промывают водой (3х), насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. После хроматографии на силикагеле в градиенте от 100% гексана до 10% этилацетата в гексane получают 1,9 г (61%) метилового эфира 3-бром-5-цианобензойной кислоты.

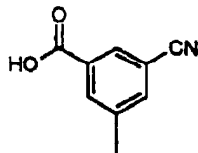
После гидролиза метилового эфира (1,9 г, 8,0 ммоль) в метаноле (20 мл) и 1 М растворе гидроксида натрия (8,0 мл, 8,0 ммоль) и обработки в стандартных условиях получают 1,6 г (88%) 3-бром-5-цианобензойной кислоты.

3-Метоксикарбонил-5-иодбензойная кислота



Продукт получают аналогичным способом. После гидролиза диметил-5-иодизофталата (4,5 г, 14,058 ммоль) в метаноле (60 мл) 1 М раствором NaOH (12,6 мл, 12,6 ммоль) с последующей обработкой в стандартных условиях получают 3,43 г (80%) 3-метоксикарбонил-5-иодбензойной кислоты.

3-Циано-5-иодбензойная кислота



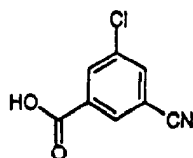
Раствор 3-метоксикарбонил-5-иодбензойной кислоты (3 г, 10 ммоль) в тионилхлориде (2 мл) нагревают в течение 2 ч при 60°C. Реакционную смесь охлаждают и концентрируют в вакууме. Промежуточный хлорангидрид

разбавляют тетрагидрофураном (10 мл) и охлаждают до 0°C. Смесь обрабатывают 2М раствором аммиака (20 мл, 40 ммоль, раствор в метаноле) и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C. Смесь фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. После перекристаллизации из метанола получают 2,5 г (82%) 3-метоксикарбонил-5-иодбензамида в виде твердого вещества белого цвета.

Смесь 3-метоксикарбонил-5-иодбензамида (2,5 г, 8,2 ммоль) в тионилхлориде (2 мл) нагревают в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждают и концентрируют в вакууме. После хроматографии на силикагеле получают 670 мг (29%) метил-3-циано-5-иодбензоата в виде твердого вещества белого цвета.

Раствор метил-3-циано-5-иодбензоата (640 мг, 2,3 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) обрабатывают 0,5 М раствором LiOH (5,5 мл, 2,75 ммоль) и метанолом. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель концентрируют в вакууме и смесь обрабатывают 1 н. раствором HCl. Полученный осадок белого цвета отфильтровывают и фильтрат экстрагируют дихлорметаном. Остаток и экстрагированный фильтрат объединяют и концентрируют в вакууме, при этом получают 590 мг (94%) 3-циано-5-иодбензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

3-Хлор-5-цианобензойная кислота

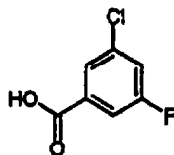


Смесь метилового эфира 3,5-дихлорбензойной кислоты (14,66 г, 71,5

ммоль), цианида цинка (5,04 г, 42,9 ммоль), цинка (порошок, 0,21 г, 3,21 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) и дихлорметана (1:1) (1,3 г, 1,57 ммоль) в N,N-диметилформамиде (70 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют этилацетатом и экстрагируют водой и солевым раствором. После хроматографии на силикагеле получают 2,34 г (17%) метилового эфира 2-хлор-5-цианобензойной кислоты.

Промежуточный сложный эфир обрабатывают раствором гидроксида натрия (7,5 мл 4 н. раствора, 30 ммоль) в метаноле (50 мл) и перемешивают при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток растворяют в этилацетате. Органический раствор промывают 5%-ным раствором HCl и солевым раствором. После удаления растворителя получают 1,8 г (83%) 3-хлор-5-цианобензойной кислоты.

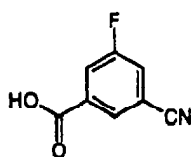
3-Хлор-5-фторбензойная кислота



Смесь 1-бром-3-хлор-5-фторбензола (25,0 г, 120 ммоль), цианида цинка (8,45 г, 72 ммоль), цинка (порошок, 235 мг, 3,6 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) и дихлорметана (1:1) (1,5 г, 1,8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (70 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют этилацетатом и экстрагируют водой и солевым раствором. После хроматографии на силикагеле получают 15,9 г (85%) 3-хлор-5-фторбензонитрила.

Промежуточный нитрил обрабатывают раствором гидроксида натрия (100 мл 10 н. раствора, 1 моль) в 100 мл воды и кипятят с обратным
5 холодильником в течение 2 ч. Затем раствор охлаждают и подкисляют с помощью концентрированной соляной кислоты. После экстракции дихлорметаном и упаривания растворителя получают 15,14 г (85%) 3-хлор-6-
10 фторбензойной кислоты.

3-Фтор-5-цианобензойная кислота



3-Хлор-5-фторбензойную кислоту (13,74 г, 78,7 ммоль) обрабатывают 50
мл тионилхлорида и кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч.
25 Избыток тионилхлорида удаляют в вакууме и остаток обрабатывают 100 мл сухого метанола, при этом получают 13,6 г (92%) метилового эфира 3-хлор-5-
30 фторбензойной кислоты.

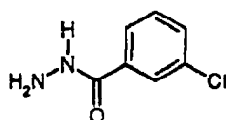
Смесь метилового эфира 3-хлор-5-фторбензойной кислоты, цианида
цинка (8,46 г, 72,3 ммоль), цинка (порошок, 235 мг, 3,6 ммоль), комплекса
35 [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) и дихлорметана (1:1) (1,5 г, 1,8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (70 мл) кипятят с обратным
40 холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию смесь разбавляют этилацетатом. Органический раствор экстрагируют водой и соевым раствором, концентрируют в вакууме, при
45 этом получают неочищенный метиловый эфир 3-хлор-5-цианобензойной кислоты.

50 Неочищенный метиловый эфир 3-хлор-5-цианобензойной кислоты

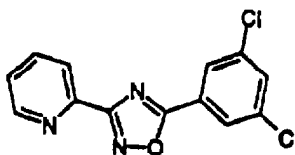
обрабатывают раствором гидроксида натрия (45 мл 4 н. раствора, 180 ммоль) в метаноле (350 мл) при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток растворяют в этилацетате. Органический раствор промывают 5%-ным водным раствором HCl и соевым раствором. После хроматографии на силикагеле получают 7,0 г (54%) 3-фтор-5-цианобензойной кислоты.

Пример 3: Синтез 3-хлорбензгидразина для получения триазола

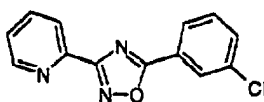
3-Хлорбензгидразид



Смесь 3-хлорбензойной кислоты (0,5 г, 3,19 ммоль), 1,3-дициклогексилкарбодиимида (0,72 г, 3,51 ммоль), 4-диметиламинопиридина (0,04 г, 0,32 ммоль) в этаноле перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Твердое вещество белого цвета отфильтровывают и фильтрат разбавляют дихлорметаном (100 мл). Органический раствор промывают 1 н. раствором гидросульфата натрия (100 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл), водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органическую фазу сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток растворяют в этаноле (15 мл) и обрабатывают моногидратом гидразина (0,46 мл, 9,58 ммоль). Полученный прозрачный раствор перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрируют в вакууме досуха. После хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента 3% метанола в дихлорметане получают 0,29 г (53%) 3-хлорбензгидразида в виде твердого вещества белого цвета.

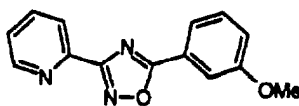
Пример 4**3-(2-Пиридил)-5-(3,5-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазол****B2**

Смесь 3,5-дихлорбензоилхлорида (2,1 г, 10 ммоль) и пирид-2-ил-амидоксима (1,37 г, 10 ммоль) в пиридине (5 мл) нагревают в закрытой пробирке при 190°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь выливают в охлажденную льдом воду для осаждения оксадиазола. Твердое вещество собирают фильтрованием, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола, при этом получают 2,1 г (72%) 3-(2-пиридил)-5-(3,5-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазола. т.пл. 162-166°C, ГГ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 291 (M⁺, 38), 293 (25), 261 (1), 173 (6), 145 (13), 120 (100), 90 (20), 78 (28), 51 (15).

3-(2-Пиридил)-5-(3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол**B3**

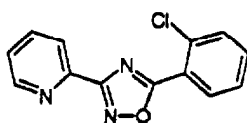
В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3-хлорбензоилхлорид (127 мкл, 1 ммоль) и пирид-2-ил-амидоксим (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. После обработки в стандартных условиях получают 156 мг (61%) 3-(2-пиридил)-5-(3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазола. т.пл. 136-140°C, ГХ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 257 (M⁺, 64), 259 (21), 227 (3), 120 (100), 111 (22), 90 (24), 78 (32), 75 (26), 51 (20).

3-(2-Пиридил)-5-(3-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B1

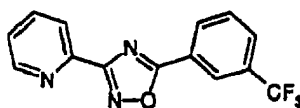
В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3-анизоилхлорид (151 мкл, 1 ммоль) и пирид-2-ил-амидоксим (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. После обработки в стандартных условиях получают 200 мг (79%) 3-(2-пиридил)-5-(3-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазола. т.пл. 96-99°C, ГХ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 253 (M⁺, 100), 223 (3), 179 (3), 135 (74), 133 (90), 92 (27), 78 (29), 77 (32), 64 (23), 63 (23).

3-(2-Пиридил)-5-(2-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол

B5

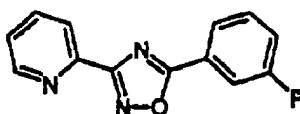
В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 2-хлорбензоилхлорид (127 мкл, 1 ммоль) и пирид-2-ил-амидоксим (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. После обработки в стандартных условиях получают 157 мг (61%) 3-(2-пиридил)-5-(2-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазола. т.пл. 93-94°C, ГХ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 257 (M⁺, 76), 259 (26), 227 (4), 139 (11), 120 (100), 111 (21), 90 (27), 78 (35), 75 (29), 51 (21).

3-(2-Пиридил)-5-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол

B6

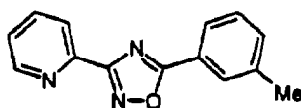
В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3-(трифторметил)бензоилхлорид (151 мкл, 1 ммоль) и пирид-2-ил-амидоксим (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. После обработки в стандартных условиях получают 233 мг (80%) 3-(2-пиридил)-5-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазола. т.пл. 116-118°C, ГХ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 291 (M⁺, 81), 272 (7), 173 (6), 145 (25), 120 (100), 90 (20), 78 (23), 51 (11).

3-(2-Пиридил)-5-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол

B7

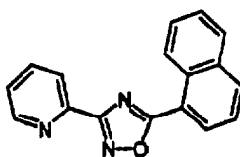
В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3-фторбензоилхлорид (122 мкл, 1 ммоль) и пирид-2-ил-амидоксим (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. После обработки в стандартных условиях получают 176 мг (73%) 3-(2-пиридил)-5-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазола. т.пл. 88-98°C, ГХ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 241 (M⁺, 95), 211 (5), 120 (100), 107 (13), 95 (30), 90 (21), 78 (27), 75 (19), 51 (15).

3-(2-Пиридил)-5-(3-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол

B9

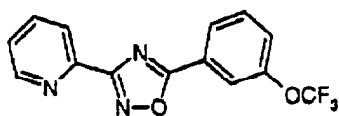
В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3-толуоилхлорид (264 мкл, 2 ммоль) и пирид-2-ил-амидоксим (274 мг, 2 ммоль) в пиридине (1 мл) нагревают в закрытой пробирке при 200°C в течение 2 ч. После обработки в стандартных условиях получают 387 мг (82%) 3-(2-пиридил)-5-(3-толуоил)-1,2,4-оксадиазола. т.пл. 127-128°C, ГХ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 237 (M⁺, 100), 222 (2), 207 (8), 120 (68), 117 (24), 91 (29), 90 (29), 78 (32), 65 (26), 51 (15).

3-(2-Пиридил)-5-(1-нафтил)-1,2,4-оксадиазол

B10

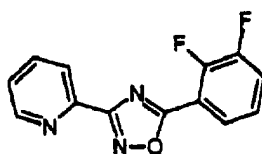
В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 1-нафтоилхлорид (150 мкл, 1 ммоль) и пирид-2-ил-амидоксим (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) нагревают в закрытой пробирке при 200°C в течение 3 ч. После обработки в стандартных условиях получают 50 мг (18%) 3-(2-пиридил)-5-(1-нафтил)-1,2,4-оксадиазола. т.пл. 132-136°C, ГХ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 273 (M⁺, 75), 195 (5), 169 (88), 153 (100), 139 (12), 127 (66), 126 (29), 105 (23), 78 (14), 51 (14).

3-(2-Пиридил)-5-[3-(трифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазол

B11

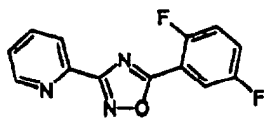
В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3-(трифторметокси)бензоилхлорид (220 мг, 1 ммоль) и пирид-2-ил-амидоксим (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) нагревают в закрытой пробирке при 200°C в течение 3 ч. После обработки в стандартных условиях получают 175 мг (57%) 3-(2-пиридил)-5-[3-(трифторметокси)фенил]-1,2,4-оксадиазола. т.пл. 86-88°C, ГХ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 307 (M⁺, 73), 277 (3), 222 (3), 189 (6), 161 (5), 120 (100), 78 (21), 69 (17), 51 (10).

3-(2-Пиридил)-5-(2,3-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол

B16

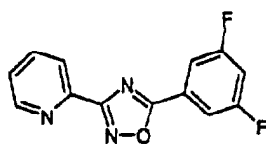
В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 2,3-дифторбензоилхлорид (124 мкл, 1 ммоль) и пирид-2-ил-амидоксим (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) нагревают при 100°C в течение 16 ч. После обработки в стандартных условиях получают 158 мг (61%) 3-(2-пиридил)-5-(2,3-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазола. т.пл. 120-121°C, ГХ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 259 (M⁺, 97), 229 (5), 228 (4), 141 (11), 120 (100), 113 (26), 90 (27), 78 (34), 51 (17).

3-(2-Пиридил)-5-(2,5-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол

B17

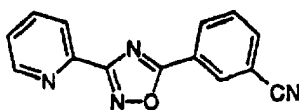
В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 2,5-дифторбензоилхлорид (124 мкл, 1 ммоль) и пирид-2-ил-амидоксим (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) нагревают при 100°C в течение 16 ч. После обработки в стандартных условиях получают 3-(2-пиридил)-5-(2,5-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол. т.пл. 120-126°C, ГХ/МС (EI) m/z (отн. инт.) 259 (M⁺, 91), 229 (5), 228 (4), 141 (13), 120 (100), 113 (25), 90 (23), 78 (27), 51 (14).

3-(2-Пиридил)-5-(3,5-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол

B18

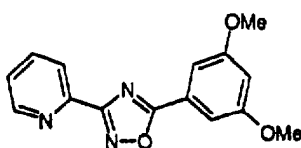
В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3,5-дифторбензоилхлорид (1,25 мл, 10 ммоль) и пирид-2-ил-амидоксим (1,37 г, 10 ммоль) в пиридине (5 мл) нагревают в закрытой пробирке при 200°C в течение 4 ч. После обработки в стандартных условиях получают 1,2 г (46%) 3-(2-пиридил)-5-(3,5-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазола. т.пл. 115-119°C, ГХ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 259 (M⁺, 100), 229 (4), 228 (5), 141 (9), 125 (13), 113 (30), 90 (19), 78 (27), 63 (23), 51 (15).

3-(2-Пиридил)-5-(3-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол

B21

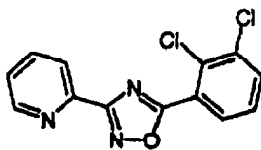
В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3-цианобензоилхлорид (165 мг, 1 ммоль) и пирид-2-ил-амидоксим (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) нагревают при 100°C в течение 72 ч. После обработки в стандартных условиях получают 158 мг (64%) 3-(2-пиридил)-5-(3-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола. т.пл. 148-149°C, ГХ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 248 (M⁺, 85), 218 (5), 130 (6), 120 (100), 114 (9), 102 (28), 90 (26), 78 (37), 75 (19), 51 (30).

3-(2-Пиридил)-5-(3,5-диметоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B23

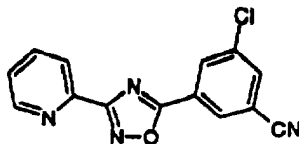
В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3,5-диметоксибензоилхлорид (200 мг, 1 ммоль) и пирид-2-ил-амидоксим (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) нагревают при 100°C в течение 72 ч. После обработки в стандартных условиях получают 210 мг (74%) 3-(2-пиридил)-5-(3,5-диметоксифенил)-1,2,4-оксадиазола. т.пл. 145-148°C, ГХ/МС (EI) m/z (отн. инт.) 283 (M⁺, 100), 253 (3), 165 (69), 163 (19), 137 (36), 122 (33), 107 (17), 90 (10), 78 (25), 63 (19), 51 (19).

3-(2-Пиридил)-5-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазол

B25

В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 2,3-дихлорбензоилхлорид (209 мг, 1 ммоль) и пирид-2-ил-амидоксим (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) нагревают при 100°C в течение 48 ч. После обработки в стандартных условиях получают 236 мг (81%) 3-(2-пиридил)-5-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазола. т.пл. 128-133°C, ГХ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 291 (M⁺, 66), 293 (43), 256 (6), 173 (10), 145 (11), 120 (100), 90 (19), 78 (27), 51 (14).

3-(2-Пиридил)-5-(3-хлор-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол

B26

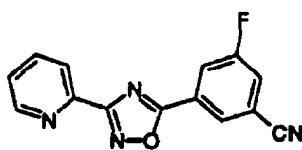
3-Хлор-5-цианобензойную кислоту (0,82 г, 4,97 ммоль) обрабатывают раствором оксалилхлорида (10 мл 2,5 М в дихлорметане, 25 ммоль) и каталитическим количеством N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2,5 ч. Избыток оксалилхлорида удаляют в вакууме, при этом получают 3-хлор-5-цианобензоилхлорид.

В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3-хлор-5-цианобензоилхлорид и пирид-2-ил-амидоксим (682 мг, 5 ммоль, 1 экв.) в

пиридине (5 мл) нагревают в закрытой пробирке при 175°C в течение 4 ч. После обработки в стандартных условиях и перекристаллизации из 2-пропанола получают 250 мг (19%) 3-(2-пиридил)-5-(3-хлор-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола. ГХ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 282 (M⁺, 100), 283 (18), 284 (34), 251 (4), 136 (10), 120 (53), 100 (10), 78 (15), 51 (6).

3-(2-Пиридил)-5-(3-фтор-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол

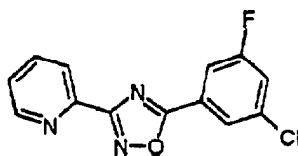
B27



3-Фтор-5-цианобензойную кислоту (2,5 г, 15,14 ммоль) обрабатывают раствором оксалилхлорида (30 мл 2,5 М в дихлорметане, 75 ммоль) и каталитическим количеством N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2,5 ч. Избыток оксалилхлорида удаляют в вакууме, при этом получают 3-фтор-5-цианобензоилхлорид.

В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3-фтор-5-цианобензоилхлорид и пирид-2-ил-амидоксим (2,076 мг, 15,15 ммоль, 1 экв.) в пиридине (5 мл) нагревают в закрытой пробирке при 175°C в течение 4 ч. После обработки в стандартных условиях и перекристаллизации из 2-пропанола получают 1,5 г (37%) 3-(2-пиридил)-5-(3-фтор-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола. ГХ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 266 (M⁺, 81), 267 (13), 235 (5), 132 (12), 120 (100), 100 (18), 90 (18), 78 (35), 51 (20).

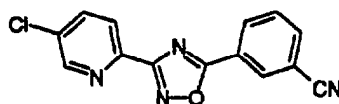
3-(2-Пиридил)-5-(3-хлор-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол

B28

3-Хлор-5-фторбензойную кислоту (400 мг, 2,3 ммоль) обрабатывают раствором оксалилхлорида (4,6 мл 2,5 М в дихлорметане, 11,5 ммоль) и каталитическим количеством N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2,5 ч. Избыток оксалилхлорида удаляют в вакууме, при этом получают 3-хлор-5-фторбензоилхлорид.

В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3-хлор-5-фторбензоилхлорид и пирид-2-ил-амидоксим (314 мг, 2,3 ммоль, 1 экв.) в пиридине (5 мл) нагревают в закрытой пробирке при 175°C в течение 4 ч. После обработки в стандартных условиях и перекристаллизации из 2-пропанола получают 250 мг (39%) 3-(2-пиридил)-5-(3-хлор-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазола. ГХ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 275 (M⁺, 89), 276 (14), 277 (29), 129 (26), 120 (100), 109 (7), 90 (20), 78 (31), 51 (14).

3-(5-Хлорпирид-2-ил)-5-(3-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол

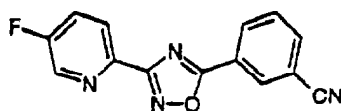
B29

В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3-цианобензоилхлорид (675 мг, 4 ммоль) и 5-хлорпирид-2-ил-амидоксим (686 мг, 4 ммоль) в пиридине (5 мл) нагревают в закрытой пробирке при 175°C в

течение 4 ч. После обработки в стандартных условиях и перекристаллизации из 2-пропанола получают 357 мг (32%) 3-(5-хлорпирид-2-ил)-5-(3-
 5 цианофенил)-1,2,4-оксадиазола. ГХ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 282 (M⁺, 85), 283 (14), 284 (27), 156 (31), 154 (100), 112 (19), 102 (30), 76 (28), 64 (13).

3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол

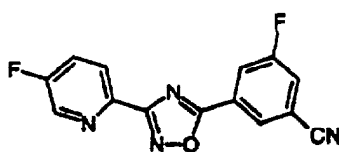
B30



В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3-
 20 цианобензоилхлорид (0,534 г, 3,2 ммоль) и 5-фторпирид-2-иламидоксим (0,5 г, 3,2 ммоль) в пиридине (5 мл) нагревают в закрытой пробирке при 175°C в течение 4 ч. После обработки в стандартных условиях и перекристаллизации
 25 из 2-пропанола получают 370 мг (43%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола. ГХ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 266 (M⁺, 100), 267 (10), 138 (80), 114 (8), 102 (19), 96 (22), 76 (17), 57 (8).

3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол

B31



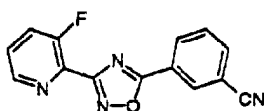
3-Фтор-5-цианобензойную кислоту (1,0 г, 6 ммоль) обрабатывают
 45 раствором оксалилхлорида (12 мл 2,5 М раствора в дихлорметане, 30 ммоль) и каталитическим количеством N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2,5 ч. Избыток
 50 оксалилхлорида удаляют в вакууме, при этом получают 3-фтор-5-

цианобензоилхлорид.

В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3-фтор-
 5-цианобензоилхлорид (1,1 г, 6 ммоль) и 5-фторпирид-2-ил-амидоксим (0,93
 г, 6 ммоль) в пиридине (5 мл) нагревают в закрытой пробирке при 175°C в
 течение 4 ч. После обработки в стандартных условиях и перекристаллизации
 из 2-пропанола получают 0,41 г (24%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-
 фторфенил)-1,2,4-оксадиазола. ГХ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 284 (M⁺, 100), 285
 (16), 253 (2), 138 (99), 120 (23), 108 (16), 96 (25), 82 (15), 57 (11).

3-(3-Фторпирид-2-ил)-5-(3-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол

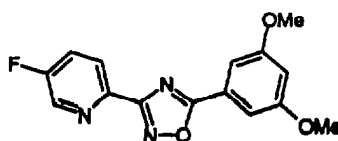
B32



В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3-
 цианобензоилхлорид (107 мг, 0,64 ммоль) и 3-фторпирид-2-ил-амидоксим
 (0,1 г, 0,64 ммоль) в пиридине (5 мл) нагревают в закрытой пробирке при
 175°C в течение 4 ч. После обработки в стандартных условиях,
 хроматографии на силикагеле и перекристаллизации из 2-пропанола
 получают 32 мг (19%) 3-(3-фторпирид-2-ил)-5-(3-цианофенил)-1,2,4-
 оксадиазола. ГХ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 266 (M⁺, 75), 267 (12), 138 (100), 114
 (11), 102 (19), 96 (17), 76 (16), 57 (5), 51 (5).

3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3,5-диметоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

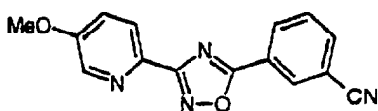
B33



В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3,5-диметоксибензоилхлорид (0,10 г, 0,5 ммоль) и 5-фторпирид-2-ил-амидоксим (78 мг, 0,5 ммоль) в пиридине (3 мл) нагревают в закрытой пробирке при 175°C в течение 4 ч. После обработки в стандартных условиях, хроматографии на силикагеле и перекристаллизации из 2-пропанола получают 94 мг (62%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3,5-диметоксифенил)-1,2,4-оксадиазола. ГХ/МС (EI) m/z (отн. инт.) 301 (M⁺, 100), 302 (17), 165 (41), 137 (23), 122 (27), 96 (15), 77 (11), 63 (12).

3-(5-Метоксипирид-2-ил)-5-(3-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол

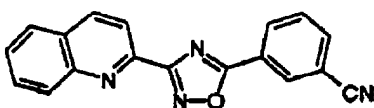
B34



В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3-цианобензоилхлорид (79 мг, 0,47 ммоль) и 5-метоксипирид-2-ил-амидоксим (79 мг, 0,47 ммоль) в пиридине (2,5 мл) нагревают в закрытой пробирке при 175°C в течение 4 ч. После обработки в стандартных условиях, хроматографии на силикагеле и перекристаллизации из 2-пропанола получают 59 мг (45%) 3-(5-метоксипирид-2-ил)-5-(3-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола. ГХ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 278 (M⁺, 100), 279 (16), 150 (56), 128 (7), 107 (21), 102 (17), 80 (12), 64 (5).

3-(2-Хинолинил)-5-(3-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол

B35

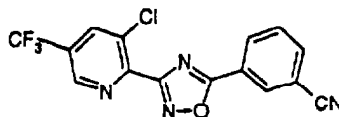


В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3-

цианобензоилхлорид (68 мг, 0,41 ммоль) и хинол-2-ил-амидоксим (75,9 мг, 0,405 ммоль) в пиридине (0,5 мл) нагревают в закрытой пробирке при 165°C в течение 22 ч. После обработки в стандартных условиях, перекристаллизации из 2-пропанола и твердофазной экстракции (силикагель SPE) получают 23,7 мг (20%) 3-(2-хинолинил)-5-(3-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (ч/млн): 8,62 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,36 (d, 2H), 8,28 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,80 (t, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,64 (t, 1H).

3-(3-Хлор-5-трифторметилпирид-2-ил)-5-(3-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол

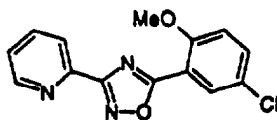
B36



В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3-цианобензоилхлорид (66 мг, 0,40 ммоль) и 3-хлор-5-трифторметилпирид-2-ил-амидоксим (96,5 мг, 0,403 ммоль) в пиридине (0,5 мл) нагревают в закрытой пробирке при 165°C в течение 22 ч. После обработки в стандартных условиях и твердофазной экстракции (SPE) получают 45,9 мг (33%) 3-(3-хлор-5-трифторметилпирид-2-ил)-5-(3-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (ч/млн): 8,99 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,72 (t, 1H).

3-(2-Пиридил)-5-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B37



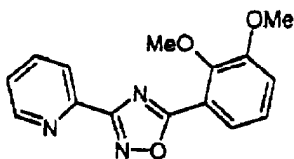
5-Хлор-О-анисовую кислоту (187 мг, 1 ммоль) обрабатывают раствором оксалилхлорида (1,5 мл 2 М в дихлорметане, 3 ммоль) и каталитическим

количеством N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Избыток оксалилхлорида удаляют в вакууме, при этом получают 5-хлор-2-метоксибензоилхлорид.

В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 5-хлор-2-метоксибензоилхлорид и пирид-2-ил-амидоксим (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) нагревают при 115°C в течение 17 ч. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на силикагеле получают 49 мг (17%) 3-(2-пиридил)-5-(5-хлор-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 4,00 (s, 3H), 7,03 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,50 (dd, $J=8,9$ Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,87 (ddd, $J=1,4$ Гц, 7,4 Гц, 8,2 Гц, 1H), 8,22 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,28 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,84 (m, 1H).

3-(2-Пиридил)-5-(2,3-диметоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B38



2,3-Диметоксибензойную кислоту (182 мг, 1 ммоль) обрабатывают раствором оксалилхлорида (1,5 мл 2 М в дихлорметане, 3 ммоль) и каталитическим количеством N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Избыток оксалилхлорида удаляют в вакууме, при этом получают 2,3-диметоксибензоилхлорид.

В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 2,3-диметоксибензоилхлорид и пирид-2-ил-амидоксим (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) нагревают при 115°C в течение 17 ч. После обработки в

стандартных условиях и хроматографии на силикагеле получают 120 мг (42%)

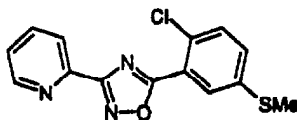
3-(2-пиридил)-5-(2,3-диметоксифенил)-1,2,4-оксадиазола.

5

3-(2-Пиридил)-5-(2-хлор-5-метилтиофенил)-1,2,4-оксадиазол

B39

10



15

2-Хлор-5-метилтиобензойную кислоту (182 мг, 1 ммоль) обрабатывают раствором оксалилхлорида (1,5 мл 2 М раствора в дихлорметане, 3 ммоль) и каталитическим количеством N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Избыток оксалилхлорида удаляют в вакууме, при этом получают 2-хлор-5-метилтиобензоилхлорид.

25

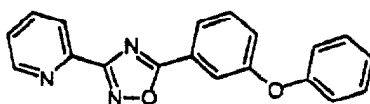
В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов 2-хлор-2-метилтиобензоил хлорид и пиридин-2-ил-амидоксим (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) нагревают при 115°C в течение 17 ч. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на силикагеле получают 250 мг (82%) 3-(2-пиридил)-5-(2-хлор-5-метилтиофенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 7,37 (dd, $J=2,4$, 8,2 Гц, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,89 (ddd, $J=1,4$ Гц, 7,4 Гц, 8,2 Гц, 1H), 8,05 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,23 (dd, $J=2,2$, 8,0 Гц, 1H), 8,85 (m, 1H).

40

3-(2-Пиридил)-5-(3-феноксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B40

45



50

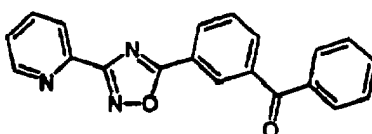
3-Феноксибензойную кислоту (214 мг, 1,0 ммоль) обрабатывают

раствором оксалилхлорида (1,5 мл 2 М раствора в дихлорметане, 3 ммоль) и каталитическим количеством N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи. Избыток оксалилхлорида удаляют в вакууме, при этом получают 3-феноксибензоилхлорид.

В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3-феноксибензоилхлорид и пирид-2-ил-амидоксим (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) нагревают в закрытом сосуде в течение ночи при 110°C. После обработки в стандартных условиях получают 118 мг (37%) 3-(2-пиридил)-5-(3-феноксифенил)-1,2,4-оксадиазола в виде твердого вещества белого цвета.

3-(2-Пиридил)-5-(3-бензоилфенил)-1,2,4-оксадиазол

B41



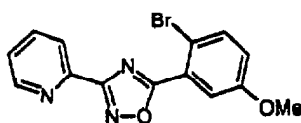
3-Бензоилбензойную кислоту (226 мг, 1,0 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) обрабатывают раствором оксалилхлорида (1,5 мл 2 М раствора в дихлорметане, 3 ммоль) и каталитическим количеством N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи. Избыток оксалилхлорида удаляют в вакууме, при этом получают 3-бензоилбензоилхлорид.

В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3-бензоилбензоилхлорид и пирид-2-ил-амидоксим (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) нагревают в закрытом сосуде в течение ночи при 110°C.

После обработки в стандартных условиях и фильтрования через силикагель (с использованием дихлорметана) получают 200 мг (61%) 3-(2-пиридил)-5-(3-бензоилфенил)-1,2,4-оксадиазола в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,85 (d, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,53 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,70 (m, 2H), 7,49 (m, 3H).

3-(2-Пиридил)-5-(2-бром-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

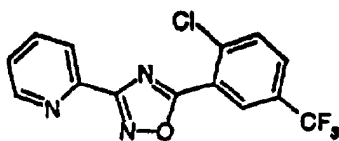
B42



2-Бром-5-метоксибензойную кислоту (231 мг, 1,0 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) обрабатывают раствором оксалилхлорида (1,5 мл 2 М в дихлорметане, 3 ммоль) и каталитическим количеством N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи. Избыток оксалилхлорида удаляют в вакууме, при этом получают 2-бром-5-метоксибензоилхлорид.

В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 2-бром-5-метоксибензоилхлорид и пиридин-2-ил-амидоксим (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) нагревают в закрытом сосуде в течение ночи при 110°C. После обработки в стандартных условиях и фильтрования через силикагель (с использованием дихлорметана) получают 147 мг (44%) 3-(2-пиридил)-5-(2-бром-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,85 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 3,89 (s, 3H).

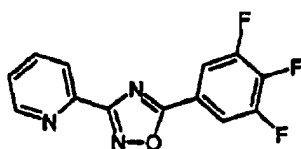
3-(2-Пиридил)-5-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

B43

2-Хлор-5-(трифторметил)бензойную кислоту (224 мг, 1,0 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) обрабатывают раствором оксалилхлорида (1,5 мл 2 М в дихлорметане, 3 ммоль) и каталитическим количеством N,N-диметилформаида. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи. Избыток оксалилхлорида удаляют в вакууме, при этом получают 2-хлор-5-(трифторметил)бензоилхлорид.

В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 2-хлор-5-(трифторметил)бензоилхлорид и пирид-2-ил-амидоксим (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) нагревают в закрытом сосуде в течение ночи при 110°C. После обработки в стандартных условиях и фильтрования через силикагель (с использованием дихлорметана) получают 136 мг (42%) 3-(2-пиридил)-5-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазола в виде твердого вещества бежевого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (ч/млн): 8,87 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,50 (m, 1H).

3-(2-Пиридил)-5-(3,4,5-трифторфенил)-1,2,4-оксадиазол

B44

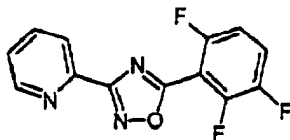
3,4,5-Трифторбензойную кислоту (0,176 г, 1,0 ммоль) в дихлорметане

(1,5 мл) обрабатывают раствором оксалилхлорида (1,5 мл 2 М в дихлорметане, 3 ммоль) и каталитическим количеством N,N-диметилформаида. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи. Избыток оксалилхлорида удаляют в вакууме, при этом получают 3,4,5-трифторбензоилхлорид.

В соответствии с общей методикой синтеза 1,2,4-оксадиазолов, 3,4,5-трифторбензоилхлорид и пирид-2-ил-амидоксим (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) нагревают в закрытом сосуде в течение ночи при 110°C. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на силикагеле (с использованием в качестве элюента 10-30% этилацетата в гексане) получают 15 мг (5%) 3-(2-пиридил)-5-(3,4,5-трифторфенил)-1,2,4-оксадиазола в виде твердого вещества белого цвета.

3-(2-Пиридил)-5-(2,5,6-трифторфенил)-1,2,4-оксадиазол

B45



2,5,6-Трифторбензойную кислоту (176 мг, 1 ммоль) обрабатывают раствором оксалилхлорида (1,5 мл 2 М в дихлорметане, 3 ммоль) и каталитическим количеством N,N-диметилформаида. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Избыток оксалил хлорида удаляют в вакууме, при этом получают 2,5,6-трифторбензоил хлорид.

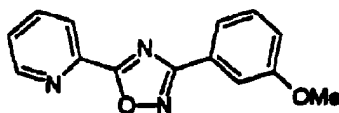
Раствор промежуточного 2,5,6-трифторбензоилхлорида и пирид-2-ил-амидоксима (137 мг, 1 ммоль) в дихлорметане перемешивают при

температуре окружающей среды в течение 0,5 ч. После хроматографии на силикагеле получают 151 мг (51%) N-[(2,5,6-трифторбензоил)окси]пиридин-2-карбоксимидамида.

Раствор N-[(2,5,6-трифторбензоил)окси]пиридин-2-карбоксимидамида (50 мг, 0,169 ммоль) в пиридине (0,3 мл) нагревают при 115°C в течение 17 ч. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на силикагеле получают 9,5 мг (20%) 3-(2-пиридил)-5-(2,5,6-трифторфенил)-1,2,4-оксадиазола.

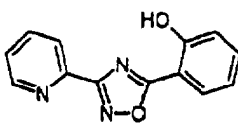
3-(3-Метоксифенил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазол

Ф8



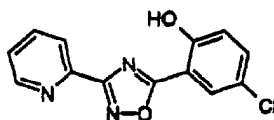
В соответствии с модифицированным способом, описанным в статье Shine и соавт., J. Heterocyclic Chem., (1989) 26:125-128, раствор пиколиновой кислоты (123 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) обрабатывают 1,1'-карбонилдиимидазолом (162 мг, 1 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды до прекращения выделения диоксида углерода (30 мин). Промежуточный ацилимидазол затем обрабатывают 3-метоксибензамидоксимом (166 мг, 1 ммоль) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляют ледяную воду, при этом образуется осадок оксадиазола. Твердое вещество собирают фильтрованием, промывают водой и сушат, при этом получают 80 мг (32%) 3-(3-метоксифенил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазола. т.пл. 90-94°C, ГХ/МС(EI) m/z (отн. инт.) 253 (M⁺, 100), 254 (17), 179 (2), 175 (2), 149 (77), 133 (33), 119 (4), 106 (29), 78 (45), 51 (18).

3-(Пирид-2-ил)-5-(2-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B46

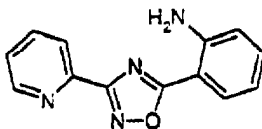
В соответствии со способом, описанным в статье Korbonits и соавт., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, (1982) 759-766, смесь этилсаллицилата (200 мг, 1,2 ммоль), пирид-2-ил-амидоксима (82,5 мг, 0,6 ммоль), 21% раствора этоксида натрия (19,4 мл, 6 ммоль) в этаноле (12 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (50 мл) и промывают водой и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. После перекристаллизации из диэтилового эфира получают 15 мг (5%) 3-(пирид-2-ил)-5-(2-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазола.

3-(2-Пиридил)-5-(5-хлор-2-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B47

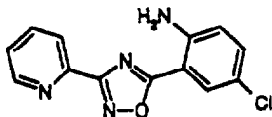
Аналогичным образом, метиловый эфир 5-хлор-2-гидроксibenзойной кислоты (372 мг, 2 ммоль), пирид-2-ил-амидоксима (137 мг, 1 ммоль), 21% раствор этоксида натрия (32,4 мл, 10 ммоль) в этаноле (20 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. После обработки в стандартных условиях и перекристаллизации из диэтилового эфира получают 14,2 мг (5%) 3-(2-пиридил)-5-(5-хлор-2-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазола.

3-(2-Пиридил)-5-(2-аминофенил)-1,2,4-оксадиазол

B48

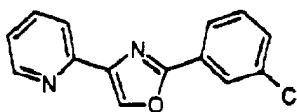
В соответствии с модифицированным способом, описанном в статье Nagahara и соавт., Chem. Pharm. Bull., (1975) 23:3178-3183, смесь изатового ангидрида (163 мг, 1 ммоль) и пирид-2-ил-амидоксима (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) нагревают при 115°C в течение 17 ч. После охлаждения реакционной смеси смесь разбавляют 50 мл дихлорметана и промывают водой и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют через силикагель и концентрируют в вакууме. После перекристаллизации из диэтилового эфира получают 45,6 мг (19%) 3-(2-пиридил)-5-(2-аминофенил)-1,2,4-оксадиазола.

3-(2-Пиридил)-5-(2-амино-5-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол

B49

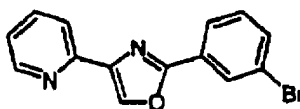
Аналогичным образом, смесь 5-хлоризатового ангидрида (197 мг, 1 ммоль) и пирид-2-ил-амидоксима (137 мг, 1 ммоль) в пиридине (1 мл) нагревают при 115°C в течение 17 ч. После обработки получают 138 мг (51%) 3-(2-пиридил)-5-(2-амино-5-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазола.

2-[3-Хлорфенил]-4-[пиридин-2-ил]-1,3-оксазол

B50

В соответствии с методикой, описанной в статье Kelly и соавт., J. Org. Chem., (1996) 61:4623-4633, раствор 2-бромацетилпиридина (120 мг, 0,6 ммоль) в толуоле (5 мл) обрабатывают 3-хлорбензамидом (300 мг, 1,9 ммоль) и смесь кипятят с обратным холодильником в закрытом сосуде в течение 60 ч. Затем смесь охлаждают и растворитель удаляют в вакууме. После хроматографии на силикагеле с использованием градиента гексана в этилацетате получают 38 мг (9%) 2-[3-хлорфенил]-4-[пиридин-2-ил]-1,3-оксазола в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,62 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,80 (td, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,23 (m, 1H).

2-[3-Бромфенил]-4-[пиридин-2-ил]-1,3-оксазол

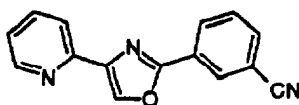
B51

Аналогичным образом, 2-бромацетилпиридин (500 мг, 2,5 ммоль) и 3-хлорбензамид (1,2 г, 6 ммоль) в толуоле (10 мл) кипятят с обратным холодильником в закрытом сосуде в течение 60 ч. После обработки и хроматографии на силикагеле с использованием градиента гексана в этилацетате получают 50 мг (7%) 2-[3-бромфенил]-4-[пиридин-2-ил]-1,3-оксазола в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,60 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,80 (td, 1H), 7,60 (dd, 1H),

7,35 (t, 1H), 7,23 (m, 1H).

2-[3-Цианофенил]-4-[пиридин-2-ил]-1,3-оксазол

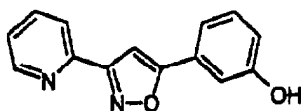
B52



Смесь 2-[3-бромфенил]-4-[пиридин-2-ил]-1,3-оксазола (23 мг, 0,076 ммоль) и цианида цинка (112 мг, 0,96 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) обрабатывают $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (74 мг, 0,064 ммоль) и нагревают в течение ночи при 80°C. После обработки в стандартных условиях и хроматографии получают 6 мг (32%) 2-[3-цианофенил]-4-[пиридин-2-ил]-1,3-оксазола в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,61 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,61 (t, 1H), 7,23 (m, 1H).

5-[3-Гидроксифенил]-3-[пиридин-2-ил]-1,2-оксазол

B53

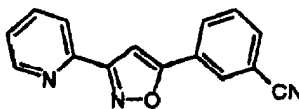


Перемешиваемый раствор пиридин-2-карбогидроксимоилхлорида (300 мг, 1,9 ммоль) и 3-гидроксифенилацетилена (760 мг, 6,4 ммоль) в смеси 1:1 ТГФ/ CH_2Cl_2 (10 мл) обрабатывают при 0°C триэтиламиноом (2 мл, 1,45 г, 15 ммоль). Смесь нагревают до комнатной температуры в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в дихлорметане, промывают солевым раствором и сушат над безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя в вакууме и растирания с 10% этилацетатом в гексане получают 200 мг (44%) 5-[3-гидроксифенил]-3-[пиридин-2-ил]-1,2-

оксазола в виде твердого вещества бежевого цвета.

5-[3-Цианофенил]-3-[пиридин-2-ил]-1,2-оксазол

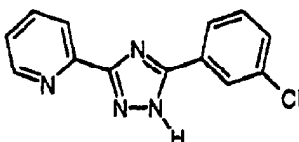
B54



Смесь 5-[3-трифторметансульфонилфенил]-3-[пиридин-2-ил]-1,2-оксазола (98 мг, 0,26 ммоль), KCN (230 мг, 4 ммоль), $\text{NiBr}_2(\text{PPh}_3)_2$ (52,4 мг, 0,07 ммоль) и PPh_3 (42 мг, 0,16 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) обрабатывают цинковой пылью (20 мг, 0,3 ммоль), смесь нагревают в течение ночи при 60°C. После хроматографии полученной смеси на силикагеле с использованием градиента гексана в этилацетате получают 15 мг (23%) 5-[3-цианофенил]-3-[пиридин-2-ил]-1,2-оксазола в виде твердого вещества белого цвета.

3-(2-Пиридил)-5-(3-хлорфенил)-1,2,4-триазол

B55

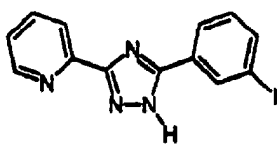


В соответствии с методикой, описанной в статье Browne и соавт., Aust. J. Chem., (1975) 28:2543-2546, раствор 2-цианопиридина (0,1 мл, 1,00 ммоль) в метаноле (5 мл) обрабатывают металлическим натрием (6,9 мг, 0,30 ммоль), перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Затем добавляют раствор 3-хлорбензгидразида (0,17 г, 1,0 ммоль) в метаноле (5 мл) и полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и полученное твердое вещество

(100 мг) желтого цвета растворяют в толуоле (2 мл). Смесь нагревают при 175°C в течение 3 ч и затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи. После упаривания растворителя в вакууме и хроматографии на силикагеле с использованием 1% метанола в дихлорметане получают 29 мг (11%) 3-(2-пиридил)-5-(3-хлорфенил)-1,2,4-триазола в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

3-(2-Пиридил)-5-(3-иодфенил)-1,2,4-триазол

B56

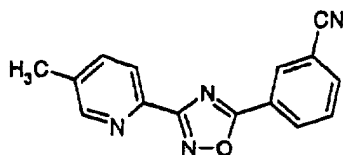


Аналогичным образом, из 2-цианопиридина (0,15 мл, 1,53 ммоль), металлического натрия (10,5 мг, 0,46 ммоль) и 3-иодбензгидразида (0,40 г, 1,53 ммоль) после обработки и хроматографии получают 210 мг (40%) 3-(2-пиридил)-5-(3-иодфенил)-1,2,4-триазола в виде твердого вещества белого цвета.

Пример 5

3-(5-Метилпирид-2-ил)-5-(3-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол

B57

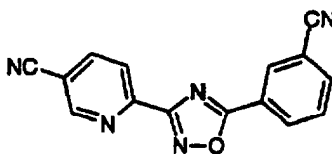


Суспензию 5-метилпирид-2-ил-амидоксима (449,5 мг, 2,97 ммоль) в дихлорметане (10 мл) обрабатывают 3-цианобензоилхлоридом (495 мг, 2,99 ммоль) и смесь перемешивают в течение 30 мин. Растворитель удаляют в

вакууме и промежуточное соединение растворяют в N,N-диметилформамиде (15 мл). Реакционную смесь нагревают в атмосфере аргона в течение 20 ч при 120°C. Затем реакционную смесь охлаждают и растворитель удаляют в вакууме. После хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 20% до 75% этилацетата в гексане получают 674 мг (86%) 3-(5-метилпирид-2-ил)-5-(3-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (ч/млн): 8,69 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,72 (t, 2H).

3-(5-Цианопирид-2-ил)-5-(3-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол

B58



Способ А: Аналогичным образом, раствор 5-трет-бутоксикарбонилпирид-2-ил-амидоксима (89,5 мг, 0,38 ммоль) в дихлорметане (5 мл) обрабатывают 3-цианобензоилхлоридом (64,9 мг, 0,39 ммоль), перемешивают в течение 2 мин при комнатной температуре. Затем добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (1 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивают в течение 30 мин. Смесь пропускают через EXTUBE (3 мл) и продукт элюируют дихлорметаном (25 мл). Органическую фракцию концентрируют в вакууме и промежуточное соединение растворяют в N,N-диметилформамиде (2,5 мл). Раствор нагревают в закрытой пробирке при 120°C в течение 21 ч. Затем реакционную смесь выливают в ледяную воду и неочищенный оксадиазол собирают и сушат. После хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10% до 30% этилацетата в гексане получают 114,2 мг (87%) 3-

(5-трет-бутоксикарбонил-2-пиридил)-5-(3-цианопенил)-1,2,4-оксадиазола.

Способ Б: смесь 3-(5-цианопиридил)амидоксима (95 мг, 0,586 ммоль),
3-цианобензоилхлорида (96 мг, 0,586 ммоль) и триэтиламина (175 мг, 1,74
ммоль) в дихлорметане перемешивают в течение 5 мин. Затем к реакционной
смеси добавляют ДМФ (1 мл). Реакционную смесь нагревают при 120°C в
течение 16 ч. После охлаждения смесь выливают в воду. Твердое вещество
отфильтровывают и промывают водой, затем растирают с эфиром, при этом
получают 125 мг (78%) 3-(5-трет-бутоксикарбонил-2-пиридил)-5-(3-
цианопенил)-1,2,4-оксадиазола.

Раствор 3-(5-трет-бутоксикарбонил-2-пиридил)-5-(3-цианопенил)-1,2,4-
оксадиазола (114 мг, 0,33 ммоль) в муравьиной кислоте (98%, 6 мл)
нагревают в течение 2 суток при 45°C. При этом реакция не завершена и
смесь подвергают повторному воздействию муравьиной кислоты (96%, 6 мл)
при 45°C в течение 1 суток. После совместного упаривания растворителя в
вакууме с использованием толуола получают 103,6 мг 3-(5-гидроксикарбонил-
пирид-2-ил)-5-(3-цианопенил)-1,2,4-оксадиазола в виде твердого вещества
белого цвета.

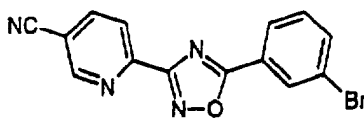
Суспензию 3-(5-гидроксикарбонилпирид-2-ил)-5-(3-цианопенил)-1,2,4-
оксадиазола (49,7 мг, 0,17 ммоль) в дихлорметане (5 мл) обрабатывают 2М
раствором оксалилхлорида (0,19 мл, 0,38 ммоль, раствор в дихлорметане) и
каталитическим количеством N,N-диметилформамида. Реакционную смесь
перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч и
растворитель удаляют в вакууме. Хлорангидрид растворяют в дихлорметане
(5 мл) и обрабатывают концентрированным раствором гидроксида аммония
(1 мл) в течение 1 ч. Водный слой удаляют и оставшийся органический

растворитель удаляют в вакууме в азеотропной смеси с этанолом.

Неочищенный амид в тионилхлориде (1,5 мл) нагревают в течение 4,5 ч при 80°C. После охлаждения избыток тионилхлорида удаляют в вакууме и остаток растворяют в дихлорметане. Органический раствор промывают водным раствором карбоната натрия и сушат пропусканием через EX-TUBE. После хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 20% этилацетата в гексане до 100% этилацетата получают 22,2 мг (47%) 3-(5-цианопирид-2-ил)-5-(3-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 9,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,75 (t, 1H).

3-(5-Циано-2-пиридил)-5-(3-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол

B59



Смесь 3-бромбензоилхлорида (0,17 мл, 1,28 ммоль) и 5-трет-бутоксикарбонилпирид-2-ил-амидоксима (302 мг, 1,27 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляют в вакууме. Промежуточное соединение растворяют в N,N-диметилформамиде (7,5 мл) и нагревают в закрытой пробирке при 120°C в течение 23 ч. Растворитель удаляют в вакууме. После хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5% до 10% этилацетата в гексане получают 329 мг (64%) 3-(5-трет-бутоксикарбонил-2-пиридил)-5-(3-бромфенил)-1,2,4-оксадиазола.

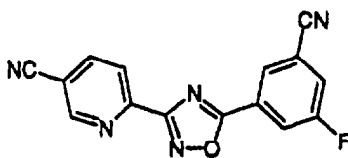
Смесь 3-(5-трет-бутоксикарбонилпирид-2-ил)-5-(3-бромфенил)-1,2,4-оксадиазола (100 мг, 0,25 ммоль) с муравьиной кислотой (98%, 6 мл)

нагревают в течение 23 ч при 45°C. После упаривания растворителя в вакууме и растирания с дихлорметаном получают 3-(5-
5 гидроксикарбонилпирид-2-ил)-5-(3-бромфенил)-1,2,4-оксадиазола (65,4 мг, 76%) в виде твердого вещества белого цвета.

Смесь 3-(5-гидроксикарбонилпирид-2-ил)-5-(3-бромфенил)-1,2,4-
10 оксадиазола (269,4 мг, 0,78 ммоль) в дихлорметане (15 мл) обрабатывают 2М раствором оксалилхлорида (0,90 мл, 1,8 ммоль, раствор в дихлорметане) и
15 каталитическим количеством N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч,
20 растворитель и избыток оксалилхлорида удаляют в вакууме. Хлорангидрид в дихлорметане (5 мл) обрабатывают твердым хлоридом аммония (450 мг, 8,4 ммоль) и пиридином (1,5 мл, 18,5 ммоль). Смесь интенсивно перемешивают
25 при температуре окружающей среды в течение 15 ч и затем обрабатывают 2М аммиаком (5 мл, 10 ммоль, метанол). Растворитель удаляют в вакууме, и
30 остаток обрабатывают водой. После сбора осадка путем фильтрования получают неочищенный 3-(5-аминокарбонилпирид-2-ил)-5-(3-бромфенил)-
35 1,2,4-оксадиазол.

Раствор промежуточного амида в тионилхлориде (5 мл) нагревают в течение 6 ч при 80°C. После охлаждения избыток тионилхлорида удаляют в
40 вакууме. Остаток растворяют в дихлорметане, промывают водным раствором карбоната натрия и сушат пропусканием через EX-TUBE. После
45 хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5% до 30% этилацетата в гексане получают 130,8 мг (51%) 3-(5-циано-2-пиридил)-5-(3-бромфенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (ч/млн): 9,10 (s, 1H), 8,45
50 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,47 (t, 1H).

3-(5-Циано-2-пиридил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол

B60

В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-циано-5-фторбензоилхлорид получают из 3-циано-5-фторбензойной кислоты (106 мг, 0,63 ммоль). Хлорангидрид в дихлорметане (2,5 мл) обрабатывают 5-трет-бутоксикарбонилпирид-2-ил-амидоксимом (149 мг, 0,63 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и растворитель удаляют в вакууме. Промежуточное соединение растворяют в N,N-диметилформамиде (2,5 мл) и нагревают в закрытой пробирке при 120°C в течение 13 ч. После охлаждения добавляют воду и продукт собирают фильтрованием. После хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10% до 30% этилацетата в гексане получают 71,2 мг (31%) 3-(5-трет-бутоксикарбонил-2-пиридил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазола.

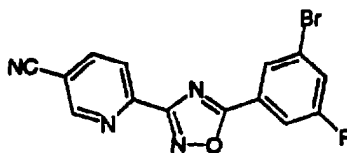
Смесь 3-(5-трет-бутоксикарбонилпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазола (69 мг, 0,19 ммоль) с муравьиной кислотой (98%, 3,5 мл) нагревают в течение 17 ч при 40°C. После упаривания растворителя в вакууме получают неочищенный 3-(5-гидроксикарбонилпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол в виде твердого вещества белого цвета.

Раствор неочищенного 3-(5-гидроксикарбонилпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазола в дихлорметане (5 мл) обрабатывают 2М

раствором оксалилхлорида (0,25 мл, 0,5 ммоль, раствор в дихлорметане) и каталитическим количеством N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч и растворитель с избытком реагента удаляют в вакууме. Неочищенный продукт растворяют в дихлорметане (5 мл) и обрабатывают 0,5 М раствором аммиака (2 мл, 1 ммоль, раствор в диоксане). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и растворитель удаляют в вакууме. Неочищенный амид в дихлорметане (2 мл) и пиридине (0,10 мл, 1,23 ммоль) обрабатывают трифторуксусным ангидридом (0,09 мл, 0,64 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч и разбавляют дихлорметаном. Органический раствор промывают разбавленным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и силикагелем. После фильтрования и удаления растворителя в вакууме получают неочищенный продукт. После хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 20% до 50% этилацетата в гексане получают 48,8 мг (88%) 3-(5-циано-2-пиридил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 9,10 (s, 1H), 8,37 (m, 2H), 8,22 (m, 2H), 7,64 (m, 1H).

3-(5-Циано-2-пиридил)-5-(3-бром-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол

B61



В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-бром-5-фторбензоилхлорид получают из хлорангидрида 3-бром-5-фторбензойной

кислоты (554 мг, 2,52 ммоль). Хлорангидрид в дихлорметане (10 мл) обрабатывают 5-трет-бутоксикарбонилпирид-2-ил-амидоксимом (601 мг, 2,53 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и растворитель удаляют в вакууме. Промежуточное соединение растворяют в ДМФ (15 мл) и нагревают в закрытой пробирке при 120°C в течение 13 ч. После охлаждения растворитель удаляют в вакууме. После хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5% до 10% этилацетата в гексане получают 556 мг неочищенного 3-(5-трет-бутоксикарбонил-2-пиридил)-5-(3-бром-5-фторфенил)-1,2,4-оксдiazола.

Смесь неочищенного промежуточного соединения с муравьиной кислотой (98%, 20 мл) нагревают в течение 17 ч при 40°C. После упаривания растворителя в вакууме получают 3-(5-гидроксикарбонилпирид-2-ил)-5-(3-бром-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол в виде твердого вещества белого цвета.

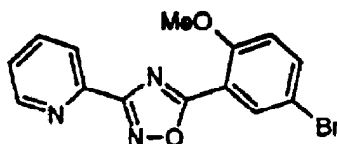
Неочищенную кислоту в дихлорметане (20 мл) обрабатывают 2М раствором оксалилхлорида (1,4 мл, 2,8 ммоль, раствор в дихлорметане) и каталитическим количеством N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Неочищенный продукт растворяют в дихлорметане (25 мл) и обрабатывают 0,5 М раствором аммиака (10 мл, 5 ммоль, раствор в диоксане), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. После удаления растворителя в вакууме получают неочищенный амид.

Неочищенный амид в смеси дихлорметана (7,5 мл) и пиридина (0,46 мл, 5,6 ммоль) обрабатывают трифторуксусным ангидридом (0,44 мл, 3,1 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч и

разбавляют этилацетатом. Органический раствор промывают разбавленным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и силикагелем. После фильтрования и удаления растворителя в вакууме получают неочищенный продукт. После хроматографии на силикагеле с использованием 10% этилацетата в гексане получают 22 мг (6%) 3-(5-циано-2-пиридил)-5-(3-бром-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 9,10 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H).

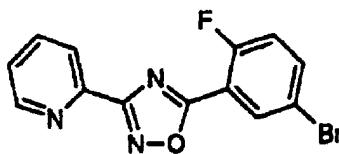
3-(2-Пиридил)-5-(5-бром-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B62



Смесь 5-бром-2-метоксибензойной кислоты (1,49 г, 6,45 ммоль) в дихлорметане (10 мл) обрабатывают 2М раствором оксалилхлорида (9,7 мл, 19,4 ммоль, раствор в дихлорметане) и 3 каплями N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают пирид-2-ил-амидоксимом (884 мг, 6,45 ммоль) и триэтиламино (1,95 г, 19,35 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (10 мл) в течение 2 ч при 120°C. После обработки в стандартных условиях получают 1,2 г (67%) 3-(2-пиридил)-5-(5-бром-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазола.

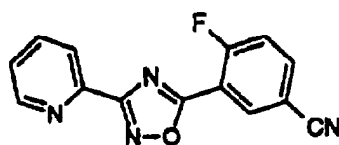
3-(2-Пиридил)-5-(5-бром-2-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол

B63

Аналогичным образом, 5-бром-2-фторбензоилхлорид получают из 5-бром-2-фторбензойной кислоты (2,19 г, 10 ммоль). После обработки хлорангидрида пирид-2-ил-амидоксимом (1,37 г, 10 ммоль) и триэтиламино

(3,03 г, 30 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и нагревания в диметилформамиде (20 мл) в течение 2 ч при 120°C получают 3,2 г (100%) 3-(2-пиридил)-5-(5-бром-2-фторфенил)-1,2,4-оксадиазола.

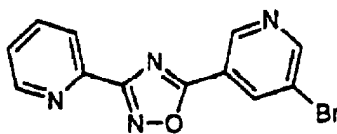
3-(2-Пиридил)-5-(5-циано-2-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол

B64

Аналогичным образом, 5-циано-2-фторбензоилхлорид получают из 5-циано-2-фторбензойной кислоты (185 мг, 1,12 ммоль). После обработки хлоранигидрида пирид-2-ил-амидоксимом (1,153 г, 1,12 ммоль) и триэтиламино

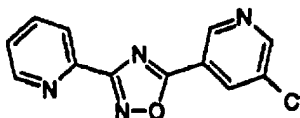
(340 мг, 3,36 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и нагревания в диметилформамиде (2 мл) в течение 16 ч при 120°C получают 17 мг (6%) 3-(2-пиридил)-5-(5-циано-2-фторфенил)-1,2,4-оксадиазола.

3-(2-Пиридил)-5-(5-бромпирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазол

B65

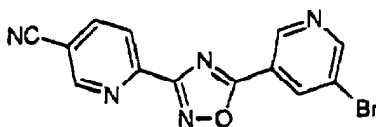
Аналогичным образом, 5-бромникотиноилхлорид получают из 5-бромникотиновой кислоты (2,02 г, 10 ммоль). Хлорангидрид обрабатывают пирид-2-ил-амидоксимом (1,37 г, 10 ммоль) и триэтиламино (4,04 г, 40 ммоль) в дихлорметане (20 мл), затем нагревают в диметилформамиде (20 мл) в течение 16 ч при 120°C. После этого добавляют воду, осадок собирают и сушат. После фильтрования через силикагель с использованием дихлорметана и растирания с гексаном получают 2,58 г (85%) 3-(2-пиридил)-5-(5-бромпирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазола.

3-(2-Пиридил)-5-(5-хлорпирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазол

B66

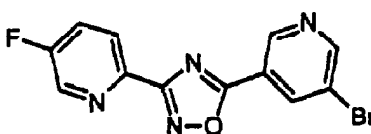
Аналогичным образом, 5-хлорникотиноилхлорид получают из 5-хлорникотиновой кислоты (157 мг, 1 ммоль). После обработки хлорангидрида пирид-2-ил-амидоксимом (137 мг, 1 ммоль), триэтиламино (404 мг, 4 ммоль) и дихлорметаном (2 мл) и нагревания в диметилформамиде (2 мл) в течение 3 ч при 120°C получают 149 мг (58%) 3-(2-пиридил)-5-(5-хлорпирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазола.

3-(5-Цианопирид-2-ил)-5-(5-бромпирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазол

B67

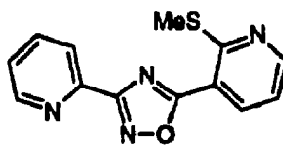
Аналогичным образом, 5-бромникотиноилхлорид получают из 5-бромникотиновой кислоты (262,6 мг, 1,3 ммоль). После обработки хлорангидрида 5-цианопирид-2-ил-амидоксимом (162 мг, 1 ммоль) и триэтиламино (404 мг, 4 ммоль) в дихлорметане (2 мл) смесь нагревают в диметилформамиде (2 мл) в течение 16 ч при 120°C, получают 230 мг (70%) 3-(5-бромпирид-2-ил)-5-(5-цианопирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазола.

3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(5-бромпирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазол

B68

Аналогичным образом, 5-бромникотиноилхлорид получают из 5-бромникотиновой кислоты (202 мг, 1 ммоль). После обработки хлорангидрида 5-фторпирид-2-ил-амидоксимом (155,13 мг, 1 ммоль) и триэтиламино (404 мг, 4 ммоль) в дихлорметане (2 мл) смесь нагревают в диметилформамиде (2 мл) в течение 3 ч при 120°C, получают 216,5 мг (67%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(5-бромпирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазола.

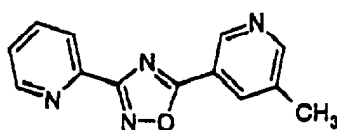
3-(2-Пиридил)-5-(2-тиометоксипирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазол

B69

Аналогичным образом, 2-тиометоксиникотиноилхлорид получают из 2-тиометоксиникотиновой кислоты (169 мг, 1 ммоль). После обработки хлорангидрида пирид-2-ил-амидоксимом (137 мг, 1 ммоль) и триэтиламино-

(404 мг, 4 ммоль) в дихлорметане (2 мл) смесь нагревают в диметилформамиде (2 мл) в течение 16 ч при 120°C, получают 20 мг (7%) 3-(2-пиридил)-5-(2-тиометоксипирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазола.

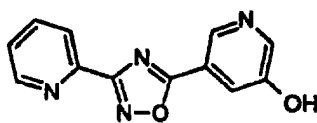
3-(2-Пиридил)-5-(5-метилпирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазол

B70

Аналогичным образом, 5-метилникотиноилхлорид получают из 5-метилникотиновой кислоты (548 мг, 4 ммоль). После обработки хлорангидрида пирид-2-ил-амидоксимом (822 мг, 6 ммоль) и триэтиламино-

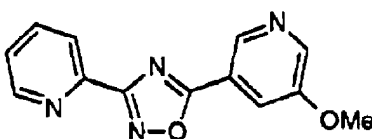
(1,2 г, 12 ммоль) в дихлорметане (6 мл) смесь нагревают в диметилформамиде (6 мл) в течение 2,5 ч при 120°C, получают 448 мг (47%) 3-(2-пиридил)-5-(5-метилпирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазола.

3-(2-Пиридил)-5-(5-гидроксипирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазол

B71

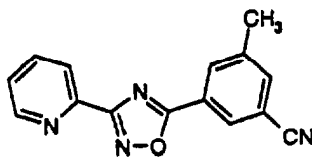
Аналогичным образом, 5-гидроксиникотиноилхлорид получают из гидрохлорида 5-гидроксиникотиновой кислоты, который получают гидролизом метилового эфира 5-гидроксиникотиновой кислоты (1,53 г, 10 ммоль). После обработки хлорангидрида пирид-2-ил-амидоксимом (1,37 г, 10 ммоль) и триэтиламино (4,04 г, 40 ммоль) в дихлорметане (10 мл) смесь нагревают в диметилформамиде (20 мл) в течение 2 ч при 120°C получают 497 мг (21%) 3-(2-пиридил)-5-(5-гидроксипирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазола.

3-(2-Пиридил)-5-(5-метоксипирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазол

B72

Аналогичным образом, 5-метоксиникотиноилхлорид получают из гидрохлорида 5-метоксиникотиновой кислоты (112,7 мг, 0,59 ммоль). После обработки хлорангидрида пирид-2-ил-амидоксимом (80,8 мг, 0,59 ммоль) и триэтиламино (0,3 мл) в дихлорметане (2 мл) смесь нагревают в диметилформамиде (1 мл) в течение 2,5 ч при 120°C, получают 25 мг (17%) 3-(2-пиридил)-5-(5-метоксипирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазола.

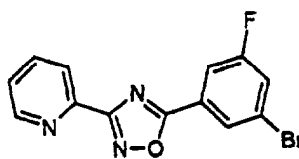
3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол

B73

Раствор 5-метилизофталонитрила (1,0 г, 7,03 ммоль) в метаноле (9 мл) при 64°C по каплям обрабатывают раствором 20% NaOH (0,78 г, 19,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при данной температуре в течение еще 14 ч. После обработки и хроматографии на силикагеле получают 0,420 г (37%) 3-циано-5-метилбензамида. Промежуточный амид (0,110 г, 0,69 ммоль) обрабатывают 70 мас. %-ным раствором H₂SO₄ (3,75 мл) и нитритом натрия (0,071 г, 1,03 ммоль) и смесь перемешивают при 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают и осадок собирают, при этом получают 0,0447 г (42%) 3-метил-5-цианобензойной кислоты.

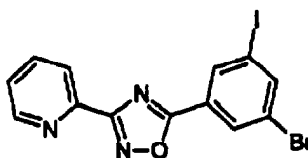
В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-метил-5-цианобензоилхлорид получают из 3-метил-5-цианобензойной кислоты (0,0447 г, 0,28 ммоль). Хлорангидрид и пирид-2-ил-амидоксим (0,038 г, 0,28 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) нагревают в закрытой пробирке при 120°C в течение 12 ч. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на силикагеле получают 0,480 г (80%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-метилфенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (ч/млн): 8,85 (d, 1H), 8,36 (d, 2H), 8,22 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 2,52 (s, 3H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-фтор-5-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол

B74

В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-фтор-5-бромбензоилхлорид получают из 3-фтор-5-бромбензойной кислоты (300 мг, 1,369 ммоль). Хлорангидрид обрабатывают пирид-2-ил-амидоксимом (187,7 мг, 1,369 ммоль) в пиридине (2 мл) и смесь нагревают в закрытой пробирке при 130°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь обрабатывают водой и твердое вещество собирают фильтрованием. После перекристаллизации из этанола получают 168,3 мг (38%) 3-(2-пиридил)-5-(3-фтор-5-бромфенил)-1,2,4-оксадиазола: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,82 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,92 (td, 2H), 7,50 (m, 2H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-иод-5-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол

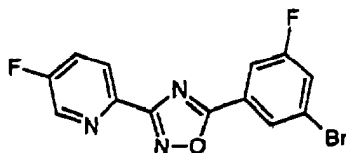
B75

В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-иод-5-бромбензоилхлорид получают из 3-иод-5-бромбензойной кислоты (1,0 г, 3,058 ммоль). Хлорангидрид обрабатывают пирид-2-иламидоксимом (419,3 мг, 3,058 ммоль) в пиридине (5 мл) и смесь нагревают в закрытой пробирке при 130°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь обрабатывают водой и твердое вещество собирают фильтрованием. После

перекристаллизации из этанола получают 140 мг (10,7%) 3-(2-пиридил)-5-(3-иод-5-бромфенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,84 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,49 (td, 1H).

3-(5-Фтор-2-пиридил)-5-(3-фтор-5-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол

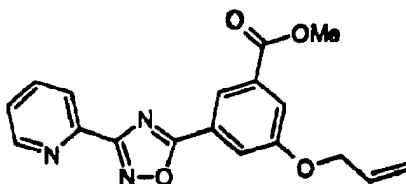
B76



В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-фтор-5-бромбензоилхлорид получают из 3-фтор-5-бромбензойной кислоты (350 мг, 1,598 ммоль). Хлорангидрид обрабатывают 5-фторпирид-2-ил-амидоксимом (223 мг, 1,438 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) и смесь нагревают в закрытой пробирке при 130°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь обрабатывают водой и твердое вещество собирают фильтрованием. После перекристаллизации из этанола получают 218 мг (45%) 3-(5-фтор-2-пиридил)-5-(3-фтор-5-бромфенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,70 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,27 (dd, 1H), 7,93 (td, 1H), 7,61 (td, 1H), 7,53 (td, 1H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-аллилокси-5-(метоксикарбонил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

B77

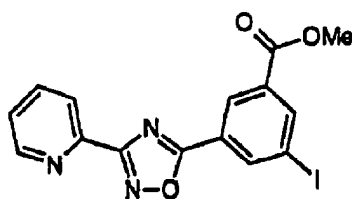


В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-аллилокси-

5- (метоксикарбонил)бензоилхлорид получают из 3-аллилокси-5- (метоксикарбонил)бензойной кислоты (3,24 г, 13,7 ммоль). Раствор хлорангидрида в дихлорметане (20 мл) при 0° обрабатывают пирид-2-ил-амидоксимом (1,9 г, 13,9 ммоль) и затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (50 мл) и нагревают при 120°C в течение 16 ч. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на силикагеле с использованием смеси гексан/этилацетат/дихлорметан (3,5:0,5:4) получают 1,8 г (39%) 3-(2-пиридил)-5-(3-аллилокси-5-(метоксикарбонил)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (DMSO): δ - 8,81 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,07 (t, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 6,09 (m, 1H), 5,47 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,81 (d, 2H), 3,93 (s, 3H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-иод-5-(метоксикарбонил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

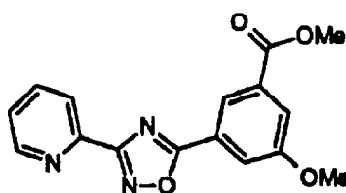
B78



В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-иод-5-(метоксикарбонил)бензоилхлорид получают из 3-иод-5-(метоксикарбонил)бензойной кислоты (1,7 г, 5,554 ммоль). Хлорангидрид обрабатывают пирид-2-ил-амидоксимом (0,685 г, 4,998 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) и смесь нагревают в закрытой пробирке при 130°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь обрабатывают

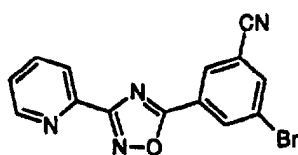
водой и твердое вещество собирают фильтрованием. После перекристаллизации из этанола получают 357 мг (17,8%) 3-(2-пиридил)-5-(3-иод-5-(метоксикарбонил)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,85 (s, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,91 (td, 1H), 7,50 (dd, 1H), 4,05 (s, 3H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-метокси-5-(метоксикарбонил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

B79

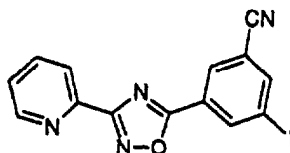
В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-метокси-5-(метоксикарбонил)бензоилхлорид получают из 3-метокси-5-(метоксикарбонил)бензойной кислоты (400 мг, 1,9 ммоль). Хлорангидрид в дихлорметане (20 мл) при 0° обрабатывают пирид-2-ил-амидоксимом (261 мг, 1,9 ммоль) и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. После этого реакционную смесь промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (4 мл) и нагревают при 110°C в течение ночи. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на силикагеле с использованием смеси гексан/этилацетат/дихлорметан (3:1:4) получают 191,3 мг (32%) 3-(2-пиридил)-5-(3-метокси-5-(метоксикарбонил)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ - 8,68 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,96 (s, 3H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-бром-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол

B80

В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-бром-5-цианобензоилхлорид получают из 3-бром-5-цианобензойной кислоты (1,6 г, 7,0 ммоль). Хлорангидрид в дихлорметане (20 мл) при 0° обрабатывают пирид-2-ил-амидоксимом (965 мг, 7,0 ммоль) и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. После этого реакционную смесь промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (30 мл) и нагревают при 110°C в течение ночи. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на силикагеле с использованием смеси гексан/этилацетат/дихлорметан (3:1:4) получают 739 г (32%) 3-(2-пиридил)-5-(3-бром-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ - 8,87 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,51 (m, 1H).

3-(2-Пиридил)-5-(5-циано-3-иодфенил)-1,2,4-оксадиазол

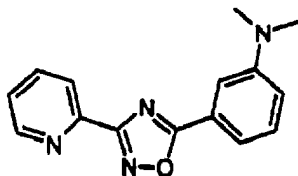
B81

В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-циано-5-иодбензоилхлорид получают из 3-циано-5-иодбензойной кислоты (570 мг, 2,1

ммоль). Хлорангидрид в дихлорметане (5 мл) обрабатывают пирид-2-ил-амидоксимом (287 мг, 2,1 ммоль) и триэтиламиноом (1 мл) и смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляют в вакууме и остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (5 мл). Смесь нагревают при 120°C в течение ночи. После удаления растворителя в вакууме и растирания с 20% раствором этилацетата в гексане получают 250 мг (выход 32%) 3-(2-пиридил)-5-(5-циано-3-иодфенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H-ЯМР (CDCl₃), δ ч/млн: 8,85 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,45 (m, 1H). ГХ/МС(EI) m/z 374 (M⁺).

3-(2-Пиридил)-5-(3-N,N-диметиламинофенил)-1,2,4-оксадиазол

B82

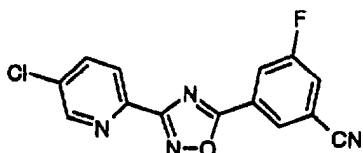


В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-диметиламинобензоилхлорид получают из 3-диметиламинобензойной кислоты (632 мг, 3,1 ммоль). Хлорангидрид в дихлорметане (20 мл) при 0°C обрабатывают пирид-2-ил-амидоксимом (430 мг, 3,1 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. После обработки в стандартных условиях получают остаток, который растворяют в N,N-диметилформамиде (15 мл) и нагревают при 110°C в течение ночи. После охлаждения растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в дихлорметане, промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. После хроматографии на силикагеле с использованием смеси

гексан/этилацетат/дихлорметан (3:1:4) и растирания с 10% диэтиловым эфиром в гексане получают 27 мг (3%) 3-(2-пиридил)-5-(3-N,N-диметиламинофенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ - 8,86 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,06 (s, 6H).

3-(5-Хлорпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол

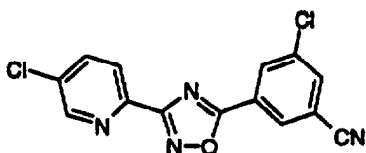
B83



В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-циано-5-фторбензоилхлорид получают из 3-циано-5-фторбензойной кислоты (0,10 г, 0,6 ммоль). После обработки промежуточного хлорангидрида в дихлорметане 5-хлорпирид-2-ил-амидоксимом (0,103 г, 0,6 ммоль) и нагревания в N,N-диметилформамиде при 110°C в течение ночи получают неочищенный продукт. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на силикагеле с последующей перекристаллизацией получают 30 мг (16%) 3-(5-хлорпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазола.

3-(5-Хлорпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол

B84

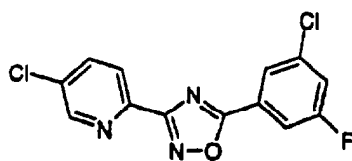


В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-циано-5-хлорбензоилхлорид получают из 3-циано-5-хлорбензойной кислоты (0,10 г, 0,55 ммоль). После обработки промежуточного хлорангидрида в

дихлорметане 5-хлорпирид-2-ил-амидоксимом (0,094 г, 0,55 ммоль) и
нагревания в N,N-диметилформамиде при 110°C в течение ночи получают
5 неочищенный продукт. После обработки в стандартных условиях и
хроматографии на силикагеле с последующей перекристаллизацией получают
10 4,5 мг (2,6%) 3-(5-хлорпирид-2-ил)-5-(3-хлор-5-фторфенил)-1,2,4-
оксадиазола.

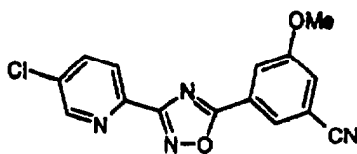
3-(5-Хлорпирид-2-ил)-5-(3-хлор-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол

B85



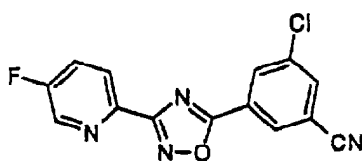
В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-хлор-5-
25 фторбензоил хлорид получают из 3-хлор-5-фторбензойной кислоты с
использованием раствора оксалилхлорида в дихлорметане и каталитического
30 количества N,N-диметилформамида. После обработки промежуточного
хлорангидрида в дихлорметане 5-хлорпирид-2-ил-амидоксимом (1 экв.) и
нагревания в N,N-диметилформамиде при 110°C в течение ночи получают
35 неочищенный продукт. После обработки в стандартных условиях и очистки
одним или более методов, включая хроматографию на силикагеле,
40 перекристаллизацию и растирание, получают очищенный 3-(5-хлорпирид-2-
ил)-5-(3-хлор-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол.

3-(5-Хлорпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B86

В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-циано-5-метоксибензоил хлорид получают из 3-циано-5-метоксибензойной кислоты с использованием раствора оксалилхлорида в дихлорметане и каталитического количества N,N-диметилформамида. После обработки промежуточного хлорангидрида в дихлорметане 5-хлорпирид-2-ил-амидоксим (1 экв.) и нагревания в N,N-диметилформамиде при 110°C в течение ночи получают неочищенный продукт. После обработки в стандартных условиях и очистки одним или более методов, включая хроматографию на силикагеле, перекристаллизацию и растирание, получают очищенный 3-(5-хлорпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол.

3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол

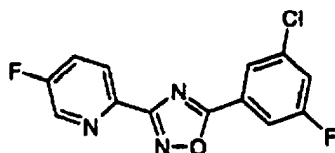
B87

В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-циано-5-хлорбензоилхлорид получают из 3-циано-5-хлорбензойной кислоты (0,10 г, 0,55 ммоль). После обработки промежуточного хлорангидрида в дихлорметане 5-хлорпирид-2-ил-амидоксимом (0,086 г, 0,55 ммоль) и нагревания в N,N-диметилформамиде при 110°C в течение ночи получают

неочищенный продукт. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на силикагеле с последующей перекристаллизацией получают 1,8 мг (1%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазола.

3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-фтор-5-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол

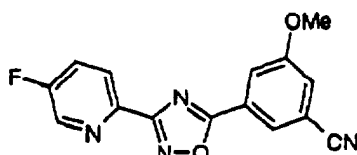
B88



В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-хлор-5-фторбензоилхлорид получают из 3-хлор-5-фторбензойной кислоты с использованием раствора оксалилхлорида в дихлорметане и каталитического количества N,N-диметилформамида. После обработки промежуточного хлорангидрида в дихлорметане 5-фторпирид-2-ил-амидоксим (1 экв.) и нагревания в N,N-диметилформамиде при 110°C в течение ночи получают неочищенный продукт. После обработки в стандартных условиях и очистки одним или более методов, включая хроматографию на силикагеле, перекристаллизацию и растирание, получают 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-хлор-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазола.

3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B89

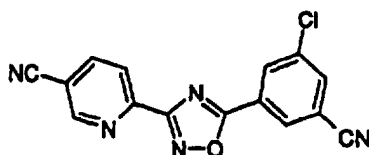


В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-циано-5-

метоксибензоилхлорид получают из 3-циано-5-метоксибензойной кислоты с использованием раствора оксалилхлорида в дихлорметане и каталитического количества N,N-диметилформамида. После обработки промежуточного хлорангидрида в дихлорметане 5-фторпирид-2-ил-амидоксимом (1 экв.) и нагревания в N,N-диметилформамиде при 110°C в течение ночи получают неочищенный продукт. После обработки в стандартных условиях и очистки одним или более методов, включая хроматографию на силикагеле, перекристаллизацию и растирание, получают очищенный 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол.

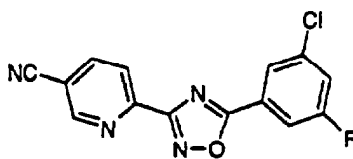
3-(5-Цианопирид-2-ил)-5-(3-циано-5-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол

B90



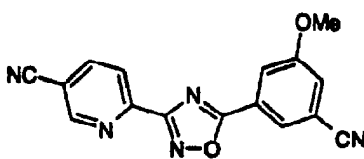
В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-циано-5-хлорбензоилхлорид получают из 3-циано-5-хлорбензойной кислоты (0,10 г, 0,55 ммоль). После обработки промежуточного хлорангидрида в дихлорметане 5-цианопирид-2-ил-амидоксимом (0,099 г, 0,55 ммоль) и нагревания в N,N-диметилформамиде при 110°C в течение ночи получают неочищенный продукт. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на силикагеле с последующей перекристаллизацией получают 1,1 мг (0,65%) 3-(5-цианопирид-2-ил)-5-(3-циано-5-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазола.

3-(5-Цианопирид-2-ил)-5-(3-фтор-5-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол

B91

В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-хлор-5-фторбензоилхлорид получают из 3-хлор-5-фторбензойной кислоты с использованием раствора оксалилхлорида в дихлорметане и каталитического количества N,N-диметилформамида. После обработки промежуточного хлорангидрида в дихлорметане 5-цианопирид-2-ил-амидоксимом (1 экв.) и нагревания в N,N-диметилформамиде при 110°C в течение ночи получают неочищенный продукт. После обработки в стандартных условиях и очистки одним или более методов, включая хроматографию на силикагеле, перекристаллизацию и растирание, получают очищенный 3-(5-цианопирид-2-ил)-5-(3-хлор-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол.

3-(5-Цианопирид-2-ил)-5-(3-циано-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

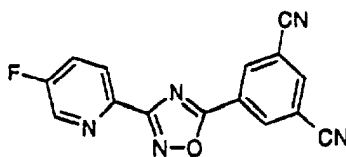
B92

В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-циано-5-метоксибензоилхлорид получают из 3-циано-5-метоксибензойной кислоты с использованием раствора оксалилхлорида в дихлорметане и каталитического количества N,N-диметилформамида. После обработки промежуточного хлорангидрида в дихлорметане 5-цианопирид-2-ил-амидоксимом (1 экв.) и

нагревания в N,N-диметилформамиде при 110°C в течение ночи получают неочищенный продукт. После обработки в стандартных условиях и очистки одним или более методов, включая хроматографию на силикагеле, перекристаллизацию и растирание, получают 3-(5-цианопиридин-2-ил)-5-(3-циано-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол.

3-(5-Фторпиридин-2-ил)-5-(3,5-дицианофенил)-1,2,4-оксадиазол

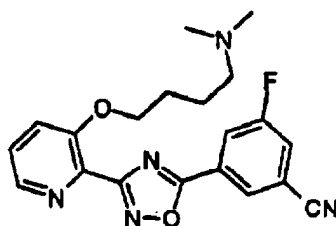
B93



В соответствии с общей методикой синтеза хлоангидридов, 3,5-дицианобензоилхлорид получают из 3,5-дицианобензойной кислоты с использованием раствора оксалилхлорида в дихлорметане и каталитического количества N,N-диметилформамида. После обработки промежуточного хлорангидрида в дихлорметане 5-фторпиридин-2-ил-амидоксимом (1 экв.) и нагревания в N,N-диметилформамиде при 110°C в течение ночи получают неочищенный продукт. После обработки в стандартных условиях и очистки одним или более методов, включая хроматографию на силикагеле, перекристаллизацию и растирание, получают очищенный 3-(5-фторпиридин-2-ил)-5-(3,5-дицианофенил)-1,2,4-оксадиазол.

3-(3-(4-Диметиламинобутоксипирид-2-ил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-
оксадиазол

B94



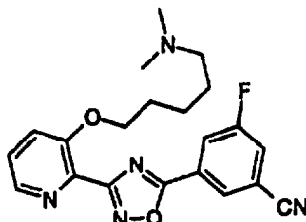
В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-циано-5-фторбензоилхлорид получают из 3-циано-5-фторбензойной кислоты с использованием раствора оксалилхлорида в дихлорметане и каталитического количества N,N-диметилформамида. После обработки промежуточного хлорангидрида в дихлорметане 3-(4-диметиламинобутоксипирид-2-ил)-амидоксимом и нагревания в N,N-диметилформамиде при 110°C в течение ночи получают неочищенный продукт. После обработки в стандартных условиях и очистки одним или более методов, включая хроматографию на силикагеле, перекристаллизацию, растирание и ВЭЖХ с обращенной фазой, получают очищенный 3-(3-(4-диметиламинобутоксипирид-2-ил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол.

Другим способом, после обработки 3-(3-фторпирид-2-ил)-5-(3-фтор-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола 4-диметиламинобутоксидом калия в N,N-диметилформамиде с каталитическим количеством 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекана (18-краун-6) и нагревания при 110°C получают неочищенный продукт. После обработки в стандартных условиях и очистки одним или более методов, включая хроматографию на силикагеле, перекристаллизацию, растирание и ВЭЖХ с обращенной фазой, получают

очищенный 3-(3-(4-диметиламинобутоксипирид-2-ил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол.

3-(3-(5-Диметиламинопентилокси)пирид-2-ил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол

B95



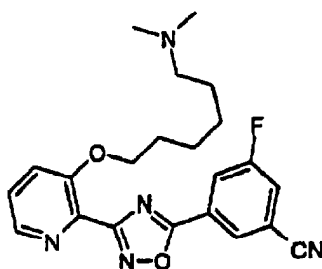
В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-циано-5-фторбензоилхлорид получают из 3-циано-5-фторбензойной кислоты с использованием раствора оксалилхлорида в дихлорметане и каталитического количества N,N-диметилформамида. После обработки промежуточного хлорангидрида в дихлорметане 3-(5-диметиламинопентилокси)пирид-2-ил-амидоксимом (1 экв.) и нагревания в N,N-диметилформамиде при 110°C в течение ночи получают неочищенный продукт. После обработки в стандартных условиях и очистки одним или более методов, включая хроматографию на силикагеле, перекристаллизацию, растирание и ВЭЖХ с обращенной фазой, получают очищенный 3-(3-(5-диметиламинопентилокси)пирид-2-ил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол.

Другим способом, после обработки 3-(3-фторпирид-2-ил)-5-(3-фтор-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола 5-диметиламинопентилоксидом калия в N,N-диметилформамиде с каталитическим количеством 1,4,7,10,13,16-гексоктациклооксадекана (18-краун-6) и нагревания при 110°C получают неочищенный продукт. После обработки в стандартных условиях и очистки

одним или более методов, включая хроматографию на силикагеле, перекристаллизацию, растирание и ВЭЖХ с обращенной фазой, получают
 5 очищенный 3-(3-(5-диметиламинопентилокси)пирид-2-ил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол.

10 3-(3-(6-Диметиламиногексилокси)пирид-2-ил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-
 1,2,4-оксадиазол

B96



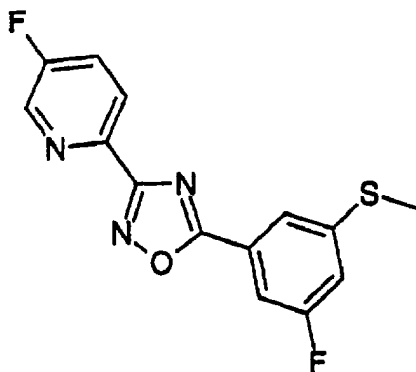
25 В соответствии с общей методикой синтеза хлорангидридов, 3-циано-5-фторбензоилхлорид получают из 3-циано-5-фторбензойной кислоты с использованием раствора оксалилхлорида в дихлорметане и каталитического количества N,N-диметилформамида. После обработки промежуточного
 30 хлорангидрида в дихлорметане 3-(6-диметиламиногексилокси)пирид-2-иламидоксимом (1 экв.) и нагревания в N,N-диметилформамиде при 110°C в течение ночи получают неочищенный продукт. После обработки в стандартных условиях и очистки одним или более методов, включая
 40 хроматографию на силикагеле, перекристаллизацию, растирание и ВЭЖХ с обращенной фазой, получают очищенный 3-(3-(6-диметиламиногексилокси)пирид-2-ил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол.

50 Другим способом, после обработки 3-(3-фторпирид-2-ил)-5-(3-фтор-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола 6-диметиламиногексидом калия в N,N-

диметилформамиде с каталитическим количеством 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекана (18-краун-6) и нагревания при 110°C получают неочищенный продукт. После обработки в стандартных условиях и очистки одним или более способов, включая хроматографию на силикагеле, перекристаллизацию, растирание и высокоэффективную жидкостную хроматографию с обращенной фазой (ОФ-ВЭЖХ), получают очищенный 3-(3-(6-диметиламиногексилокси)пирид-2-ил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол.

3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(5-фтор-3-(тиометил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

B153

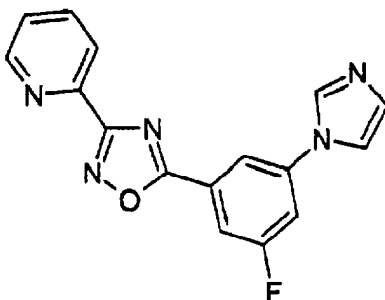


В соответствии с общей методикой получения хлорангидридов, 5-фтор-3-(тиометил)бензоилхлорид получают из 5-фтор-3-(тиометил)бензойной кислоты в присутствии раствора оксалилхлорида в дихлорметане и каталитического количества N,N-диметилформамида. Промежуточный хлорангидрид в дихлорметане обрабатывают 1 экв. 5-фторпирид-2-ил-амидоксима, затем нагревают в N,N-диметилформамиде в течение ночи при 110°C, при этом получают неочищенный продукт. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на силикагеле получают 52 мг (64%) очищенного указанного в заголовке соединения, в виде бесцветного твердого

вещества.

5-(2-Пиридил)-3-[3-(1*H*-имидазол-1-ил)-5-фторфенил]-1,2,4-оксадиазол

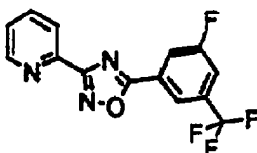
B154



В соответствии с общей методикой получения хлорангидридов, 3-фтор-5-(1*H*-имидазол-1-ил)бензоилхлорид получают из 3-фтор-5-(1*H*-имидазол-1-ил)бензойной кислоты в присутствии раствора оксалилхлорида в дихлорметане и каталитического количества *N,N*-диметилформамида. Промежуточный хлорангидрид в дихлорметане обрабатывают 1 экв. 2-пиридиламидоксима, затем нагревают в *N,N*-диметилформамиде в течение ночи при 110°C, при этом получают неочищенный продукт. Проводят обработку в стандартных условиях и хроматографию на силикагеле, затем препаративную ОФ-ВЭЖХ, при этом получают 6,9 мг (выход 5% в расчете на 4 стадии) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-трифторметилфенил)-1,2,4-оксадиазол

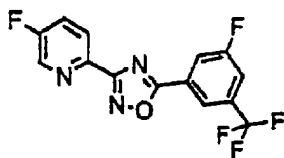
B155



3-Фтор-5-трифторметилбензоилхлорид (0,11 мл, 0,73 ммоль) по каплям

в атмосфере аргона добавляют к раствору пиридиламидоксима (99,3 мг, 0,73 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин и растворитель удаляют в вакууме. ДМФ (4 мл) добавляют к маслообразному остатку и полученный раствор перемешивают в атмосфере аргона при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры растворитель удаляют в вакууме. После экспресс-хроматографии на силикагеле (15%-20% этилцетат в гексане) получают 150 мг (выход по данным ГХ/МС 66,9%, время удерживания 7,59 мин, чистота 98%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-трифторметилфенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,86 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,90 (dt, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,49 (m, 1H).

3-(5-Фтор-2-пиридил)-5-(3-фтор-5-трифторметилфенил)-1,2,4-оксадиазол

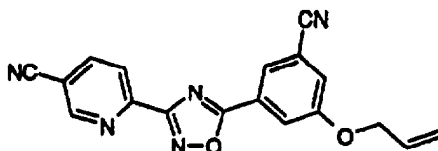
B156

3-Фтор-5-трифторметилбензоилхлорид (0,10 мл, 0,65 ммоль) добавляют к раствору 5-фторпиридиламидоксима (102,9 мг, 0,66 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин и затем концентрируют в вакууме. ДМФ (4 мл) добавляют к остатку и полученный раствор перемешивают в атмосфере аргона при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры растворитель удаляют в вакууме. После экспресс-хроматографии на силикагеле (10%-20% этилацетат в гексане) получают 131,1 мг (выход по

данном ГХ/МС 62,5%, время удерживания 7,34 мин, чистота 96%) 3-(5-фтор-2-пиридил)-5-(3-фтор-5-трифторметилфенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,70 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,60 (dt, 2H).

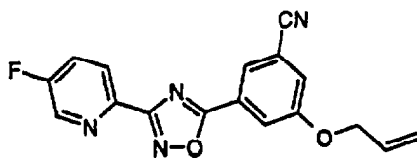
3-(5-Цианопирид-2-ил)-5-(3-аллилокси-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол

B157



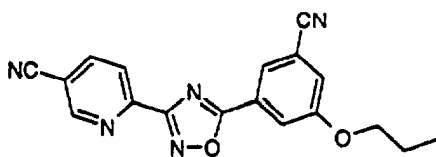
В соответствии с общей методикой получения хлорангидридов, 3-аллилокси-5-цианобензоилхлорид получают из 3-аллилокси-5-цианобензойной кислоты (203 мг, 1,0 ммоль). Раствор хлорангидрида в дихлорметане (2 мл) при 0°C обрабатывают 5-цианопирид-2-ил-амидоксимом (162 мг, 1,0 ммоль) и триэтиламин (418 мкл, 3,0 ммоль), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (5 мл) и нагревают при 120°C в течение 16 ч. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на силикагеле с использованием смеси гексан/этилацетат/дихлорметан (3,5:0,5:4) получают 131 мг (40%) 3-(5-цианопирид-2-ил)-5-(3-аллилокси-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 9,11 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,69 (d, 2H).

3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-аллилокси-5-цианопенил)-1,2,4-оксадиазол

B158

В соответствии с общей методикой получения хлорангидридов, 3-аллилокси-5-цианобензоилхлорид получают из 3-аллилокси-5-цианобензойной кислоты (203 мг, 1,0 ммоль). Раствор хлорангидрида в дихлорметане (2 мл) при 0°C обрабатывают 5-фторпирид-2-ил-амидоксимом (155 мг, 1,0 ммоль) и триэтиламино (418 мкл, 3,0 ммоль), затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (5 мл) и нагревают при 120°C в течение 16 ч. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на силикагеле с использованием смеси гексан/этилацетат/дихлорметан (3,5:0,5:4) получают 59 мг (18%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-аллилокси-5-цианопенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,70 (d, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,48 (dd, 1H), 5,34 (dd, 1H), 4,69 (d, 2H).

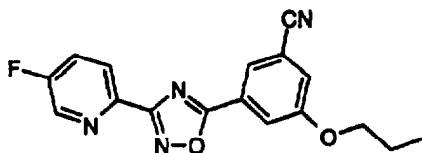
3-(5-Цианопирид-2-ил)-5-(3-циано-5-пропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B159

В соответствии с общей методикой получения хлорангидридов, 3-циано-5-пропоксибензоилхлорид получают из 3-циано-5-пропоксибензойной кислоты (205 мг, 1,0 ммоль). Раствор хлорангидрида в дихлорметане (2 мл) при 0°C обрабатывают 5-цианопирид-2-ил-амидоксимом (162 мг, 1,0 ммоль) и триэтиламино (418 мкл, 3,0 ммоль), затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (5 мл) и нагревают при 120°C в течение 16 ч. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на силикагеле с использованием смеси гексан/этилацетат/дихлорметан (3,7:0,3:4) получают 65 мг (20%) 3-(5-цианопирид-2-ил)-5-(3-циано-5-пропоксифенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (ч/млн): 9,11 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,06 (t, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,09 (s, 3H).

3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-пропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B160

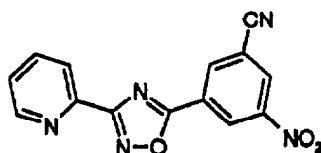


В соответствии с общей методикой получения хлорангидридов, 3-циано-5-пропоксибензоилхлорид получают из 3-циано-5-пропоксибензойной кислоты (205 мг, 1,0 ммоль). Раствор хлорангидрида в дихлорметане (2 мл) при 0°C обрабатывают 5-фторпирид-2-ил-амидоксимом (155 мг, 1,0 ммоль) и триэтиламино (418 мкл, 3,0 ммоль), затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь промывают водой и

насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (5 мл) и нагревают при 120°C в течение 16 ч. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на силикагеле с использованием смеси гексан/этилацетат/дихлорметан (3,7:0,3:4) получают 120 мг (37%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-пропоксифенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (ч/млн): 8,70 (d, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,06 (t, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,08 (s, 3H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол

B161

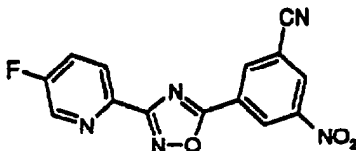


В соответствии с общей методикой получения хлорангидридов, 3-циано-5-нитробензоилхлорид получают из 3-циано-5-нитробензойной кислоты (1,0 г, 5,1 ммоль). Раствор хлорангидрида в дихлорметане (5 мл) при 0°C обрабатывают пирид-2-ил-амидоксимом (700 мг, 5,1 ммоль) и триэтиламино (2,1 мл, 15,3 ммоль), затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (5 мл) и нагревают при 110°C в течение 4 ч. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на силикагеле с использованием смеси гексан/этилацетат/дихлорметан (3,5:0,5:4) получают 149 мг (50%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H-ЯМР (CDCl₃), δ

(ч/млн): 9,35 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,53 (m, 1H).

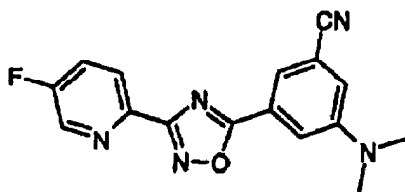
3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол

B162



В соответствии с общей методикой получения хлорангидридов, 3-циано-5-нитробензоилхлорид получают из 3-циано-5-нитробензойной кислоты (1,0 г, 5,1 ммоль). Раствор хлорангидрида в дихлорметане (5 мл) при 0°C обрабатывают 5-фторпирид-2-ил-амидоксимом (791 мг, 5,1 ммоль) и триэтиламиноом (2,1 мл, 15,3 ммоль), затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (5 мл) и нагревают при 110°C в течение 4 ч. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на силикагеле с использованием смеси гексан/этилацетат/дихлорметан (3,5:0,5:4) получают 131 мг (8%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (ч/млн): 9,34 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,74 (d, 2H), 8,30 (m, 1H), 7,66 (m, 1H).

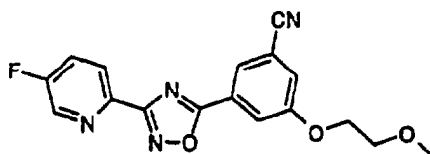
3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-диметиламинофенил)-1,2,4-оксадиазол

B163

В соответствии с общей методикой получения хлорангидридов, 3-циано-5-диметиламинобензоилхлорид получают из 3-циано-5-диметиламинобензойной кислоты (190 мг, 1,0 ммоль). Раствор хлорангидрида в дихлорметане (3 мл) при 0°C обрабатывают 5-фторпирид-2-ил-амидоксимом (155 мг, 1,0 ммоль) и триэтиламино (697 мкл, 5,0 ммоль), затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (5 мл) и нагревают при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения к реакционной смеси добавляют воду и затем собирают осадок и сушат. Фильтруют через силикагель с использованием дихлорметана и затем растирают с дихлорметаном, при этом получают 14 мг (5%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-диметиламинофенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,70 (d, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,11 (s, 6H).

3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-(2-метоксиэтокси)фенил)-1,2,4-
оксадиазол

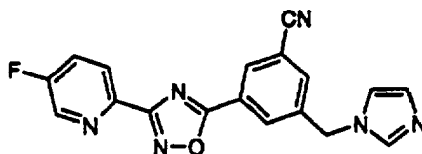
B164



В соответствии с общей методикой получения хлорангидридов, 3-циано-
5-(2-метоксиэтокси)бензоилхлорид получают из 3-циано-5-(2-
метоксиэтокси)бензойной кислоты (221 мг, 1,0 ммоль). Раствор
хлорангидрида в дихлорметане (2 мл) при 0°C обрабатывают 5-фторпирид-2-
иламидоксимом (155 мг, 1,0 ммоль) и триэтиламино (418 мкл, 3,0 ммоль),
затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч.
Реакционную смесь промывают водой и насыщенным соевым раствором,
сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют.
Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (2 мл) и нагревают при 120°C
в течение 16 ч. После охлаждения к реакционной смеси добавляют воду и
затем собирают осадок и сушат. Проводят хроматографию на силикагеле с
использованием 40% этилацета в гексане, затем растирают с диэтиловым
эфиром, при этом получают 169 мг (50%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-
(2-метоксиэтокси)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (ч/млн): 8,70
(d, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,27
(t, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,48 (s, 3H).

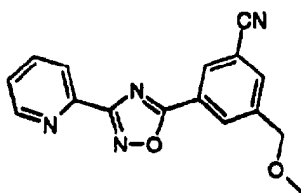
3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-(1H-имидазол-1-ил-метил)фенил)-
1,2,4-оксадиазол

B165



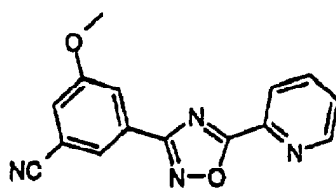
В соответствии с общей методикой получения хлорангидридов, 3-циано-
5-(1H-имидазол-1-ил-метил)бензоилхлорид получают из 3-циано-5-(1H-
имидазол-1-ил-метил)бензойной кислоты (140 мг, 0,62 ммоль). Раствор
хлорангидрида в дихлорметане (2 мл) при 0°C обрабатывают 5-фторпирид-2-
ил-амидоксимом (96 мг, 0,62 ммоль) и триэтиламино (258 мкл, 1,9 ммоль),
затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч.
Реакционную смесь промывают водой и насыщенным соевым раствором,
сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют.
Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (2 мл) и нагревают при 120°C
в течение 16 ч. После охлаждения к реакционной смеси добавляют воду,
затем собирают осадок и сушат. Проводят хроматографию на силикагеле с
использованием 40% этилацетата в гексане, затем растирают с диэтиловым
эфиром, при этом получают 4 мг (2%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-
(1H-имидазол-1-ил-метил)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ
(ч/млн): 8,71 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,21
(s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,30 (s, 2H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(метоксиметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

B166

В соответствии с общей методикой получения хлорангидридов, 3-циано-5-(метоксиметил)бензоилхлорид получают из 3-циано-5-(метоксиметил)бензойной кислоты (157 мг, 0,82 ммоль). Раствор хлорангидрида в дихлорметане (2 мл) при 0°C обрабатывают пирид-2-ил-амидоксимом (113 мг, 0,82 ммоль) и триэтиламино (343 мкл, 2,5 ммоль), затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (2 мл) и нагревают при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения к реакционной смеси добавляют воду, затем собирают полученный осадок и сушат. Твердое вещество растворяют в дихлорметане и в раствор добавляют силикагель для удаления темного окрашивания. Затем силикагель отфильтровывают и фильтрат концентрируют досуха. После растирания остатка с диэтиловым эфиром получают 44 мг (18%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(метоксиметил)фенил)-1,2,4-оксадиазола в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,87 (d, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,23 (d, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,49 (s, 3H).

3-(3-Циано-5-метоксифенил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазол

B167

В соответствии с общей методикой получения хлорангидридов, пиколиноилхлорид получают из пиколиновой кислоты (300 мг, 2,4 ммоль).

Раствор хлорангидрида в дихлорметане (2 мл) при 0°C обрабатывают 3-циано-5-метоксифениламидоксимом (100 мг, 0,52 ммоль) и триэтиламин

(1,0 мл, 7,2 ммоль), затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь промывают водой и насыщенным

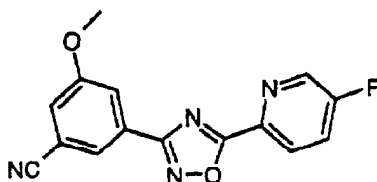
солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (2 мл) и

нагревают при 120°C в течение 16 ч. Проводят обработку в стандартных условиях и хроматографию на силикагеле с использованием 10-20%

этилацетата в гексане, затем растирают с гексаном, при этом получают 10 мг (7%) 3-(3-циано-5-метоксифенил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H-ЯМР

(CDCl₃), δ (ч/млн): 8,90 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

3-(3-Циано-5-метоксифенил)-5-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазол

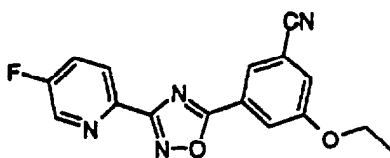
B168

В соответствии с общей методикой получения хлорангидридов, 5-

фторпиколиноилхлорид получают из гидрохлорида 5-фторпиколиновой кислоты (177 мг, 1,0 ммоль). Раствор хлорангидрида в дихлорметане (2 мл) при 0°C обрабатывают 3-циано-5-метоксифениламидоксимом (100 мг, 0,52 ммоль) и триэтиламино (418 мкл, 3,0 ммоль), затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (2 мл) и нагревают при 120°C в течение 16 ч. Проводят обработку в стандартных условиях и хроматографию на силикагеле с использованием 10-20% этилацетата в гексане, затем растирают со смесью диэтиловый эфир/гексан, при этом получают 20 мг (19%) 3-(3-циано-5-метоксифенил)-5-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,75 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-этоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B169

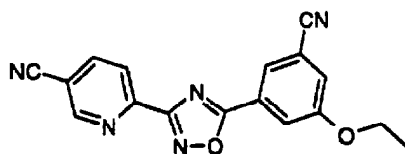


В соответствии с общей методикой получения хлорангидридов, 3-циано-5-этоксibenзоилхлорид получают из 3-циано-5-этоксibenзойной кислоты (145 мг, 0,75 ммоль). Раствор хлорангидрида в дихлорметане (2 мл) при 0°C обрабатывают 5-фторпирид-2-ил-амидоксимом (117 мг, 0,75 ммоль) и триэтиламино (315 мкл, 2,26 ммоль), затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь промывают водой и

насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (2 мл) и нагревают при 120°C в течение 16 ч. Проводят обработку в стандартных условиях и хроматографию на силикагеле с использованием 5-20% этилацетата в гексане, затем растирают с диэтиловым эфиром, при этом получают 54 мг (23%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-этоксифенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (ч/млн): 8,69 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,16 (q, 2H), 1,49 (t, 3H).

3-(5-Цианопирид-2-ил)-5-(3-циано-5-этоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B170

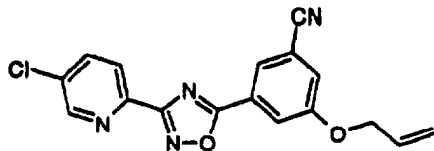


В соответствии с общей методикой получения хлорангидридов, 3-циано-5-этоксibenзоилхлорид получают из 3-циано-5-этоксibenзойной кислоты (145 мг, 0,75 ммоль). Раствор хлорангидрида в дихлорметане (2 мл) при 0°C обрабатывают 5-цианопирид-2-ил-амидоксимом (122 мг, 0,75 ммоль) и триэтиламиноом (315 мкл, 2,3 ммоль), затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (2 мл) и нагревают при 120°C в течение 16 ч. Проводят обработку в стандартных условиях и хроматографию на силикагеле с использованием 5-20% этилацетата в гексане, затем растирают с диэтиловым эфиром, при этом получают 85 мг (35%) 3-(5-цианопирид-2-ил)-5-(3-циано-5-этоксифенил)-

1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 9,11 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,17 (q, 2H), 1,50 (t, 3H).

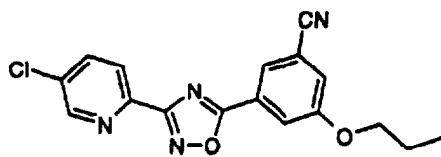
3-(5-Хлорпирид-2-ил)-5-(3-аллилокси-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол

B171



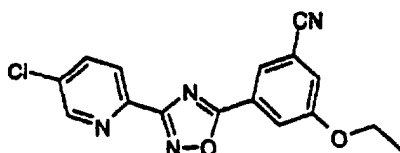
В соответствии с общей методикой получения хлорангидридов, 3-аллилокси-5-цианобензоилхлорид получают из 3-аллилокси-5-цианобензойной кислоты (279 мг, 1,4 ммоль). Раствор хлорангидрида в дихлорметане (3 мл) при 0°C обрабатывают 5-хлорпирид-2-ил-амидоксимом (231 мг, 1,4 ммоль) и триэтиламино (574 мкл, 4,1 ммоль), затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (3 мл) и нагревают при 120°C в течение 16 ч. Проводят обработку в стандартных условиях и хроматографию на силикагеле с использованием 5-20% этилацетата в гексане, затем растирают с диэтиловым эфиром, при этом получают 192 мг (42%) 3-(5-хлорпирид-2-ил)-5-(3-аллилокси-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,79 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,40 (m, 2H), 4,67 (d, 2H).

3-(5-Хлорпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-пропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B172

В соответствии с общей методикой получения хлорангидридов, 3-циано-5-пропоксибензоилхлорид получают из 3-циано-5-пропоксибензойной кислоты (93 мг, 0,45 ммоль). Раствор хлорангидрида в дихлорметане (2 мл) при 0°C обрабатывают 5-хлорпирид-2-ил-амидоксимом (76 мг, 0,45 ммоль) и триэтиламино (188 мкл, 1,4 ммоль), затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (2 мл) и нагревают при 120°C в течение 16 ч. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на силикагеле с использованием 10% этилацетата в гексане получают 7 мг (4%) 3-(5-хлорпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-пропоксифенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,80 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,05 (t, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,08 (t, 3H).

3-(5-Хлорпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-этоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

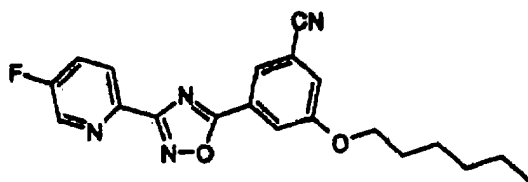
B173

В соответствии с общей методикой получения хлорангидридов, 3-циано-

5-этоксibenзоилхлорид получают из 3-циано-5-этоксibenзойной кислоты (189 мг, 0,94 ммоль). Раствор хлорангидрида в дихлорметане (2 мл) при 0°C обрабатывают 5-хлорпирид-2-ил-амидоксимом (159 мг, 0,94 ммоль) и триэтиламиноm (399 мкл, 2,9 ммоль), затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (2 мл) и нагревают при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения в реакционную смесь добавляют воду и затем осадок собирают и сушат. Фильтруют через силикагель с использованием дихлорметана, затем растирают с диэтиловым эфиром, при этом получают 193 мг (62%) 3-(5-хлорпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-этоксифенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (ч/млн): 8,79 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,16 (q, 2H), 1,49 (t, 3H).

3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-гексилоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B174

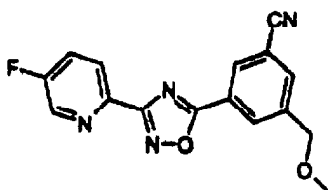


В соответствии с общей методикой получения хлорангидридов, 3-циано-5-гексилоксibenзоилхлорид получают из 3-циано-5-гексилоксibenзойной кислоты (247 мг, 0,96 ммоль). Раствор хлорангидрида в дихлорметане (2 мл) при 0°C обрабатывают 5-фторпирид-2-ил-амидоксимом (149 мг, 0,96 ммоль) и триэтиламиноm (399 мкл, 2,9 ммоль), затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь промывают водой и

насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (2 мл) и нагревают при 120°C в течение 16 ч. Проводят обработку в стандартных условиях и фильтрование через силикагель с использованием дихлорметана, затем растирают с диэтиловым эфиром, при этом получают 75 мг (21%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-гексилоксифенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,69 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,09 (t, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,37 (m, 4H), 0,93 (t, 3H).

3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-(метоксиметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

B175

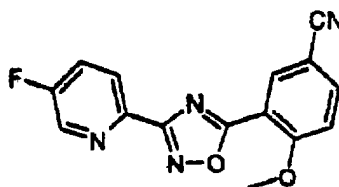


В соответствии с общей методикой получения хлорангидридов, 3-циано-5-(метоксиметил)бензоилхлорид получают из 3-циано-5-(метоксиметил)бензойной кислоты (143 мг, 0,75 ммоль). Раствор хлорангидрида в дихлорметане (2 мл) при 0°C обрабатывают 5-фторпирид-2-ил-амидоксимом (123 мг, 0,75 ммоль) и триэтиламино (313 мкл, 2,2 ммоль), затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (2 мл) и нагревают при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения в реакционную смесь добавляют воду,

полученный осадок собирают и сушат. Твердое вещество растворяют в дихлорметане и в раствор добавляют силикагель для удаления темного окрашивания. Затем силикагель отфильтровывают и фильтрат концентрируют досуха. После растирания осадка с диэтиловым эфиром получают 60 мг (25%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-(метоксиметил)фенил)-1,2,4-оксадиазола в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,69 (d, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,27 (dd, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,49 (s, 3H).

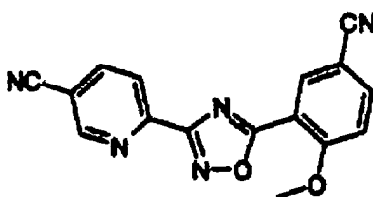
3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(5-циано-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B176



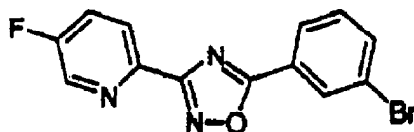
Раствор 5-циано-2-метоксибензойной кислоты (1,77 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (2 мл, 4 ммоль, дихлорметан) и 1 каплей N,N-диметилформамида. Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 5-фторпирид-2-ил-амидоксимом (155 мг, 1 ммоль) и триэтиламино (404 мг, 4 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (1 мл) в течение 3 ч при 120°C. После обработки в стандартных условиях получают 75 мг (25,3%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(5-циано-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,69 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,10 (s, 3H).

5-(5-Циано-2-метоксифенил)-3-(5-цианопирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазол

B177

Раствор 5-циано-2-метоксибензойной кислоты (1,77 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (2 мл, 4 ммоль, дихлорметан) и 1 каплей N,N-диметилформамида. Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 5-цианопирид-2-ил-амидоксимом (162 мг, 1 ммоль) и триэтиламино (404 мг, 4 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (1 мл) в течение 3 ч при 120°C. После обработки в стандартных условиях получают 67 мг (22%) 5-(5-циано-2-метоксифенил)-3-(5-цианопирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 9,10 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,11 (s, 3H).

3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол

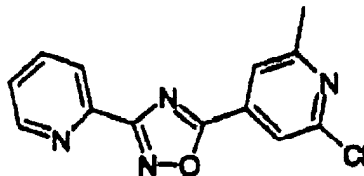
B178

3-Бромбензоилхлорид (1,77 мг, 1 ммоль) при комнатной температуре добавляют к раствору 5-фторпирид-2-ил-амидоксима (155 мг, 1 ммоль) и триэтиламина (404 мг, 4 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (1 мл) в течение 40 мин при 120~130°C.

После обработки в стандартных условиях получают 225 мг (70,3%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-бромфенил)-1,2,4-оксадиазола.

5- (3-Хлор-5-метилпирид-4-ил)-3-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазол

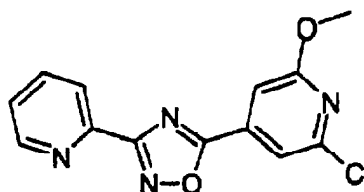
B179



Раствор 2-хлор-2-метилизоникотиновой кислоты (1,71 г, 10 ммоль) в дихлорметане (15 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (15 мл, 30 ммоль) в дихлорметане и 3 каплями N,N-диметилформамида. Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 2-пиридиламидоксимом (1,37 г, 10 ммоль) и триэтиламино (3,03 г, 30 ммоль) в дихлорметане (15 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (10 мл) в течение 1 ч при 120°C. После обработки в стандартных условиях получают 1,63 мг (60%) 5-(3-хлор-5-метилпирид-4-ил)-3-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазола.

5-(3-Хлор-5-метоксипирид-4-ил)-3-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазол

B180

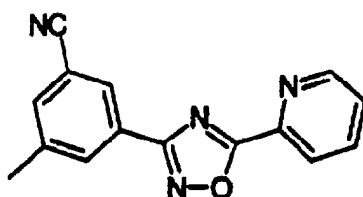


Раствор 2-хлор-6-метоксиизоникотиновой кислоты (1,87 г, 10 ммоль) в дихлорметане (15 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (15 мл, 30 ммоль) в дихлорметане и 3 каплями N,N-диметилформамида. Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель и

избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 2-пиридиламидоксимом (1,37 г, 10 ммоль) и триэтиламином (3,03 г, 30 ммоль) в дихлорметане (15 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (10 мл) в течение 1 ч при 120°C. После обработки в стандартных условиях получают 1,63 мг (60%) 5-(3-хлор-5-метоксипирид-4-ил)-3-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазола.

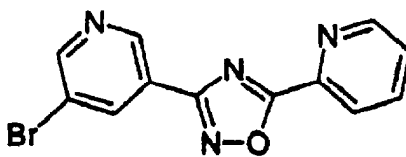
3-(3-Циано-5-метилфенил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазол

B181



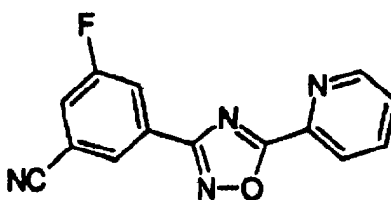
Раствор пиколиновой кислоты (123 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (2 мл, 4 ммоль) в дихлорметане. Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 3-циано-5-метилфениламидоксимом (80 мг, 0,457 ммоль) и триэтиламином (303 мг, 3 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (2 мл) в течение 1 ч при 120°C. После обработки в стандартных условиях получают 5,8 мг (4,8%) 3-(3-циано-5-метилфенил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,89 (d, 1H), 8,30 (s, m, 3H), 7,96 (dt, 1H), 7,60 (s, dd, 2H), 2,50 (s, 3H).

3-(5-Бромпирид-3-ил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазол

B182

Раствор пиколиновой кислоты (123 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (2 мл, 4 ммоль) в дихлорметане. Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 5-бромпирид-3-ил-амидоксимом (216 мг, 1 ммоль) и триэтиламино (303 мг, 3 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (2 мл) в течение 1 ч при 120°C. После обработки в стандартных условиях получают 103 мг (34%) 3-(5-бромпирид-3-ил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 9,36 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,98 (dt, 1H), 7,58 (dd, 1H).

3-(3-Циано-5-фторфенил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазол

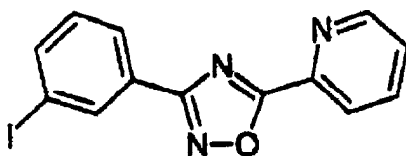
B183

Раствор пиколиновой кислоты (184,6 мг, 1,5 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (3 мл, 6 ммоль) в дихлорметане. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 3-циано-5-фторфениламидоксимом (100 мг, 0,558 ммоль) и

триэтиламиноом (558 мг, 5,58 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (1 мл) в течение 1 ч при 120°C. После обработки в стандартных условиях получают 43 мг (28,9%) 3-(5-циано-3-фторфенил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,89 (d, 1H), 8,34 (s, d, 3H), 8,10 (d, 1H), 7,59 (m, 2H).

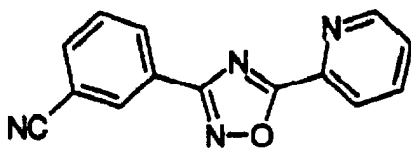
3-(3-Иодфенил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазол

B184



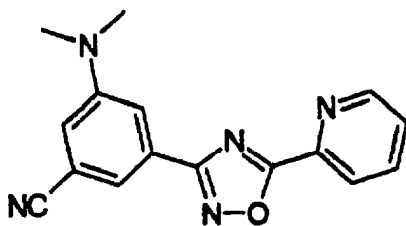
Раствор пиколиновой кислоты (300 мг, 2,4 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (2 мл, 4 ммоль) в дихлорметане. Смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 3-иодфениламидоксимом (263 мг, 1 ммоль) и триэтиламиноом (303 мг, 3 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (2 мл) в течение 1 ч при 120~130°C. После обработки в стандартных условиях получают 64,5 мг (18,5%) 3-(3-иодфенил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,88 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,96 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,25 (m, 1H).

3-(3-Цианофенил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазол

B186

Раствор пиколиновой кислоты (300 мг, 2,4 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (2 мл, 4 ммоль) в дихлорметане. Смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 3-цианофениламидоксимом (161 мг, 1 ммоль) и триэтиламиноом (303 мг, 3 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Затем смесь нагревают в диметилформаиде (2 мл) в течение 1 ч при 120 ~ 130°C. После обработки в стандартных условиях получают 21,1 мг (8,5%) 3-(3-цианофенил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,89 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,97 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,58 (m, 1H).

3-(3-Циано-5-диметиламинофенил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазол

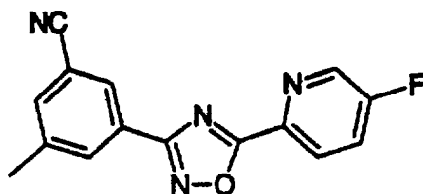
B187

Раствор пиколиновой кислоты (300 мг, 2,4 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (2 мл, 4 ммоль) в дихлорметане. Смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной

температуре. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 3-циано-5-диметиламинофениламидоксимом (100 мг, 0,5 ммоль) и триэтиламиноом (303 мг, 3 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Затем смесь нагревают в диметилформаиде (2 мл) в течение 1 ч при 120 ~ 130°C. После обработки в стандартных условиях получают 11,8 мг (8,1%) 3-(3-циано-5-диметиламинофенил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,88 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,97 (t, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,08 (s, 6H).

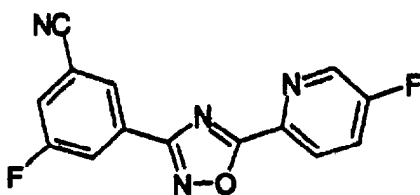
3-(3-Циано-5-метилфенил)-5-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазол

B188



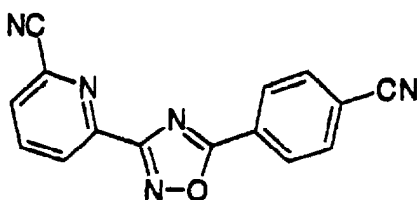
Раствор гидрохлорида 5-фторпиколиновой кислоты (177 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (2 мл, 4 ммоль) в дихлорметане. Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 3-циано-5-метилфениламидоксимом (90 мг, 0,5 ммоль) и триэтиламиноом (303 мг, 3 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Затем смесь нагревают в диметилформаиде (2 мл) в течение 1 ч при 120°C. После обработки в стандартных условиях получают 37,4 мг (26,7%) 3-(3-циано-5-метилфенил)-5-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,73 (d, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 2,50 (s, 3H).

3-(3-Циано-5-фторфенил)-5-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазол

B189

Раствор гидрохлорида 5-фторпириколиновой кислоты (177 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (2 мл, 4 ммоль) в дихлорметане. Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 3-циано-5-фторфениламидоксимом (120 мг, 0,67 ммоль) и триэтиламиноом (303 мг, 3 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (2 мл) в течение 1 ч при 120°C. После обработки в стандартных условиях получают 33 мг (17,3%) 3-(3-циано-5-фторфенил)-5-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,73 (d, 1H), 8,36 (m, 2H), 8,18 (dd, 1H), 7,69 (dt, 1H), 7,53 (d, 1H).

5-(4-Цианофенил)-3-(6-цианопирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазол

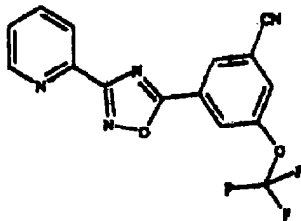
B190

4-Цианобензоилхлорид (91 мг, 0,55 ммоль) добавляют при комнатной температуре к раствору 6-цианопирид-2-ил-амидоксима (81 мг, 0,5 ммоль) и триэтиламина (202 мг, 2 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (1 мл) в течение 2 ч при 120 ~ 130°C. После обработки в стандартных условиях получают 63,4 мг (46,4%) 5-(4-

цианофенил)-3-(6-цианопирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,24 (m, 3H), 8,06 (t, 1H), 7,92 (d, 3H).

5 5-(3-Циано-5-трифторметоксифенил)-3-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазол

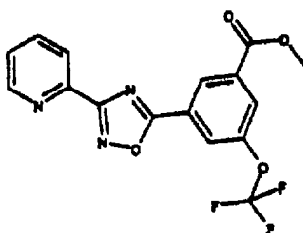
B191



Смесь 3-циано-5-трифторметоксибензойной кислоты и 3-
 20 [имино(метокси)метил]-5-трифторметоксибензойной кислоты (3:1, 50 мг, 0,2165 ммоль) в дихлорметане (1 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (0,433 мл, 0,866 ммоль) в дихлорметане. Смесь
 25 перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 2-
 30 пиридиламидоксимом (29,7 мг, 0,216 ммоль) и триэтиламином (87 мг, 0,866 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (0,5 мл) в течение 3 ч при 120°C. После обработки в стандартных условиях и
 35 очистки препаративной ВЭЖХ (колонка C18, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 60:40) получают 3,2 мг (4,5%) 5-(3-циано-5-трифторметоксифенил)-3-(2-пиридил)-1,2,4-
 40 оксадиазола. [^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн): 8,86 (w, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,73 (m, 1H)].

5-(3-Метоксикарбонил-5-трифторметоксифенил)-3-(2-пиридил)-1,2,4-
оксадиазол

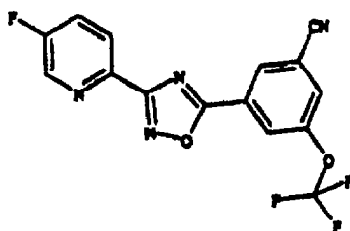
B192



Смесь 3-циано-5-трифторметоксибензойной кислоты и 3-
[имино(метокси)метил]-5-трифторметоксибензойной кислоты (3:1, 50 мг,
0,2165 ммоль) в дихлорметане (1 мл) обрабатывают 2 М раствором
оксалилхлорида (0,433 мл, 0,866 ммоль) в дихлорметане. Смесь
перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Растворитель и
избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 2-
пиридиламидоксимом (29,7 мг, 0,216 ммоль) и триэтиламиноом (87 мг, 0,866
ммоль) в дихлорметане (1 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде
(0,5 мл) в течение 3 ч при 120°C. После обработки в стандартных условиях и
очистки препаративной ВЭЖХ (колонка C18, CH₃CN/H₂O, 60:40) получают 1,2
мг (1,5%) 5-(3-метоксикарбонил-5-трифторметоксифенил)-3-(2-пиридил)-
1,2,4-оксадиазола. [¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (ч/млн): 8,86 (d, w, 2H), 8,36 (s, 1H),
8,25 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,51 (m, 1H), 4,01 (s, 3H)].

5-(3-Циано-5-трифторметоксифенил)-3-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-
оксадиазол

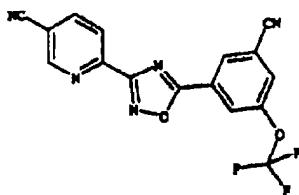
B193



Смесь 3-циано-5-трифторметоксибензойной кислоты и 3-[имино(метокси)метил]-5-трифторметоксибензойной кислоты (3:1, 50 мг, 0,2165 ммоль) в дихлорметане (1 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (0,433 мл, 0,866 ммоль) в дихлорметане. Смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 5-фторпирид-2-ил-амидоксимом (33,6 мг, 0,216 ммоль) и триэтиламиноом (87 мг, 0,866 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (0,5 мл) при 120°C в течение 3 ч, обрабатывают в стандартных условиях и очищают препаративной ВЭЖХ (колонка C18, CH₃CN/H₂O, 60:40), при этом получают 14,9 мг (19,6%) 5-(3-циано-5-трифторметоксифенил)-3-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (ч/млн.): 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (m, 1H).

3-(5-Цианопирид-2-ил)-5-(3-циано-5-трифторметоксифенил)-1,2,4-
оксадиазол

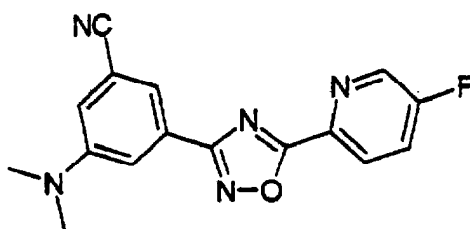
B194



Смесь 3-циано-5-трифторметоксибензойной кислоты и 3-
[имино(метокси)метил]-5-трифторметоксибензойной кислоты (3:1, 50 мг,
0,2165 ммоль) в дихлорметане (1 мл) обрабатывают 2 М раствором
оксалилхлорида (0,433 мл, 0,866 ммоль, дихлорметан). Смесь перемешивают
при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель и избыток реагента
удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 5-цианопирид-2-ил-амидоксимом
(33,6 мг, 0,216 ммоль) и триэтиламиноом (87 мг, 0,866 ммоль) в дихлорметане
(1 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (0,5 мл) при 120°C в
течение 3 ч. Обрабатывают в стандартных условиях и очищают препаративной
ВЭЖХ (колонка C18, CH₃CN/H₂O, 60:40), при этом получают 18 мг (22,2%) 5-
(3-циано-5-трифторметоксифенил)-3-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазола.
¹H ЯМР (CDCl₃), δ (ч/млн.): 9,12 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (s, d, 2H), 8,20 (d,
1H), 7,79 (s, 1H).

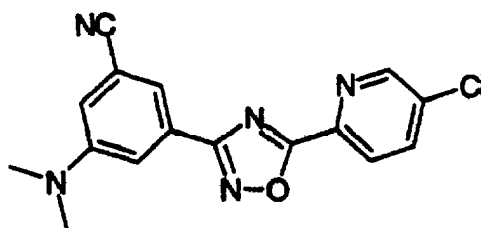
3-(3-Циано-5-диметиламинофенил)-5-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазол

B195



Раствор 5-фторпиколиновой кислоты (177,5 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (2 мл, 4 ммоль, дихлорметан). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 3-циано-5-диметиламинофениламидоксимом (102 мг, 0,5 ммоль) и триэтиламиноом (404 мг, 4 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (1 мл) при 130°C в течение 1 ч, обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 24 мг (15,5%) 3-(3-циано-5-диметиламинофенил)-5-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (ч/млн.): 8,72 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (dt, 2H), 7,02 (d, 1H), 3,10 (s, 6H).

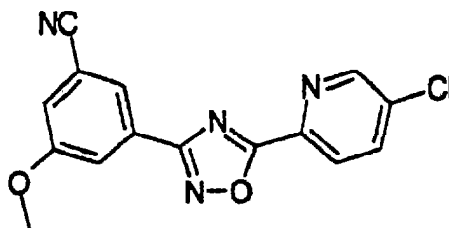
5-(5-Хлорпирид-2-ил)-3-(3-циано-5-диметиламинофенил)-1,2,4-оксадиазол

B196

Раствор гидрохлорида 5-хлорпиколиновой кислоты (72 мг, 0,4 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (0,8 мл, 1,6 ммоль, дихлорметан). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 3-циано-5-диметиламинофениламидоксимом (40,8 мг, 0,2 ммоль) и триэтиламиноом (162 мг, 1,6 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (1 мл) при 130°C в течение 4 ч, обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 3,8 мг (5,8%) 5-(5-

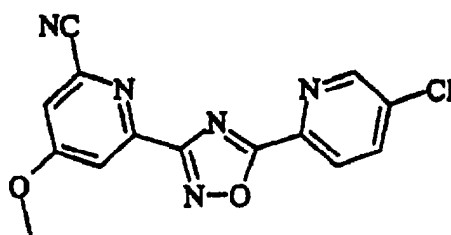
хлорпирид-2-ил)-3-(3-циано-5-диметиламинофенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн.): 8,82 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,06 (s, 6H).

5-(5-Хлорпирид-2-ил)-3-(3-циано-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B197

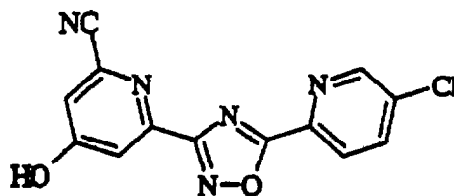
Раствор гидрохлорида 5-хлорпиколиновой кислоты (72 мг, 0,4 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (0,8 мл, 1,6 ммоль, дихлорметан). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 3-циано-5-метоксифениламидоксимом (76 мг, 0,4 ммоль) и триэтиламиноом (162 мг, 1,6 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (1 мл) при 130°C в течение 4 ч, обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 45,8 мг (36,6%) 5-(5-хлорпирид-2-ил)-3-(3-циано-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн.): 8,85 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 3,92 (s, 3H).

5-(5-Хлорпирид-2-ил)-3-(6-циано-4-метоксипирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазол

B198

Раствор гидрохлорида 5-хлорпикотиновой кислоты (72 мг, 0,4 ммоль) в
 дихлорметане (2 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (0,8 мл,
 1,6 ммоль, дихлорметан). Смесь перемешивают при комнатной температуре
 в течение ночи. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток
 обрабатывают 6-циано-4-метоксипирид-2-ил-амидоксимом (38,4 мг, 0,2
 ммоль) и триэтиламиноом (162 мг, 1,6 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Затем
 смесь нагревают в диметилформамиде (1 мл) при 130°C в течение 4 ч,
 обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 1,9 мг (3%) 5-(5-
 хлорпирид-2-ил)-3-(6-циано-4-метоксипирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР
 (CDCl_3), δ (ч/млн.): 8,85 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 4,03 (s,
 3H).

5-(5-Хлорпирид-2-ил)-3-(6-циано-4-гидроксипирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазол

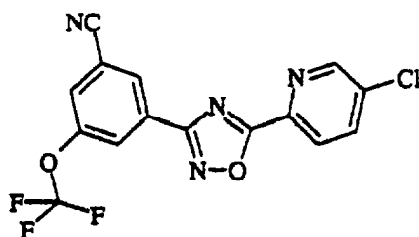
B199

Раствор гидрохлорида 5-хлорпикотиновой кислоты (72 мг, 0,4 ммоль) в
 дихлорметане (2 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (0,8 мл,
 1,6 ммоль, дихлорметан). Смесь перемешивают при комнатной температуре

в течение ночи. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 6-циано-4-метоксипирид-2-ил-амидоксимом (38,4 мг, 0,2 ммоль) и триэтиламино (162 мг, 1,6 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (1 мл) при 130°C в течение 4 ч, обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 2,2 мг (3,67%) 5-(5-хлорпирид-2-ил)-3-(6-циано-4-гидроксипирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазола.¹H ЯМР (CDCl₃), δ (ч/млн.): 8,87 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,57 (d, 1H).

5-(5-Хлорпирид-2-ил)-3-(3-циано-5-трифторметоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B200

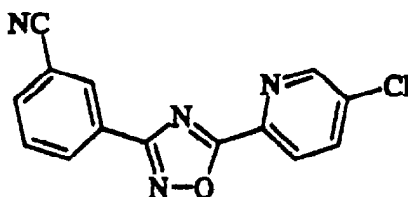


Раствор гидрохлорида 5-хлорпириколинной кислоты (72 мг, 0,4 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (0,8 мл, 1,6 ммоль, дихлорметан). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 3-циано-5-трифторметоксифениламидоксимом (68,6 мг, 0,28 ммоль) и триэтиламино (162 мг, 1,6 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (1 мл) при 130°C в течение 4 ч. Обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 17,4 мг (16,9%) 5-(5-хлорпирид-2-ил)-3-(3-циано-5-трифторметоксифенил)-1,2,4-оксадиазола.¹H ЯМР (CDCl₃), δ (ч/млн.): 8,84 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,96 (dd,

1H), 7,68 (d, 1H).

5-(5-Хлорпирид-2-ил)-3-(3-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол

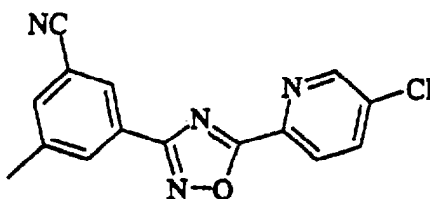
B201



Раствор гидрохлорида 5-хлорпикотиновой кислоты (72 мг, 0,4 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (0,8 мл, 1,6 ммоль, дихлорметан). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 3-цианофениламидоксимом (64,4 мг, 0,4 ммоль) и триэтиламино (162 мг, 1,6 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (1 мл) при 130°C в течение 4 ч, обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 24,5 мг (21,7%) 5-(5-хлорпирид-2-ил)-3-(3-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (ч/млн.): 8,84 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,66 (t, 1H).

5-(5-Хлорпирид-2-ил)-3-(3-циано-5-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол

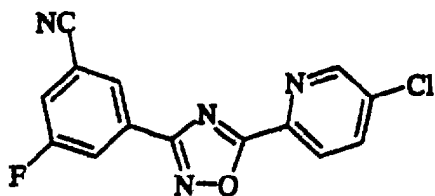
B202



Раствор гидрохлорида 5-хлорпикотиновой кислоты (72 мг, 0,4 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (0,8 мл, 1,6 ммоль, дихлорметан). Смесь перемешивают при комнатной температуре

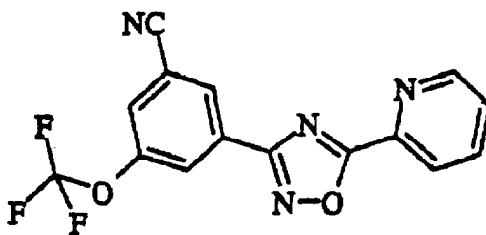
в течение ночи. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 3-циано-5-метилфениламидоксимом (24 мг, 0,137 ммоль) и триэтиламиноом (162 мг, 1,6 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Затем смесь нагревают в диметилформаиде (1 мл) при 130°C в течение 4 ч, обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 21,2 мг (52%) 5-(5-хлорпирид-2-ил)-3-(3-циано-5-метилфенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн.): 8,84 (d, 1H), 8,28 (m, 3H), 7,9 (dd, 1H), 7,62 (s, 1H), 2,48 (s, 3H).

5-(5-Хлорпирид-2-ил)-3-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол

B203

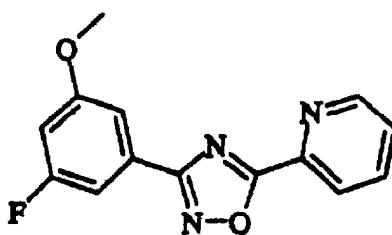
Раствор гидрохлорида 5-хлорпикколиновой кислоты (72 мг, 0,4 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (0,8 мл, 1,6 ммоль, дихлорметан). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 3-циано-5-фторфениламидоксимом (71,6 мг, 0,4 ммоль) и триэтиламиноом (162 мг, 1,6 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Затем смесь нагревают в диметилформаиде (1 мл) при 130°C в течение 4 ч, обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 70,4 мг (58,5%) 5-(5-хлорпирид-2-ил)-3-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн.): 8,82 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H).

3-(3-Циано-5-трифторметоксифенил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазол

B204

Смесь пиколиновой кислоты (123 мг, 1 ммоль) и триэтиламина (404 мг, 4 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) обрабатывают изобутилхлорформиатом (0,118 мл, 1,1 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 1,5 ч и обрабатывают 3-циано-5-трифторметоксифениламидоксимом (50 мг, 0,204 ммоль). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (1 мл) при 130°C в течение 4 ч, обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 7,1 мг (10,5%) 3-(3-циано-5-трифторметоксифенил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн.): 8,90 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 (m, 2H), 8,00 (dt, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H).

3-(3-Фтор-5-метоксифенил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазол

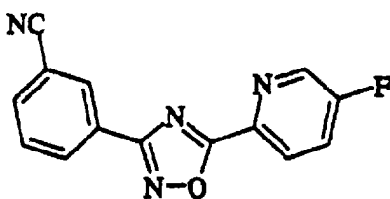
B205

Смесь пиколиновой кислоты (123 мг, 1 ммоль) и триэтиламина (404 мг, 4 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) обрабатывают изобутилхлорформиатом (0,118 мл, 1,1 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 1,5 ч и обрабатывают 3-фтор-5-метоксифениламидоксимом (73,8 мг,

0,4 ммоль). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (1 мл) при 130°C в течение 4 ч, обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 40,1 мг (37%) 3-(3-фтор-5-метоксифенил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (ч/млн.): 8,90 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,95 (dt, 1H), 7,56 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H).

3-(3-Цианофенил)-5-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазол

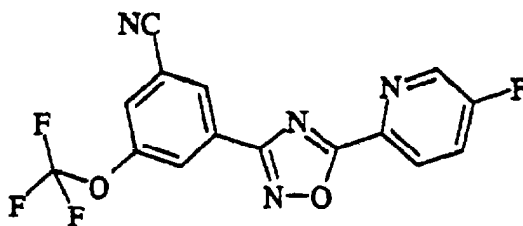
B206



Раствор гидрохлорида 5-фторпиколиновой кислоты (45,8 мг, 0,3 ммоль) в дихлорметане (1 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (0,6 мл, 1,2 ммоль, дихлорметан). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 3-цианофениламидоксимом (24,2 мг, 0,15 ммоль) и триэтиламиноом (121 мг, 1,2 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (1 мл) при 130°C в течение 6 ч, обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 10,6 мг (26,5%) 3-(3-цианофенил)-5-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (ч/млн.): 8,72 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,37 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,68 (m, 2H).

3-(3-Циано-5-трифторметоксифенил)-5-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-
оксадиазол

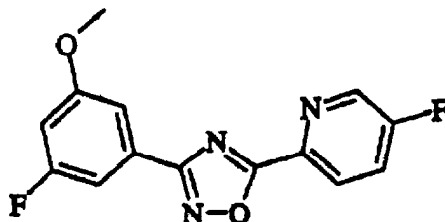
B207



Раствор гидрохлорида 5-фторпикколиновой кислоты (45,8 мг, 0,3 ммоль) в дихлорметане (1 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (0,6 мл, 1,2 ммоль, дихлорметан). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 3-циано-5-трифторметоксифениламиноксимом (36,5 мг, 0,15 ммоль) и триэтиламин (121 мг, 1,2 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (1 мл) при 130°C в течение 6 ч, обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 7,2 мг (14,4%) 3-(3-циано-5-трифторметоксифенил)-5-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн.): 8,74 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,70 (m, 2H).

3-(3-Фтор-5-метоксифенил)-5-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазол

B208

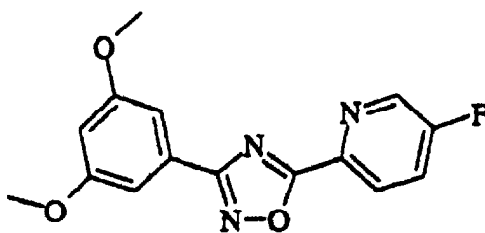


Раствор гидрохлорида 5-фторпикколиновой кислоты (45,8 мг, 0,3 ммоль)

в дихлорметане (1 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (0,6 мл, 1,2 ммоль, дихлорметан). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 3-фтор-5-метоксифениламидоксимом (27,7 мг, 0,15 ммоль) и триэтиламино (121 мг, 1,2 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (1 мл) при 130°C в течение 6 ч, обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 9,0 мг (20%) 3-(3-фтор-5-метоксифенил)-5-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн.): 8,73 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H).

3-(3,5-Диметоксифенил)-5-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазол

B209

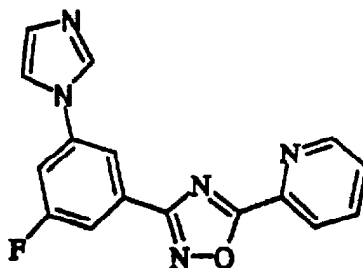


Раствор гидрохлорида 5-фторпиколиновой кислоты (45,8 мг, 0,3 ммоль) в дихлорметане (1 мл) обрабатывают 2 М раствором оксалилхлорида (0,6 мл, 1,2 ммоль, дихлорметан). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 3,5-диметоксифениламидоксимом (29,4 мг, 0,15 ммоль) и триэтиламино (121 мг, 1,2 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (1 мл) при 130°C в течение 6 ч, обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 12 мг (26,6%) 3-(3,5-диметоксифенил)-5-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР

(CDCl₃), δ (ч/млн.): 8,71 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 7,64 (dt, 1H), 7,37 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 3,87 (s, 6H).

3-[3-Фтор-5-(1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазол

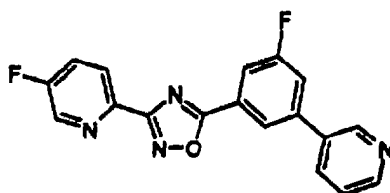
B210



Смесь пиколиновой кислоты (62 мг, 0,5 ммоль) и триэтиламина (202 мг, 2 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) обрабатывают изобутилхлорформиатом (0,059 мл, 0,55 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 2 ч и обрабатывают 3-фтор-5-(1H-имидазол-1-ил)]фениламидоксимом (100 мг, 0,45 ммоль). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (1 мл) при 130°C в течение ночи, обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 24,4 мг (17,6%) 3-[3-фтор-5-(1H-имидазол-1-ил)]фенил]-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (ч/млн.): 8,90 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,58 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (m, 2H).

3-(5-Фтор-2-пиридил)-5-(3-фтор-5-(3-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

B211

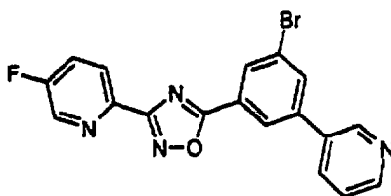


Раствор гидрохлорида 3-фтор-5-(3-пиридил)бензойной кислоты (1,00 г, 3,93 ммоль) в дихлорметане (10 мл) обрабатывают оксалилхлоридом (5,9 мл,

11,8 ммоль, 2 М раствор в дихлорметане) и тремя каплями N,N-диметилформамида. Смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 5-фтор-2-пиридиламидоксимом (0,61 г, 3,93 ммоль) и триэтиламино (1,64 мл, 11,8 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (10 мл) при 120°C в течение ночи, обрабатывают в стандартных условиях, затем растирают с диэтиловым эфиром, при этом получают 3-(5-фтор-2-пиридил)-5-(3-фтор-5-(3-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (452 мг) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

3-(5-Фтор-2-пиридил)-5-(3-бром-5-(3-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

B212

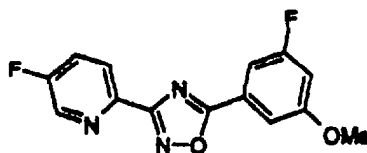


Раствор гидрохлорида 3-бром-5-(3-пиридил)бензойной кислоты (1,50 г, 4,78 ммоль) в дихлорметане (10 мл) обрабатывают оксалилхлоридом (7,2 мл, 14,3 ммоль, 2 М раствор в дихлорметане) и тремя каплями N,N-диметилформамида. Смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 5-фтор-2-пиридиламидоксимом (0,74 г, 4,78 ммоль) и триэтиламино (2,0 мл, 14,3 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (10 мл) при 120°C в течение ночи, обрабатывают в стандартных условиях, затем растирают с диэтиловым эфиром, при этом получают 3-(5-фтор-2-пиридил)-5-(3-бром-5-(3-

пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (457 мг) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн.): 8,91 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,42 (d, 2H), 8,27 (dd, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,61 (dt, 1H), 7,44 (dd, 1H).

3-(5-Фтор-2-пиридил)-5-(3-фтор-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

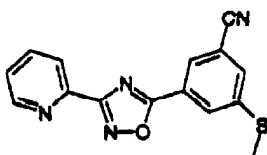
B213



Раствор 3-фтор-5-метоксибензойной кислоты (0,20 г, 1,18 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл) обрабатывают оксалилхлоридом (1,76 мл, 3,53 ммоль, 2 М раствор в дихлорметане) и тремя каплями N,N-диметилформамида. Смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме, остаток обрабатывают 5-фтор-2-пиридиламидоксимом (182 мг, 1,18 ммоль) и триэтиламином (0,49 мл, 3,53 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (2,5 мл) при 120°C в течение ночи, обрабатывают в стандартных условиях, затем очищают на силикагеле с использованием 20% этилацетата в гексане, при этом получают указанное в заголовке соединение (43,1 мг, 13%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн.): 8,69 (d, 1H), 8,26 (dd, 2H), 7,60 (m, 3H), 6,87 (m, 1H).

3-(Пирид-2-ил)-5-(3-циано-5-тиометилфенил)-1,2,4-оксадиазол

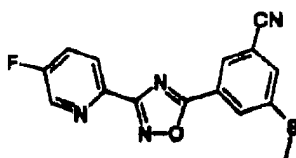
B214



Согласно общей методике получения хлорангидридов кислот, 3-циано-5-тиометилбензоилхлорид получают из 3-циано-5-тиометилбензойной кислоты (330 мг, 1,71 ммоль). Суспензию пирид-2-ил-амидоксима (123 мг, 0,9 ммоль) в дихлорметане (4 мл) обрабатывают 3-циано-5-тиометилбензоилхлоридом (190 мг, 0,9 ммоль) и смесь перемешивают в течение 30 мин. Растворитель удаляют в вакууме и промежуточное производное растворяют в N,N-диметилформамиде (8 мл). Затем реакционную смесь нагревают в атмосфере аргона при 120°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждают и растворитель удаляют в вакууме. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0% до 10% этилацетата в дихлорметане, при этом получают 159 мг (60%) 3-(пирид-2-ил)-5-(3-циано-5-тиометилфенил)-1,2,4-оксадиазола в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн.): 8,82 (t, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,24 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 2,61 (s, 3H).

3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-тиометилфенил)-1,2,4-оксадиазол

B215

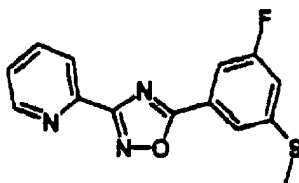


Согласно общей методике получения хлорангидридов кислот, 3-циано-5-тиометилбензоилхлорид получают из 3-циано-5-тиометилбензойной кислоты (330 мг, 1,71 ммоль). Суспензию 5-фторпирид-2-ил-амидоксима (161 мг, 1,04 ммоль) в дихлорметане (4 мл) обрабатывают 3-циано-5-тиометилбензоилхлоридом (220 мг, 1,04 ммоль) и смесь перемешивают в течение 30 мин. Растворитель удаляют в вакууме и промежуточное

производное растворяют в N,N-диметилформамиде (8 мл). Затем
реакционную смесь нагревают в атмосфере аргона при 120°C в течение 20
5 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и растворитель удаляют в вакууме.
Продукт очищают хроматографией на силикагеле с использованием градиента
10 от 5% до 50% этилацетата в гексане, при этом получают продукт, который
является недостаточно чистым. Полученный продукт перекристаллизовывают
из гексана и метанола, при этом получают 78 мг (24%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-
15 5-(3-циано-5-тиометилфенил)-1,2,4-оксадиазола в виде твердого вещества
белого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн.): 8,70 (s, 1H), 8,27 (t, 3H), 7,62 (m,
20 2H), 2,61 (s, 3H).

3-(Пирид-2-ил)-5-(3-фтор-5-тиометилфенил)-1,2,4-оксадиазол

B216

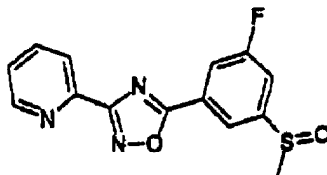


Согласно общей методике получения хлорангидридов кислот, 5-фтор-3-
тиометилбензоилхлорид получают из 5-фтор-3-тиометил-бензойной кислоты
35 (470 мг, 2,52 ммоль). Суспензию пирид-2-ил-амидоксима (346 мг, 2,52 ммоль)
в дихлорметане (3 мл) обрабатывают 5-фтор-3-тиометилбензоилхлоридом и
40 смесь перемешивают в течение 3 ч. Растворитель удаляют в вакууме и
промежуточное производное растворяют в N,N-диметилформамиде (10 мл).
45 Затем реакционную смесь нагревают в атмосфере аргона при 120°C в
течение 4 ч, и реакционную смесь охлаждают, а растворитель удаляют в
вакууме. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с использованием
50 градиента от 0% до 4% этилацетата в дихлорметане, при этом получают 567

мг (78%) 3-(пирид-2-ил)-5-(5-фтор-3-тиометилфенил)-1,2,4-оксадиазола в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн.): 8,85 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 2,57 (s, 3H).

3-(Пирид-2-ил)-5-(3-фтор-5-тиометилсульфоксидфенил)-1,2,4-оксадиазол

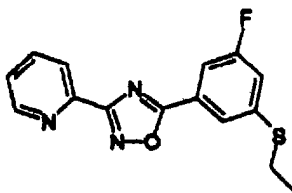
B217



3-(Пирид-2-ил)-5-(3-фтор-5-тиометилфенил)-1,2,4-оксадиазол (50 мг, 0,17 ммоль) растворяют в дихлорметане в атмосфере аргона при -78°C и добавляют раствор мета-хлорпероксибензойной кислоты (30 мг, 0,17 ммоль) в дихлорметане. Через 10 мин реакционную смесь нагревают до 0°C и реакцию останавливают водным раствором бикарбоната натрия. Смесь экстрагируют дихлорметаном, промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия, очищают колоночной хроматографией с использованием 5% метанола в дихлорметане, при этом получают 31 мг (59%) 3-(пирид-2-ил)-5-(3-фтор-5-тиометилсульфоксидфенил)-1,2,4-оксадиазола в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн.): 8,83 (d, 1H), 8,20 (t, 2H), 8,06 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 2,82 (s, 3H).

3-(Пирид-2-ил)-5-(3-фтор-5-тиоэтилфенил)-1,2,4-оксадиазол

B218

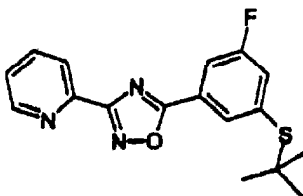


Согласно общей методике получения хлорангидридов кислот, 5-фтор-3-

тиоэтилбензоилхлорид получают из 5-фтор-3-тиоэтилбензойной кислоты (274 мг, 1,37 ммоль). Суспензию пирид-2-ил-амидоксима (188 мг, 1,37 ммоль) в дихлорметане (3 мл) обрабатывают 5-фтор-3-тиоэтилбензоилхлоридом и смесь перемешивают в течение 3 ч. Растворитель удаляют в вакууме и промежуточное производное растворяют в N,N-диметилформамиде (5 мл). Затем реакционную смесь нагревают в атмосфере аргона при 120°C в течение 12 ч, реакционную смесь охлаждают и растворитель удаляют в вакууме. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0% до 4% этилацетата в дихлорметане, при этом получают 245 мг (59%) 3-(пирид-2-ил)-5-(5-фтор-3-тиоэтилфенил)-1,2,4-оксадиазола в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн.): 8,76 (t, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 2,96 (q, 2H), 1,28 (t, 3H).

3-(Пирид-2-ил)-5-(3-фтор-5-тиоэтилфенил)-1,2,4-оксадиазол

B219



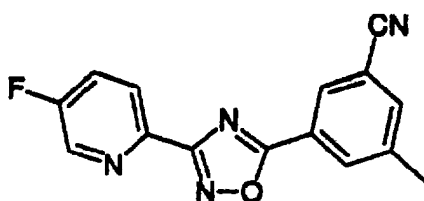
Согласно общей методике получения хлорангидридов кислот, 5-фтор-3-тиоэтилбензоилхлорид получают из 5-фтор-3-тиоэтилбензойной кислоты (274 мг, 1,20 ммоль). Суспензию пирид-2-ил-амидоксима (165 мг, 1,20 ммоль) в дихлорметане (3 мл) обрабатывают 5-фтор-3-тиотрет-бутилбензоилхлоридом и смесь перемешивают в течение 3 ч. Растворитель удаляют в вакууме и промежуточное производное растворяют в N,N-диметилформамиде (6 мл). Затем реакционную смесь нагревают в атмосфере аргона при 120°C в

течение 12 ч, реакционную смесь охлаждают и растворитель удаляют в вакууме. Продукт очищают хроматографией на силикагеле с использованием дихлорметана, при этом получают 31 мг (8%) 3-(пирид-2-ил)-5-(5-фтор-3-тиотрет-бутилфенил)-1,2,4-оксадиазола в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн.): 8,85 (t, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 1,34 (t, 9H).

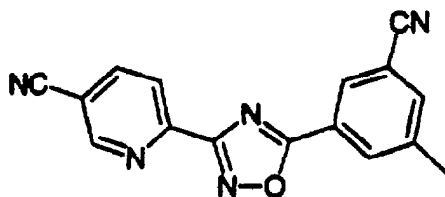
(а) 3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол

B220



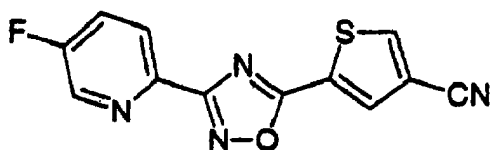
К смеси 3-циано-5-метилбензойной кислоты (80 мг, 0,5 ммоль), оксалилхлорида (1 мл, 2 М раствор в CH_2Cl_2 , 2 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляют несколько капель ДМФ (из пипетки) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в CH_2Cl_2 (5 мл), добавляют 5-фтор-2-пиридиламидоксим (78 мг, 0,5 ммоль) и Et_3N (0,2 мл), перемешивание продолжают в течение еще 1 ч. При удалении растворителя в вакууме получают неочищенный остаток, который растворяют в ДМФ (5 мл). Полученный раствор нагревают при 120°C в течение ночи, растворитель удаляют в вакууме, а остаток растирают с 20% этилацетатом/гексаном, при этом получают продукт в виде твердого вещества белого цвета (21 мг, выход 15%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 8,70 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (dt, 1H), 2,50 (s, 3H).

(б) 3-(5-Цианопирид-2-ил)-5-(3-циано-5-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол

B221

К смеси 3-циано-5-метилбензойной кислоты (81 мг, 0,5 ммоль), оксалилхлорида (1 мл, 2 М раствор в CH_2Cl_2 , 2 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляют несколько капель ДМФ (из пипетки) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в CH_2Cl_2 (5 мл), добавляют 5-циано-2-пиридиламидоксим (78 мг, 0,5 ммоль) и Et_3N (0,2 мл), перемешивание продолжают в течение еще 1 ч. При удалении растворителя в вакууме получают неочищенный остаток, который растворяют в ДМФ (5 мл). Полученный раствор нагревают при 120°C в течение ночи, растворитель удаляют в вакууме, а остаток растирают с 20% этилацетатом/гексаном, при этом получают продукт в виде твердого вещества грязно-белого цвета (10 мг, выход 7%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 9,10 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,75 (s, 1H), 2,60 (s, 3H).

(в) 3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(4-циано-2-тиенил)-1,2,4-оксадиазол

B222

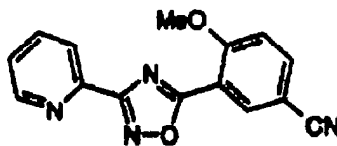
К смеси 4-циано-2-тиофенкарбоновой кислоты (70 мг, 0,46 ммоль), оксалилхлорида (1 мл, 2 М раствор в CH_2Cl_2 , 2 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляют несколько капель ДМФ (из пипетки) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем растворитель удаляют в вакууме.

Остаток растворяют в CH_2Cl_2 (5 мл), добавляют 5-циано-2-пиридиламидоксим (71 мг, 0,46 ммоль) и Et_3N (0,2 мл), перемешивание продолжают в течение еще 1 ч. При удалении растворителя в вакууме получают неочищенный остаток, который растворяют в ДМФ (2 мл). Полученный раствор нагревают при 120°C в течение ночи, растворитель удаляют в вакууме, а остаток растирают с 20% этилацетатом/гексаном, при этом получают продукт в виде твердого вещества грязно-белого цвета (20 мг, выход 16%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 8,68 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,61 (s, 1H).

Пример 6

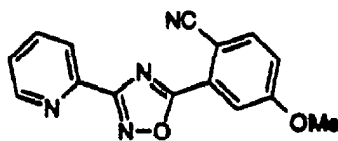
3-(2-Пиридил)-5-(5-циано-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B97



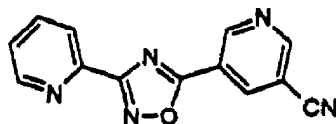
Смесь 3-(2-пиридил)-5-(5-бром-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазола (66,4 мг, 0,2 ммоль), цианида цинка (35,1 мг, 0,3 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 23,1 мг, 0,02 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) нагревают в атмосфере аргона при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь выливают в воду и неочищенный продукт экстрагируют дихлорметаном. Полученный продукт очищают хроматографией на силикагеле с использованием 30% этилацетата в гексане, при этом получают 6,9 мг (12%) 3-(2-пиридил)-5-(5-циано-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазола.

3-(2-Пиридил)-5-(2-циано-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B98

Аналогичным образом смесь 3-(2-пиридил)-5-(2-бром-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазола (33,2 мг, 0,1 ммоль), цианида цинка (17,6 мг, 0,15 ммоль) и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (11,5 мг, 0,01 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) нагревают в атмосфере аргона при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь выливают в воду и неочищенный продукт экстрагируют дихлорметаном. Полученный продукт очищают хроматографией на силикагеле с использованием 50% этилацетата в гексане, при этом получают 1,1 мг (4%) 3-(2-пиридил)-5-(2-циано-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазола.

3-(2-Пиридил)-5-(5-цианопирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазол

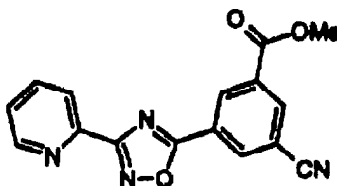
B99

Аналогичным образом смесь 3-(2-пиридил)-5-[3-(5-бромпиридил)]-1,2,4-оксадиазола (90,9 мг, 0,3 ммоль), цианида цинка (24,6 мг, 0,21 ммоль) и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (34,7 мг, 0,03 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) перемешивают в атмосфере аргона при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь выливают в воду и неочищенный продукт экстрагируют дихлорметаном. Полученный продукт очищают хроматографией на силикагеле, при этом получают 16 мг (21%) 3-(2-пиридил)-5-(5-

цианопирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазола.

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(метоксикарбонил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

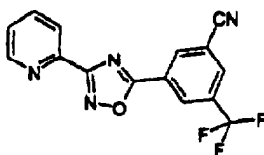
B100



Аналогичным образом раствор 3-(2-пиридил)-5-(3-иод-5-(метоксикарбонил)фенил)-1,2,4-оксадиазола (50 мг, 0,122 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) обрабатывают цианидом цинка (22,5 мг, 0,191 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (14 мг, 0,012 ммоль). Реакционную смесь нагревают в атмосфере аргона при 80°C в течение 2 ч. Затем смесь разбавляют этилацетатом (25 мл) и промывают водой (3x5 мл) и соевым раствором (3x5 мл). Органический раствор сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный продукт очищают хроматографией на силикагеле с использованием 30% этилацетата в гексане, при этом получают 29,2 мг (78%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(метоксикарбонил)-фенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн.): 9,19 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,50 (m, 1H), 4,09 (s, 3H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-трифторметилфенил)-1,2,4-оксадиазол

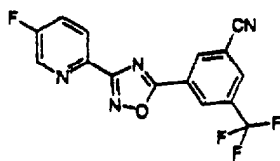
B223



Согласно общей методике получения хлорангидридов кислот, 3-иод-5-трифторметилбензоилхлорид получают из 3-иод-5-трифторметилбензойной

кислоты (711 мг, 4,46 ммоль). К раствору хлорангидрида в дихлорметане (10 мл) добавляют пиридиламидоксим (217,7 мг, 1,588 ммоль). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем концентрируют в вакууме. К остатку добавляют ДМФ (8 мл) и полученный раствор перемешивают при 120°C в течение 16 ч в атмосфере аргона. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры растворитель удаляют в вакууме. После очистки экспресс-хроматографией на силикагеле (10%-20% этилацетат в гексане) получают 439 мг (66%) 3-(2-пиридил)-5-(3-иод-5-трифторметилфенил)-1,2,4-оксадиазола. Полученный промежуточный продукт (100,8 мг, 241,6 ммоль), цианид цинка (34,7 мг, 296 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 30,5 мг, 0,026 ммоль) смешивают и продувают аргоном. Добавляют ДМФ (1 мл) и полученный раствор перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтруют через целит и промывают этилацетатом (50 мл). Неочищенную смесь экстрагируют этилацетатом (100 мл), последовательно промывают водой (3x50 мл) и соевым раствором (50 мл), а затем сушат над сульфатом натрия. После очистки экспресс-хроматографией на силикагеле (50% этилацетат в гексане) получают 53 мг (69%, чистота по данным ГХ/МС 97%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-трифторметилфенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн.): 8,87 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,51 (m, 1H).

3-(5-Фтор-2-пиридил)-5-(3-циано-5-трифторметилфенил)-1,2,4-оксадиазол

B224

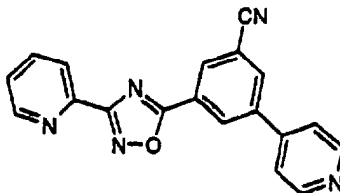
3-Иод-5-трифторметилбензоилхлорид получают аналогичным образом из 3-иод-5-трифторметилбензойной кислоты (118,2 мг, 0,374 ммоль). К раствору хлорангидрида в дихлорметане (2 мл) добавляют 5-фторпиридиламидоксим (124,4 мг, 0,3861 ммоль). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем концентрируют в вакууме. К остатку добавляют ДМФ (8 мл) и полученный раствор перемешивают при 120°C в течение 16 ч в атмосфере аргона. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры растворитель удаляют в вакууме. После очистки экспресс-хроматографией на силикагеле (10%-20% этилацетат в гексане) получают 38,6 мг (24,4%) 3-(5-фтор-2-пиридил)-5-(3-иод-5-трифторметилфенил)-1,2,4-оксадиазола. Полученный промежуточный продукт (38,6 мг, 0,089 ммоль), цианид цинка (16,8 мг, 0,143 ммоль) и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (11,8 мг, 0,01 ммоль) смешивают и продувают аргоном. Добавляют ДМФ (2 мл) и полученный раствор перемешивают при 80°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтруют через целит и промывают этилацетатом (50 мл). Неочищенную смесь экстрагируют этилацетатом (300 мл), последовательно промывают водой (6x50 мл) и соевым раствором (50 мл), а затем сушат над сульфатом натрия. После растирания полученного твердого вещества с эфиром получают 7,5 мг (26%) 3-(5-фтор-2-пиридил)-5-(3-циано-5-трифторметилфенил)-1,2,4-оксадиазола.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн.): 8,78 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,63 (m, 1H).

Пример 7

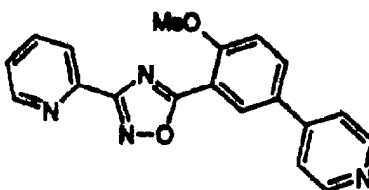
3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(4-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

B101



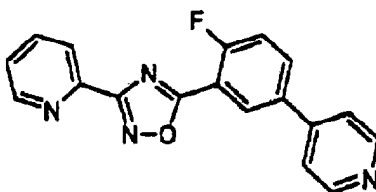
Смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-бром-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола (70 мг, 0,21 ммоль), 4-пиридилбороновой кислоты (53 мг, 0,43 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 25 мг, 0,021 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (3 мл) и 2 М раствора карбоната натрия (3 мл) нагревают в закрытом сосуде при 100°C в течение 1 ч при интенсивном перемешивании. Затем реакционную смесь охлаждают и разбавляют хлороформом. Органический раствор промывают водой и насыщенным соевым раствором, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 50% этилацетата в гексане до 100% этилацетата, растирают с 5%-ным этилацетатом в диэтиловом эфире, при этом получают 6 мг (9%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(4-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 8,88 (d, 1H), 8,78 (m, 3H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,52 (m, 1H).

3-(2-Пиридил)-5-[2-метокси-5-(4-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазол

B102

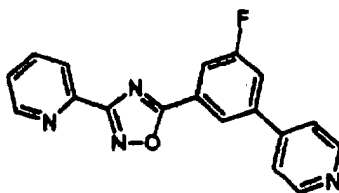
Аналогичным образом смесь 3-(2-пиридил)-5-(5-бром-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазола (66,4 мг, 0,2 ммоль), 4-пиридилбороновой кислоты (48,8 мг, 0,4 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 мг, 0,02 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (2 мл) и 2 М раствора карбоната натрия (2 мл) нагревают при 105°C в течение ночи. Смесь обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 6,6 мг (10%) 3-(2-пиридил)-5-[2-метокси-5-(4-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазола.

3-(2-Пиридил)-5-[2-фтор-5-(4-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазол

B103

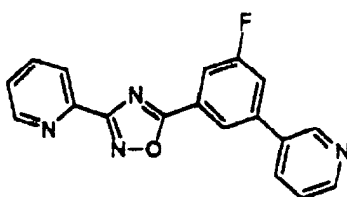
Аналогичным образом смесь 3-(2-пиридил)-5-(5-бром-2-фторфенил)-1,2,4-оксадиазола (100 мг, 0,312 ммоль), 4-пиридилбороновой кислоты (76,7 мг, 0,6265 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (36,1 мг, 0,03123 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (4 мл) и 2 М раствора карбоната натрия (4 мл) нагревают при 105°C в течение ночи. Смесь обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 4,1 мг (4%) 3-(2-пиридил)-5-[2-фтор-5-(4-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазола.

3-(2-Пиридил)-5-(3-фтор-5-(4-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

B104

Аналогичным образом смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-бром-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазола (30 мг, 0,093 ммоль), пиридин-4-бороновой кислоты (17,1 мг, 0,093 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10,4 мг, 0,0093 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (1 мл) и 2 М раствора карбоната натрия (1 мл) нагревают в закрытом сосуде при 100°C в течение 1 ч. Смесь обрабатывают в стандартных условиях, очищают хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 50% этилацетата в гексане до 100% этилацетата, при этом получают 2 мг (7%) 3-(2-пиридил)-5-(3-фтор-5-(4-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн.): 8,88 (d, 1H), 8,79 (d, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,06 (md, 1H), 7,90 (td, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,50 (ddd, 1H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-фтор-5-(3-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

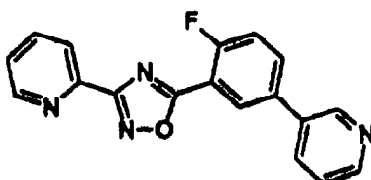
B105

Смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-бром-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазола (100 мг, 0,312 ммоль), циклического эфира пиридин-3-бороновой кислоты и 1,3-пропандиола (102 мг, 0,624 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 35,8 мг, 0,031 ммоль) в растворе диметилового эфира

этиленгликоля (3 мл) и 2 М раствора карбоната натрия (3 мл) нагревают в закрытом сосуде при 100°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и разбавляют хлороформом, промывают водой и насыщенным соевым раствором, фильтруют и концентрируют. Очищают хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 50% этилацетата в гексане до 100% этилацетата, при этом получают 19 мг (19%) 3-(2-пиридил)-5-(3-фтор-5-(3-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн.): 8,92 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,90 (td, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (m, 2H).

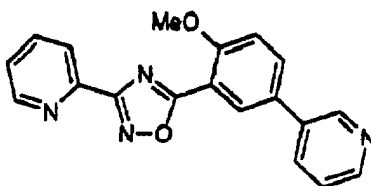
3-(2-Пиридил)-5-[2-фтор-5-(3-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазол

B106



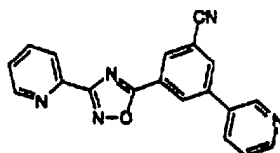
Аналогичным образом смесь 3-(2-пиридил)-5-(5-бром-2-фторфенил)-1,2,4-оксадиазола (100 мг, 0,312 ммоль), циклического эфира пиридин-3-бороновой кислоты и 1,3-пропандиола (101,8 мг, 0,625 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (36,1 мг, 0,0312 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (4 мл) и 2 М раствора карбоната натрия (4 мл) нагревают при 105°C в течение ночи. Смесь обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 8,7 мг (9%) 3-(2-пиридил)-5-[2-фтор-5-(3-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазола.

3-(2-Пиридил)-5-[2-метокси-5-(3-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазол

B107

Аналогичным образом смесь 3-(2-пиридил)-5-(5-бром-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазола (66,4 мг, 0,2 ммоль), циклического эфира пиридин-3-бороновой кислоты и 1,3-пропандиола (65 мг, 0,4 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 мг, 0,02 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (2 мл) и 2 М раствора карбоната натрия (2 мл) нагревают при 105°C в течение ночи. Смесь обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 21 мг (32%) 3-(2-пиридил)-5-[2-метокси-5-(3-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазола.

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(3-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

B108

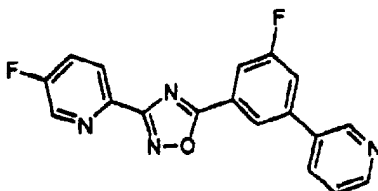
Аналогичным образом смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-бром-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола (71 мг, 0,22 ммоль), циклического эфира пиридин-3-бороновой кислоты и 1,3-пропандиола (70 мг, 0,43 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25 мг, 0,022 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (3 мл) и 2 М раствора карбоната натрия (3 мл) нагревают в закрытом сосуде при 100°C в течение 1 ч. Смесь обрабатывают в стандартных условиях, очищают хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 50% этилацетата в гексане до 100% этилацетата, затем растирают с 5%

этилацетатом в диэтиловом эфире, при этом получают 16 мг (22%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(3-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазола.

¹H ЯМР (CDCl₃), δ: 8,94 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,74 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,50 (m, 2H).

3-(5-Фтор-2-пиридил)-5-(3-фтор-5-(3-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

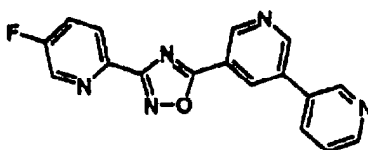
B109



Аналогичным образом смесь 3-(5-фтор-2-пиридил)-5-(3-бром-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазола (60 мг, 0,154 ммоль), циклического эфира пиридин-3-бороновой кислоты и 1,3-пропандиола (50,4 мг, 0,309 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (17,8 мг, 0,015 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (2 мл) и 2 М раствора карбоната натрия (2 мл) нагревают в закрытом сосуде при 100°C в течение 1 ч. Смесь обрабатывают в стандартных условиях, очищают хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 50% до 70% этилацетата в гексане, при этом получают 24,7 мг (48%) 3-(5-фтор-2-пиридил)-5-(3-фтор-5-(3-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (ч/млн.): 8,92 (d, 1H), 8,71 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,62 (td, 1H), 7,57 (td, 1H), 7,45 (dd, 1H).

3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-[5-(3-пиридил)пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазол

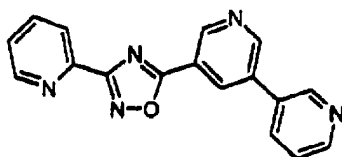
B110



Аналогичным образом смесь 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(5-бромпирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазола (164 мг, 0,5 ммоль), циклического эфира пиридин-3-
 бороновой кислоты и 1,3-пропандиола (163,0 мг, 1 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (57,8
 мг, 0,05 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (2,5 мл) и 2
 М раствора карбоната натрия (2,5 мл) нагревают при 105°C в течение 1 ч.
 Смесь обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 57 мг (18%)
 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-[5-(3-пиридил)пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазола.

3-(2-Пиридил)-5-[5-(3-пиридил)пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазол

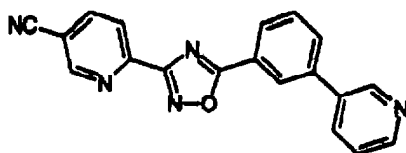
B111



Аналогичным образом смесь 3-(2-пиридил)-5-(5-бромпирид-3-ил)-1,2,4-
 оксадиазола (60,6 мг, 0,2 ммоль), циклического эфира пиридин-3-бороновой
 кислоты и 1,3-пропандиола (48,9 мг, 0,3 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (34,65 мг, 0,03
 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (2 мл) и 2 М раствора
 карбоната натрия (2 мл) нагревают при 105°C в течение ночи. Смесь
 обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 21 мг (35%) 3-(2-
 пиридил)-5-[5-(3-пиридил)пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазола.

3-(5-Цианопирид-2-ил)-5-(3-(пирид-3-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

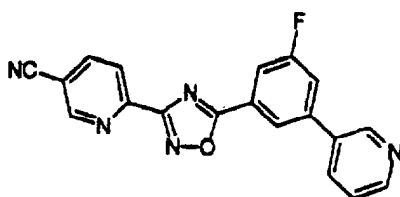
B112



Аналогичным образом смесь 3-(5-цианопирид-2-ил)-5-(3-бромфенил)-

1,2,4-оксадиазола (50 мг, 0,15 ммоль), циклического эфира пиридин-3-
бороновой кислоты и 1,3-пропандиола (50,5 мг, 0,31 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (24
5 мг, 0,021 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (2 мл) и 2 М
раствора карбоната натрия (2 мл) нагревают в закрытой пробирке при 90°C
10 в течение 45 мин. Смесь обрабатывают в стандартных условиях, очищают
хроматографией на силикагеле (градиент от 20% до 50% этилацетата в
гексане), гидрохлорид растирают (диэтиловый эфир), при этом получают 11,7
15 мг (42%) дигидрохлорида 3-(5-цианопиридин-2-ил)-5-(3-(пиридин-3-ил)фенил)-
1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ч/млн.): 9,15 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,80
20 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,34 (m, 2H), 8,17 (dd, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,95
(d, 1H), 7,75 (t, 1H).

3-(5-Цианопиридин-2-ил)-5-(3-фтор-5-(пиридин-3-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

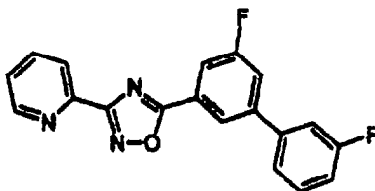
B113

Аналогичным образом смесь 3-(5-цианопиридин-2-ил)-5-(3-бром-5-
35 фторфенил)-1,2,4-оксадиазола (16,7 мг, 0,048 ммоль), циклического эфира
пиридин-3-бороновой кислоты и 1,3-пропандиола (24 мг, 0,15 ммоль) и
40 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 мг, 0,01 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля
(1 мл) и 2 М раствора карбоната натрия (1 мл) нагревают в закрытой
45 пробирке при 90°C в течение 1 ч. Смесь обрабатывают в стандартных
условиях, очищают хроматографией на силикагеле (градиент от 20% до 50%
этилацетата в гексане), гидрохлорид растирают (дихлорметан), при этом
50 получают 4,9 мг (24%) дигидрохлорида 3-(5-цианопиридин-2-ил)-5-(3-фтор-5-

(пирид-3-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$), δ (ч/млн.): 9,36 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,27 (t, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,01 (d, 1H).

3-(2-Пиридил)-5-[(3-(3-фторфенил)-5-фторфенил)]-1,2,4-оксадиазол

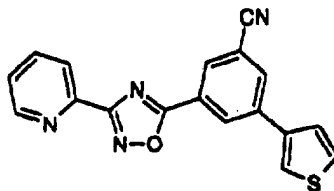
B114



Смесь 3-(2-пиридил)-5-[(3-бром-5-фторфенил)]-1,2,4-оксадиазола (55,5 мг, 0,173 ммоль), 3-фторфенилбороновой кислоты (48,4 мг, 0,346 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 20 мг, 0,017 ммоль) в растворе диметоксиэтана (1,5 мл) и 2 М раствора карбоната натрия (1,5 мл) нагревают в закрытом сосуде при 100°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждают, обрабатывают водой и продукт экстрагируют дихлорметаном (3х). Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле с использованием 30% этилацетата в гексане, при этом получают 21,2 мг (37%) 3-(2-пиридил)-5-[3-(3-фторфенил)-5-фторфенил]-1,2,4-оксадиазола, т.пл. $146-150^\circ\text{C}$.

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(3-тиофен)фенил)-1,2,4-оксадиазол

B115

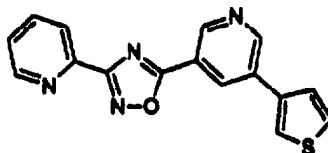


Аналогичным образом смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-бром-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола (70 мг, 0,21 ммоль), 3-тиофенбороновой кислоты (55 мг,

0,43 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25 мг, 0,021 ммоль) в растворе диметилового эфира
 этиленгликоля (3 мл) и 2 М раствора карбоната натрия (3 мл) нагревают при
 100°C в течение 1 ч. Смесь обрабатывают в стандартных условиях, очищают
 хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 10% до 30%
 этилацетата в гексане, при этом получают 22 мг (31%) 3-(2-пиридил)-5-(3-
 циано-5-(3-тиофен)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 8,87 (d, 1H),
 8,71 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,69 (s, 1H),
 7,50 (m, 3H).

3-(2-Пиридил)-5-[5-(3-тиенил)пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазол

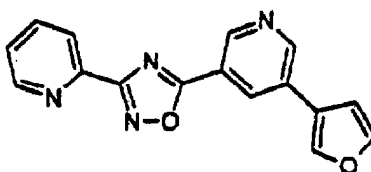
B116



Аналогичным образом смесь 3-(2-пиридил)-5-(5-бромпирид-3-ил)-1,2,4-
 оксадиазола (42 мг, 0,1385 ммоль), 3-тиофенбороновой кислоты (26,6 мг,
 0,208 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (24,0 мг, 0,021 ммоль) в растворе диметилового
 эфира этиленгликоля (1,5 мл) и 2 М раствора карбоната натрия (1,5 мл)
 нагревают при 105°C в течение ночи. Смесь обрабатывают в стандартных
 условиях, при этом получают 3,2 мг (8%) 3-(2-пиридил)-5-[5-(3-тиенил)пирид-
 3-ил]-1,2,4-оксадиазола.

3-(2-Пиридил)-5-[5-(3-фурил)пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазол

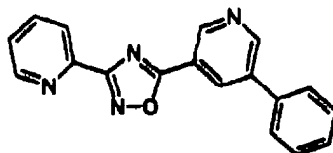
B117



Аналогичным образом смесь 3-(2-пиридил)-5-(5-бромпирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазола (152 мг, 0,5 ммоль), 3-фурилбороновой кислоты (111,9 мг, 1,0 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (57,8 мг, 0,05 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (3 мл) и 2 М раствора карбоната натрия (3 мл) нагревают при 105°C в течение ночи. Смесь обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 47 мг (32%) 3-(2-пиридил)-5-[5-(3-фурил)пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазола.

3-(2-Пиридил)-5-(5-фенилпирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазол

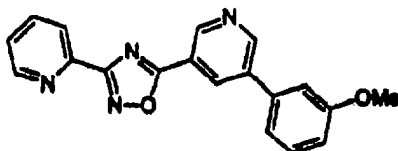
B118



Аналогичным образом смесь 3-(2-пиридил)-5-(5-бромпирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазола (152 мг, 0,5 ммоль), фенилбороновой кислоты (121,9 мг, 1,0 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (57,8 мг, 0,05 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (3 мл) и 2 М раствора карбоната натрия (3 мл) нагревают при 105°C в течение ночи. Смесь обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 45 мг 3-(2-пиридил)-5-(5-фенилпирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазола.

3-(2-Пиридил)-5-[5-(3-метоксифенил)пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазол

B119

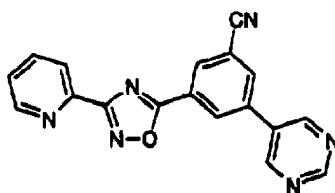


Аналогичным образом смесь 3-(2-пиридил)-5-[3-(5-бромпиридил)]-1,2,4-оксадиазола (45 мг, 0,148 ммоль), 3-метоксифенилбороновой кислоты (45 мг,

0,296 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25 мг, 0,022 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (1 мл) и 2 М раствора карбоната натрия (1 мл) нагревают при 105°C в течение 2 ч. Смесь обрабатывают в стандартных условиях, при этом получают 14,8 мг 3-(2-пиридил)-5-[5-(3-метоксифенил)пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазола.

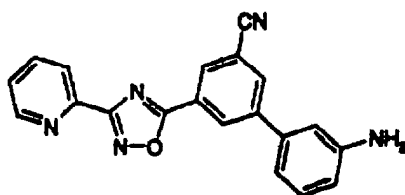
3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(5-пиримидил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

B120



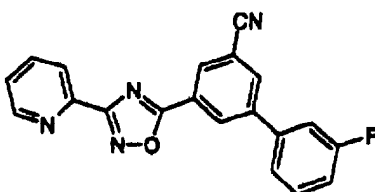
Аналогичным образом смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-бром-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола (71 мг, 0,22 ммоль), пинаколята пиримидил-5-бороновой кислоты (89 мг, 0,43 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25 мг, 0,022 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (3 мл) и 2 М раствора карбоната натрия (3 мл) нагревают в закрытом сосуде при 100°C в течение 1 ч. Смесь обрабатывают в стандартных условиях, очищают хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 30% этилацетата в гексане до 100% этилацетата, растирают с этилацетатом, при этом получают 4 мг (6%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(5-пиримидил)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 9,37 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), 8,89 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,52 (m, 1H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(3-аминофенил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

B121

Аналогичным образом смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-бром-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола (70 мг, 0,21 ммоль), 3-аминофенилбороновой кислоты (66 мг, 0,43 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25 мг, 0,021 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (3 мл) и 2М раствора карбоната натрия (3 мл) нагревают в закрытом сосуде при 100°C в течение 1 ч. После обработки в стандартных условиях и хроматографии на силикагеле в градиенте этилацетата в гексане от 30% до 100%, продукт растирают с 50% этилацетатом в гексане, получают 32 мг (45%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(3-аминофенил)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,82 (d, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,69 (d, 1H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(3-фторфенил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

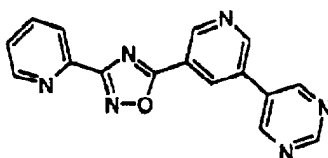
B122

Продукт получают аналогичным способом. 3-(2-Пиридил)-5-(3-бром-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол (70 мг, 0,21 ммоль), 3-фторфенилбороновую кислоту (60 мг, 0,43 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25 мг, 0,022 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (3 мл) и 2М растворе карбоната натрия (3 мл) нагревают в закрытом сосуде при 100°C в течение 1 ч. После

обработки в стандартных условиях и хроматографии на силикагеле при элюировании смесью гексан/этилацетат/дихлорметан (3,5:0,5:4) продукт
 5 растирают с диэтиловым эфиром, получают 27 мг (36%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(3-фторфенил)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн):
 10 8,86 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,91 (t, 1H),
 7,49 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,19 (m, 1H).

3-(2-Пиридил)-5-[5-(5-пиримидил)пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазол

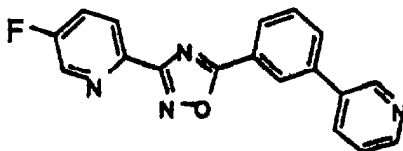
B123



Продукт получают аналогичным способом. 3-(2-Пиридил)-5-(5-
 25 бромпирид-3-ил)-1,2,4-оксадиазол (42 мг, 0,1385 ммоль), 5-пиримидилбороновую кислоту (26,6 мг, 0,208 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23,99 мг, 0,021 ммоль) в 2М растворе карбоната натрия (1,5 мл) и диметилового эфира
 30 этиленгликоля (1,5 мл) нагревают в течение ночи при 105°C. После обработки в стандартных условиях получают 3,2 мг (8%) 3-(2-пиридил)-5-[5-(5-пиримидил)пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазола (3,2 мг, 7,6%).

3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-[3-(3-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазол

B225

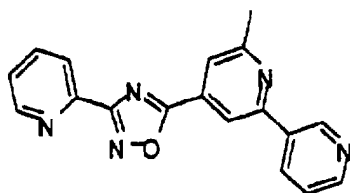


Смесь 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-бромфенил)-1,2,4-оксадиазола (100 мг,
 50 0,313 ммоль), циклического эфира пиридин-3-бороновой кислоты и 1,3-

пропандиола (102 мг, 0,624 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) ($\text{Pd(PPh}_3)_4$, 50,8 мг, 0,044 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (2 мл) и 2М раствора карбоната натрия (2 мл) нагревают в закрытом сосуде при 110°C в течение 1 ч. Смесь охлаждают, разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным соевым раствором, фильтруют и концентрируют. После очистки хроматографией на силикагеле в градиенте этилацетата в гексане от 50% до 100%, получают 50 мг (50,2%) 3-(5-фтор-пирид-2-ил)-5-[3-(3-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,91 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,60 (td, 1H), 7,44 (dd, 1H).

5-[3-Метил-5-(3-пиридил)пирид-4-ил]-3-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазол

B226

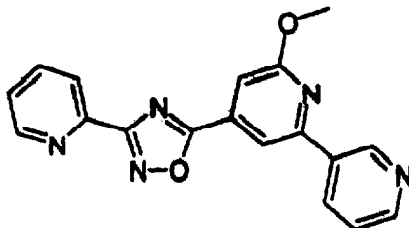


Смесь 5-(3-хлор-5-метилпирид-4-ил)-3-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазола (75 мг, 0,275 ммоль), циклического эфира пиридин-3-бороновой кислоты и 1,3-пропандиола (75 мг, 0,46 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) ($\text{Pd(PPh}_3)_4$, 30 мг, 0,026 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (1 мл) и 2М растворе карбоната натрия (1 мл) нагревают в закрытом сосуде при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждают, разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным соевым раствором, фильтруют и концентрируют. После очистки хроматографией на силикагеле в градиенте этилацетата в гексане от 40% до 100%, получают 5,4 мг (7,4%) 5-[3-метил-5-(3-пиридил)пирид-4-ил]-3-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H

ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 9,32 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 2,77 (s, 3H).

5- $[\text{3-Метокси-5-(3-пиридил)пирид-4-ил}]\text{-3-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазол}$

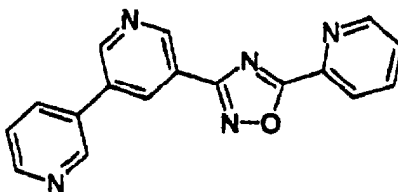
B227



Смесь $\text{3-(2-пиридил)-5-[3-хлор-5-метокси-5-(3-пиридил)пирид-4-ил]-1,2,4-оксадиазола}$ (75 мг, 0,260 ммоль), циклического эфира пиридин-3-бороновой кислоты и 1,3-пропандиола (75 мг, 0,46 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) ($\text{Pd(PPh}_3)_4$, 30 мг, 0,026 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (1 мл) и 2М раствора карбоната натрия (1 мл) нагревают в закрытом сосуде при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждают, разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным соевым раствором, фильтруют и концентрируют. После очистки хроматографией на силикагеле в градиенте этилацетата в гексане от 40% до 100%, получают 3,5 мг (4,1%) 3-(2-пиридил)-5-[3-метокси-5-(3-пиридил)пирид-4-ил]-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 9,39 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (dt, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,50 (m, 2H), 4,12 (s, 3H).

5-(2-Пиридил)-3-[5-(3-пиридил)пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазол

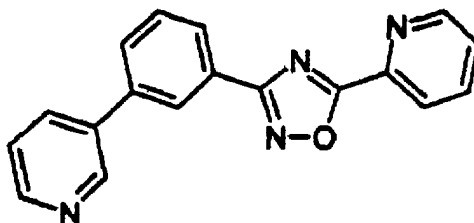
B228



Смесь 3-(5-бромпирид-3-ил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазола (30,3 мг, 0,1 ммоль), циклического эфира пиридин-3-бороновой кислоты и 1,3-пропандиола (32,5 мг, 0,2 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) ($\text{Pd(PPh}_3)_4$, 15 мг, 0,013 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (1 мл) и 2М растворе карбоната натрия (1 мл) нагревают в закрытом сосуде при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждают, разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным соевым раствором, фильтруют и концентрируют. После очистки хроматографией на силикагеле в градиенте этилацетата в гексане от 50% до 100%, получают 13 мг (43,2%) 5-(2-пиридил)-3-[5-(3-пиридил)пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 9,49 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,93 (dd, 2H), 8,72 (t, 2H), 8,35 (d, 2H), 8,00 (dt, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H).

5-(2-Пиридил)-3-[3-(3-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазол

B229

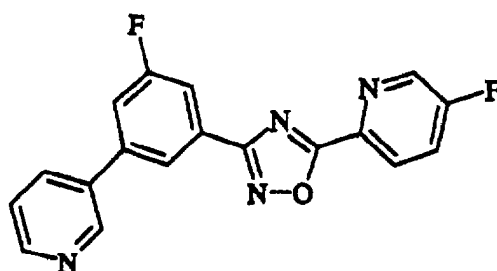


Смесь 3-(3-иодфенил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадиазола (55 мг, 0,158 ммоль), циклического эфира пиридин-3-бороновой кислоты и 1,3-пропандиола (51,4 мг, 0,3152 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) ($\text{Pd(PPh}_3)_4$, 25 мг, 0,0216 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (1,5 мл) и 2М растворе карбоната натрия (1,5 мл) нагревают в закрытом сосуде при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждают, разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным соевым раствором,

фильтруют и концентрируют. После очистки хроматографией на силикагеле в градиенте этилацетата в гексане от 40% до 60% продукт обрабатывают 1М HCl (0,2 мл), получают 29,4 мг (55,45%) гидрохлорида 5-(2-пиридил)-3-[3-(3-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 9,34 (s, 1H), 8,88 (m, 3H), 8,54 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,82 (m, 2H).

5-(5-Фторпирид-2-ил)-3-[3-фтор-5-(3-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазол

B230

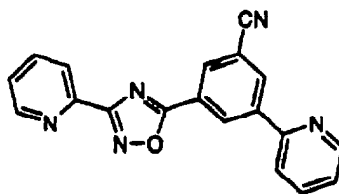


Раствор гидрохлорида 5-фторпиридиновой кислоты (177,5 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают 2М раствором оксалилхлорида (2 мл, 4 ммоль, дихлорметан). Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 3-бром-5-фторфениламидоксимом (102 мг, 0,5 ммоль) и триэтиламиноом (404 мг, 4 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (1 мл) в течение 1 ч при 130°C. После обработки в стандартных условиях получают 80 мг (47%) 3-(3-бром-5-фторфенил)-5-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазола.

Смесь 3-(3-бром-5-фторфенил)-5-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазола (80 мг, 0,236 ммоль), циклического эфира пиридин-3-бороновой кислоты и 1,3-пропандиола (80 мг, 0,49 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 40 мг, 0,0346 ммоль) в растворе диметилового эфира

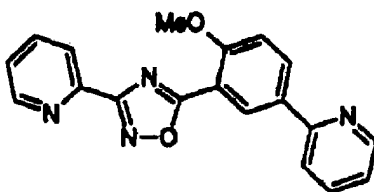
этиленгликоля (1,5 мл) и 2М растворе карбоната натрия (1,5 мл) нагревают в закрытом сосуде при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждают, разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным соевым раствором, фильтруют и концентрируют. После очистки хроматографией на силикагеле в градиенте этилацетата в гексане 50%, получают 14 мг (17,7%) 5-(5-фторпирид-2-ил)-3-[3-фтор-5-(3-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (ч/млн): 8,95 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,37 (dd, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,43 (m, 2H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(2-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

B124

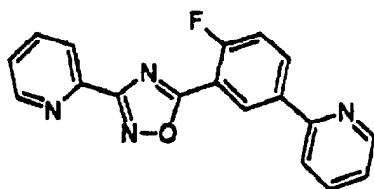
Смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-бром-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола (101 мг, 0,31 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (Pd(PPh₃)₄, 25 мг, 0,021 ммоль) и три-н-бутил(2-пиридил)олова в тетрагидрофуране (2 мл) нагревают при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают и наносят на колонку с силикагелем для экспресс-хроматографии. Продукт элюируют в градиенте смеси гексан/этилацетат/хлороформ от 3:1:4 до 2,5:1:4 и растирают с гексаном в дихлорметане, получают 22 мг (22%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(2-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (ч/млн): 9,12 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,40 (m, 1H).

3-(2-Пиридил)-5-[2-метокси-5-(2-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазол

B125

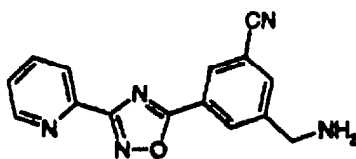
Продукт получают аналогичным способом. Смесь 3-(2-пиридил)-5-(5-бром-2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазола (110 мг, 0,331 ммоль), пиридин-2-трибутилолова (138,8 мг, 0,663 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (38,5 мг, 0,0333 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) нагревают в закрытом сосуде при 100°C в течение ночи. После обработки в стандартных условиях получают 13,9 мг (13%) 3-(2-пиридил)-5-[2-метокси-5-(2-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазола.

3-(2-Пиридил)-5-[2-фтор-5-(2-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазол

B126

Продукт получают аналогичным способом. Смесь 3-(2-пиридил)-5-(5-бром-2-фторфенил)-1,2,4-оксадиазола (100 мг, 0,312 ммоль), пиридин-2-трибутилолова (172 мг, 0,468 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (36,1 мг, 0,0312 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) нагревают в закрытом сосуде при 100°C в течение ночи. После обработки в стандартных условиях получают 11,3 мг (11%) 3-(2-пиридил)-5-[2-фтор-5-(2-пиридил)фенил]-1,2,4-оксадиазола.

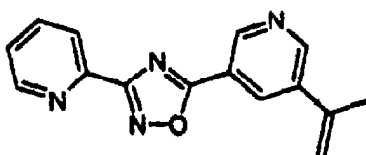
3-(2-Пиридил)-5-(3-аминометил-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол

B127

Смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-метилфенил)-1,2,4-оксадиазола (0,5 г, 1,91 ммоль), N-бромсукцинимиды (0,339 г, 1,91 ммоль) и бензоилпероксида (0,0010 мг, 0,04 ммоль) в четыреххлористом углероде (25 мл) нагревают при 80°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и растворяют в дихлорметане. Органический слой промывают водой и солевым раствором, получают 0,595 г (91%) 3-(2-пиридил)-5-(3-бромметил-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола.

Раствор 3-(2-пиридил)-5-(3-бромметил-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола (0,5 г, 1,91 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) обрабатывают 0,5М раствором аммиака (1,5 мл, 1,5 ммоль, диоксан) и нагревают при 50°C в течение 90 мин. Затем реакционную смесь охлаждают и разбавляют дихлорметаном. Органический слой промывают водой и солевым раствором. После очистки неочищенного продукта хроматографией на силикагеле получают 3,5 мг (5,5%) 3-(2-пиридил)-5-(3-аминометил-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола.

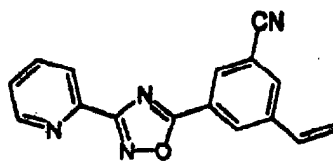
3-(2-Пиридил)-5-[5-(2-пропенил)пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазол

B128

Раствор 5-бромникотиновой кислоты (1,01 г, 5 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при -78°C в атмосфере аргона обрабатывают, добавляя по каплям 1,6 М раствор н-бутиллития (6,99 мл, 11 ммоль, гексан). Затем реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин и добавляют ацетон (1 мл). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и останавливают реакцию 1 н. HCl. Затем раствор концентрируют в вакууме. Остаток обрабатывают избытком тионилхлорида (10 мл) и нагревают при 80°C в течение 10 мин. Затем избыток тионилхлорида удаляют. Хлорангидрид в дихлорметане (10 мл) обрабатывают пирид-2-ил-амидоксимом (0,685 г, 5 ммоль) и триэтиламино (2,02 г, 20 ммоль), перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляют N,N-диметилформамид (10 мл) и нагревают при 120°C в течение 16 ч. Реакцию останавливают добавлением воды, осадок отделяют и высушивают. Продукт очищают хроматографией на силикагеле, в качестве элюента используют 20% этилацетат в гексане, получают 153 мг (12%) 3-(2-пиридил)-5-[5-(2-пропенил)пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазола.

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-винилфенил)-1,2,4-оксадиазол

B129

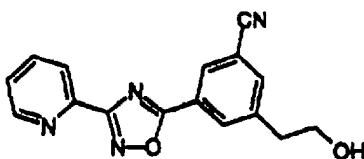


Смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-бром-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола (1,005 г, 3,21 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (369 мг, 0,32 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) обрабатывают винилтрибутиловым (0,985 мл, 3,36 ммоль). Реакционную смесь нагревают в закрытой пробирке при 85°C в течение 18 ч. После

охлаждения смесь разбавляют дихлорметаном и водой. Органический слой сушат фильтрованием через EX-TUBE. Продукт очищают хроматографией на силикагеле, получают 691 мг (78%) 3-(пирид-2-ил)-5-(3-циано-5-винилфенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 6,78 (dd, 1H), 5,98 (d, 1H), 5,55 (d, 1H).

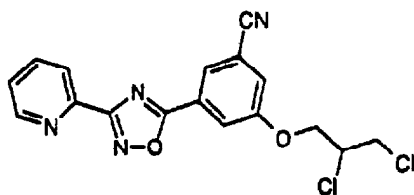
3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(2-гидроксиэтил)фенил)-1,2,4-оксадиазол

B130



Смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-винилфенил)-1,2,4-оксадиазола (83 мг, 0,30 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают димером 9-BBN (40 мг, 0,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляют тетрагидрат пербората натрия (157 мг, 1,02 ммоль) и воду (1 мл), полученную двухфазную смесь интенсивно перемешивают в течение 18 ч. Смесь разбавляют дихлорметаном и водой, органический слой сушат фильтрованием через EX-TUBE. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют в градиенте от 20% до 75% этилацетата в гексане и растирают с 10% этилацетатом в гексане, получают 3,4 мг (3,7%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(2-гидроксиэтил)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,85 (d, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,22 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,02 (t, 2H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(2,3-дихлорпропокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол

B131

Перемешиваемую суспензию 3-(2-пиридил)-5-(3-аллокси-5-(метоксикарбонил)фенил)-1,2,4-оксадиазола (160 мг, 0,47 ммоль) в метаноле (5 мл) при температуре окружающей среды обрабатывают 1М раствором гидроксида натрия (0,8 мл, 0,80 ммоль). Смесь перемешивают в течение 16 ч и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в небольшом количестве воды и затем подкисляют 1 н. соляной кислотой. Продукт экстрагируют из водной фазы дихлорметаном и концентрируют в вакууме, получают 104,5 мг 3-(2-пиридил)-5-(3-аллокси-5-(гидроксикарбонил)фенил)-1,2,4-оксадиазола.

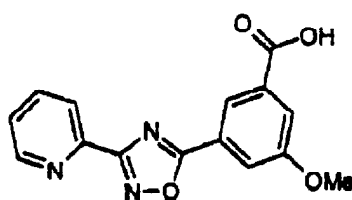
Карбоновую кислоту (104,5 мг, 0,32 ммоль) обрабатывают избытком тионилхлорида (2,5 мл) и полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем тионилхлорид удаляют в вакууме, хлорангидрид растворяют в хлороформе (2,5 мл). Раствор охлаждают до 0°C и обрабатывают 2М раствором аммиака в метаноле. Затем реакцию смесь перемешивают при температуре окружающей среды еще 2 ч. Смесь фильтруют и концентрируют, получают 86 мг неочищенного 3-(2-пиридил)-5-(3-аллокси-5-(карбоксамида)фенил)-1,2,4-оксадиазола.

Промежуточное производное бензамида (86 мг) обрабатывают тионилхлоридом (2 мл) и нагревают в закрытом сосуде в течение 16 ч. Затем тионилхлорид удаляют в вакууме. Остаток растворяют в воде, добавляют 10%

раствор бикарбоната натрия, и неочищенный продукт экстрагируют
 этилацетатом. Продукт очищают хроматографией на силикагеле в градиенте
 5 этилацетата в гексане от 30% до 40%, получают 15,4 мг (9%) 3-(2-пиридил)-5-
 (3-циано-5-(2,3-дихлорпропокси)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ
 10 (ч/млн): 8,87 (d, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 4,50
 (m, 3H), 3,91 (m, 2H).

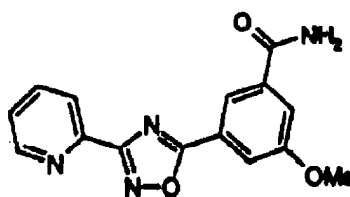
3-(2-Пиридил)-5-(3-карбокси-5-метокифенил)-1,2,4-оксадиазол

B132



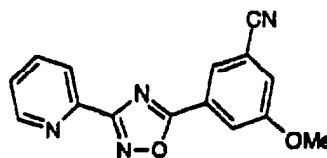
Перемешиваемую суспензию 3-(2-пиридил)-5-(3-метоксикарбонил-5-
 25 метоксифенил)-1,2,4-оксадиазола (191,3 мг, 0,62 ммоль) в смеси
 метанол/тетрагидрофуран (1:1, 10 мл) обрабатывают 1М раствором
 30 гидроксида натрия (1,5 мл, 1,5 ммоль). Смесь перемешивают при 50°C в
 течение 5 ч и затем растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в
 35 небольшом количестве воды и затем подкисляют (pH 4-5) 2 н. соляной
 кислотой. Осадок отделяют и высушивают, получают 131,8 мг (72%) 3-(2-
 пиридил)-5-(3-карбокси-5-метокифенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (DMSO)
 40 δ (ч/млн): 8,81 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74
 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 3,95 (s, 3H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-карбоксамидо)-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B133

Раствор 3-(2-пиридил)-5-(3-карбокси-5-метокифенил)-1,2,4-оксадиазола
 (131,8 мг, 0,44 ммоль) в тионилхлориде (2 мл) и каталитическое количество
 N,N-диметилформамида нагревают с обратным холодильником в течение 2
 ч. Избыток тионилхлорида удаляют в вакууме и промежуточный хлорангидрид
 растворяют в хлороформе (2 мл). После охлаждения до 0°C раствор
 обрабатывают 2М раствором аммиака в метаноле (2 мл). Затем реакционную
 смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 30 мин.
 Осадок отделяют, промывают водой и сушат в вакууме. Остаток очищают
 хроматографией на силикагеле в градиенте этилацетата в гексане от 50% до
 100%, получают 106,7 мг (81%) 3-(2-пиридил)-5-(3-(карбоксамидо)-5-
 метоксифенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (DMSO) δ (ч/млн): 8,81 (d, 1H), 8,31
 (s, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,66 (t, 2H), 3,95 (s, 3H).

3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

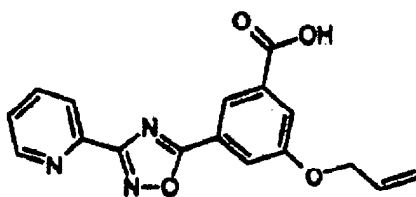
B134

Раствор 3-(2-пиридил)-5-(3-(карбоксамидо)-5-метоксифенил)-
 1,2,4-оксадиазола (56,3 мг) в тионилхлориде (1,5 мл) нагревают с обратным
 холодильником в течение 3 ч. Избыток тионилхлорида удаляют в вакууме.

После обработки в стандартных условиях остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют смесью гексана, этилацетата и дихлорметана (3,5:0,5:4), получают 12,1 мг (23%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,86 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,04 (s, 3H).

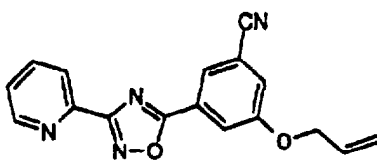
3-(2-Пиридил)-5-(3-аллилокси-5-карбоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B135



Перемешиваемую суспензию 3-(2-пиридил)-5-(3-аллилокси-5-(метоксикарбонил)фенил)-1,2,4-оксадиазола (1,8 г, 5,28 ммоль) в метаноле (40 мл) обрабатывают 1М раствором гидроксида натрия (7,9 мл, 7,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 36 ч. Растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в воде (30 мл), затем подкисляют (pH 4-5) 2 н. соляной кислотой. Полученный осадок отделяют и сушат, получают 1,6 (94%) 3-(2-пиридил)-5-(3-аллилокси-5-карбоксифенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (DMSO) δ (ч/млн): 8,81 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,47 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,80 (d, 2H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-аллилокси-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол

B136

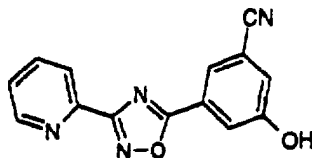
Раствор 3-(2-пиридил)-5-(3-аллилокси-5-(карбокси)фенил)-1,2,4-оксадиазола (1,2 г, 3,7 ммоль) в тионилхлориде (24 мл) и каталитическое количество N,N-диметилформамида нагревают с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Затем тионилхлорид удаляют в вакууме и хлорангидрид растворяют в хлороформе (20 мл). Раствор охлаждают до 0°C и обрабатывают 0,5 М раствором аммиака в диоксане (22 мл). Затем реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Осадок отделяют и высушивают, получают 1,1 г 3-(2-пиридил)-5-(3-аллилокси-5-карбоксамид)фенил)-1,2,4-оксадиазола.

Суспензию 3-(2-пиридил)-5-(3-аллилокси-5-карбоксамид)фенил)-1,2,4-оксадиазола (1,1 г, 3,6 ммоль) в дихлорметане при 0°C обрабатывают пиридином (0,6 мл, 7,6 ммоль) и затем ангидридом трифторуксусной кислоты (0,636 мл, 4,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 20 мин и затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи. Затем реакционную смесь промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют смесью гексана, этилацетата и дихлорметана (3,5:0,5:1), получают 1,0 г (91%) 3-(2-пиридил)-5-(3-аллилокси-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,87 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H),

7,91 (t, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,06 (m, 1H), 5,48 (dd, 1H), 5,38 (dd, 1H), 4,68 (d, 2H).

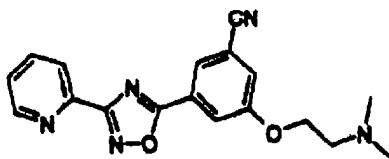
3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B137

Смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-аллилокси-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола (1,0 г, 3,4 ммоль) и иодида тетрабутиламмония (1,4 г, 3,8 ммоль) в дихлорметане (18 мл) при -78°C в атмосфере аргона обрабатывают 1М раствором трихлорида бора в дихлорметане (22 мл, 22 ммоль). Смесь выдерживают при -78°C в течение 5 мин, затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакцию останавливают ледяной водой и перемешивают в течение 30 мин. Затем смесь промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, продукт экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют в градиенте от 10% этилацетата в гексане до 80% этилацетата в гексане, получают (460 мг, 51%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃/MeOD) δ (ч/млн): 8,81 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,35 (m, 2H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(2-N,N-диметиламиноэтокси)фенил)-1,2,4-
оксадиазол

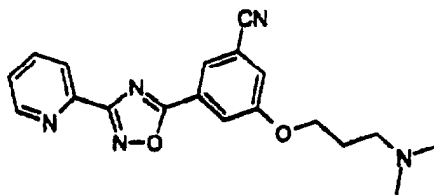
B138



Смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазола (30
мг, 0,11 ммоль), карбоната калия (374 мг, 2,7 ммоль) и гидрохлорида 2-
диметиламиноэтилхлорида (46 мг, 0,32 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1
мл) нагревают в закрытом сосуде при 150°C в течение 5 мин. Реакционную
смесь охлаждают, разбавляют дихлорметаном, промывают водой (3х) и
насыщенным соевым раствором, фильтруют и концентрируют. Остаток
очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют в градиенте от
1% метанола в дихлорметане до 5% метанола в дихлорметане, получают 24
мг (53%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(2-диметиламиноэтокси)фенил)-1,2,4-
оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (ч/млн): 8,86 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,15 (s, 1H),
8,04 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,80 (t, 2H),
2,37 (s, 6H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(N,N-диметиламинопропокси)фенил)-1,2,4-
оксадиазол

B139

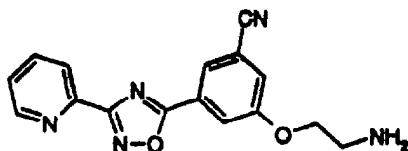


Продукт получают аналогичным способом. 3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-

гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазол (31 мг, 0,12 ммоль), карбонат калия (381 мг, 2,8 ммоль) и гидрохлорид N,N-диметиламинопропилхлорида (51 мг, 0,32 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) нагревают в закрытом сосуде при 150°C в течение 5 мин. После обработки в стандартных условиях и хроматографии получают 10 мг (24%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(N,N-диметиламинопропокси)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (ч/млн): 8,86 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,17 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,02 (q, 2H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(2-аминоэтоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B140

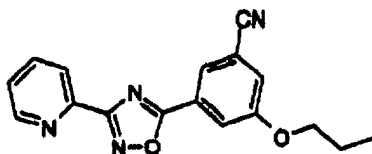


Продукт получают аналогичным способом. 3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазол (63 мг, 0,24 ммоль), трифенилфосфин (100 мг, 0,38 ммоль), N-(трет-бутоксикарбонил)этаноламин (60 мг, 0,37 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) обрабатывают по каплям диэтиловым эфиром азодикарбоновой кислоты (0,060 мл, 0,38 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. После обработки в стандартных условиях и хроматографии получают Вос-защищенный промежуточный продукт.

Раствор Вос-защищенного промежуточного продукта в дихлорметане (2 мл) обрабатывают трифторуксусной кислотой (1 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 1,5 ч к реакционной смеси добавляют насыщенный бикарбонат натрия и неочищенный продукт экстрагируют дихлорметаном. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле в градиенте от

1% метанола в дихлорметане до 10% метанола в дихлорметане, получают 27 мг (37%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(2-аминоэтокси)фенил)-1,2,4-оксадиа-
зола. ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/\text{MeOD}$) δ (ч/млн): 8,85 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,17 (s, 1H),
8,04 (s, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,17 (m, 2H).

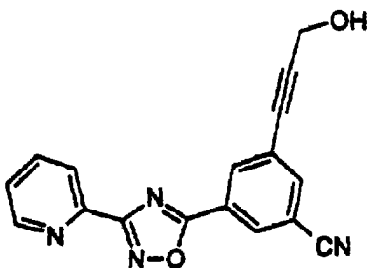
3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-пропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B141

Смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазола (20 мг, 0,077 ммоль), карбоната калия (107 мг, 0,77 ммоль) и пропилиодида (0,023 мл, 0,23 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) нагревают в закрытом сосуде при 150°C в течение 5 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой (3х) и насыщенным соевым раствором, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют смесью гексана, этилацетата и дихлорметана (3,5:0,5:4), растирают с диэтиловым эфиром и гексаном, при этом получают 9 мг (40%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-пропоксифенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,86 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,06 (t, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,08 (t, 3H).

3-(2-Пиридил)-5-(5-циано-3-[3-гидроксипропин-1-ил]фенил)-1,2,4-

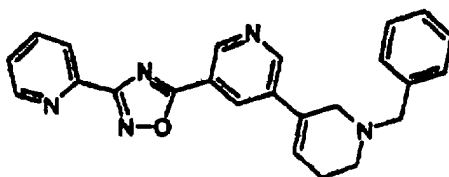
оксадиазол

B142

Смесь 3-(2-пиридил)-5-(5-циано-3-иодфенил)-1,2,4-оксадиазола (140 мг, 0,374 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 мг, 0,009 ммоль) и CuI (30 мг, 0,158 ммоль) в N,N -диметилформамиде (3 мл) обрабатывают триэтиламиноом (1 мл, 7,26 ммоль). Реакционную смесь охлаждают до 0°C и обрабатывают пропаргильным спиртом (56 мг, 1 ммоль). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 5 ч, затем фильтруют через тонкий слой силикагеля, промывают этилацетатом. Органический раствор концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, получают 20 мг (18%) 3-(2-пиридил)-5-(5-циано-3-[3-гидроксипропин-1-ил]фенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР ($\text{MeOH}-d_4$) δ (ч/млн): 8,80 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 4,5 (s, 2H).

3-(2-Пиридил)-5-[5-(3-*N*-бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин)-

пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазол

B143

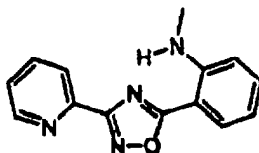
Смесь 5-бромникотиновой кислоты (1,01 г, 5 ммоль) в тетрагидрофуране

(10 мл) в атмосфере аргона охлаждают до -78°C и обрабатывают по каплям 1,6 М раствором н-бутиллития (6,99 мл, 11 ммоль, гексан). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин при -78°C , затем обрабатывают *N*-бензил-3-пиперидином (1,89 г, 10 ммоль). Затем реакционную смесь нагревают до комнатной температуры, реакцию останавливают добавлением 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрируют досуха в вакууме. Остаток обрабатывают тионилхлоридом (10 мл) и смесь нагревают в течение 10 мин при 80°C . Затем избыток тионилхлорида удаляют в вакууме и остаток обрабатывают этанолом. Продукт очищают хроматографией на силикагеле, элюируют 1% метанолом в дихлорметане, получают 120 мг (8%) промежуточного этилового эфира никотиновой кислоты. Для гидролиза эфира до соответствующей кислоты используют 1 н. гидроксид натрия (1 мл) и метанол (2 мл).

Активацию промежуточной кислоты осуществляют оксалилхлоридом, затем обрабатывают пирид-2-ил-амидоксимом (120 мг, 0,876 ммоль) и триэтиламино (0,404 г, 4 ммоль) в дихлорметане (10 мл) с последующим нагреванием при 120°C в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) в течение 4 ч. После обработки в стандартных условиях получают 14,5 мг (10%) 3-(2-пиридил)-5-[5-(3-*N*-бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин)пирид-3-ил]-1,2,4-оксадиазола.

3-(2-Пиридил)-5-(2-*N*-метиламинофенил)-1,2,4-оксадиазол

B144

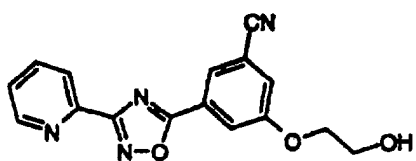


Смесь ангидрида *N*-метилизотовой кислоты (177,2 мг, 1 ммоль) и пирид-

2-ил-амидоксима (137,14 мг, 1 ммоль) в толуоле (2 мл) нагревают при 120°C в течение 5 ч. После охлаждения продукт в виде твердого вещества фильтруют, растворяют в этиленгликоле (1 мл) и нагревают при 125°C в течение 6 ч. Затем раствор выливают в воду. Осадок фильтруют, получают 54 мг (21%) 3-(2-пиридил)-5-(2-*N*-метиламинофенил)-1,2,4-оксадиазола.

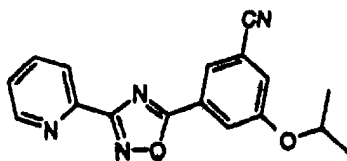
3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол

B231



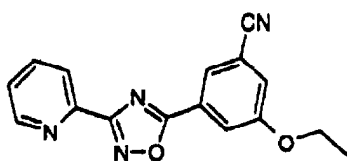
Смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазола (40 мг, 0,15 ммоль), карбоната калия (42 мг, 0,30 ммоль) и бромэтана (30 мг, 0,23 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) нагревают в закрытом сосуде при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют дихлорметаном, промывают водой (3х) и насыщенным соевым раствором, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют 2% метанолом в дихлорметане, получают 18 мг (39%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(2-гидроксиэтокси)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃/MeOD) δ (ч/млн): 8,80 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,99 (t, 2H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B232

Смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазола (30 мг, 0,12 ммоль), карбоната калия (32 мг, 0,23 ммоль) и 2-иодпропана (17 мкл, 0,17 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) нагревают в закрытом сосуде при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют дихлорметаном, промывают водой (3х) и насыщенным соевым раствором, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют смесью гексан/этилацетат/дихлорметан (3,5:0,5:4), получают 24 мг (68%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-изопропоксифенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (ч/млн): 8,86 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,71 (m, 1H), 1,41 (m, 6H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-этоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

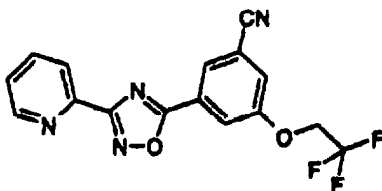
B233

Смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазола (25 мг, 0,095 ммоль), карбоната калия (26 мг, 0,19 ммоль) и иодэтана (11 мкл, 0,14 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) нагревают в закрытом сосуде при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют

дихлорметаном, промывают водой (3х) и насыщенным соевым раствором, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силика-
 5 геле, продукт элюируют смесью гексан/этилацетат/дихлорметан (3,5:0,5:4), растирают с диэтиловым эфиром, получают 11 мг (39%) 3-(2-пиридил)-5-(3-
 10 циано-5-этоксифенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,86 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,17 (q, 2H), 1,49 (t, 3H).

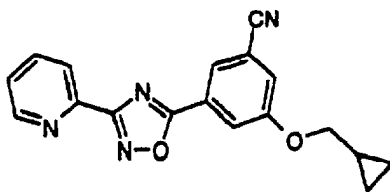
15 3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол

B234



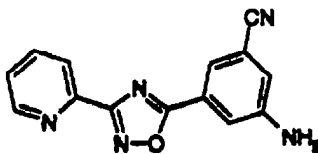
25 Смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазола (25 мг, 0,095 ммоль), карбоната калия (53 мг, 0,38 ммоль) и 2-иод-1,1,1-
 30 трифторэтана (28 мкл, 0,28 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) нагревают в закрытом сосуде при 150°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют дихлорметаном, промывают водой (3х) и насыщенным
 35 соевым раствором, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют смесью
 40 гексан/этилацетат/дихлорметан (3,5:0,5:4), получают 9 мг (27%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H
 45 ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,87 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,50 (m, 2H), 4,53 (q, 2H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-циклопропилметоксифенил)-1,2,4-оксадiazол

B235

Смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-гидроксифенил)-1,2,4-оксадiazола (25 мг, 0,095 ммоль), карбоната калия (26 мг, 0,19 ммоль) и (бромметил)циклопропана (14 мкл, 0,14 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) нагревают в закрытом сосуде при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют дихлорметаном, промывают водой (3х) и насыщенным соевым раствором, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют смесью гексан/этилацетат/дихлорметан (3,5:0,5:4) и растирают с диэтиловым эфиром, получают 12 мг (41%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-циклопропилметоксифенил)-1,2,4-оксадiazола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,86 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,95 (d, 2H), 1,21 (m, 1H), 0,72 (m, 2H), 0,41 (m, 2H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-амино-5-цианофенил)-1,2,4-оксадiazол

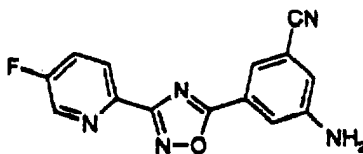
B236

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадiazол (30 мг, 0,10 ммоль) и дигидрат хлористого олова (II) (115 мг, 0,51 ммоль) в этаноле (1 мл) помещают в закрывающийся стеклянный сосуд и затем нагревают при 78°C

в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают и добавляют дихлорметан. Органический слой промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют смесью гексан/этилацетат/дихлорметан (1:3:4), перекристаллизовывают из метанола, получают 2,8 мг (10%) 3-(2-пиридил)-5-(3-амино-5-цианофенил)-1,2,4-оксади-азола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,85 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,17 (bs, 2H).

3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-амино-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол

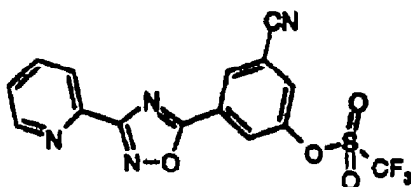
B237



3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-амино-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазол (30 мг, 0,096 ммоль) и дигидрат хлористого олова (II) (109 мг, 0,48 ммоль) в этаноле (1 мл) помещают в закрывающийся стеклянный сосуд и затем нагревают при 78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают и добавляют дихлорметан. Органический слой промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют смесью гексан/этилацетат/дихлорметан (1:3:4), перекристаллизовывают из метанола, получают 6,3 мг (23%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-амино-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,69 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,17 (bs, 2H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(трифторметилсульфонилокси)фенил)-1,2,4-
оксадиазол

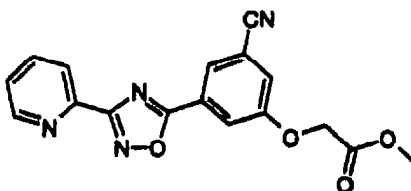
B238



Ангидрид трифторметансульфокислоты (22,9 мкл, 0,14 ммоль) и
триэтиламин (23,7 мкл, 0,17 ммоль) добавляют в атмосфере аргона в сосуд,
содержащий 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазол
(30 мг, 0,11 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Затем сосуд закрывают и
реакционную смесь перемешивают в течение ночи при температуре
окружающей среды. Реакционную смесь наносят на колонку для экспресс-
хроматографии, продукт элюируют смесью гексан/этилацетат/дихлорметан
(3,5:0,5:4), получают 11 мг (25%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(трифторметил-
сульфонилокси)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,88 (d,
1H), 8,63 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (m,
1H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(2-метокси-2-оксоэтокси)фенил)-1,2,4-
оксадиазол

B239

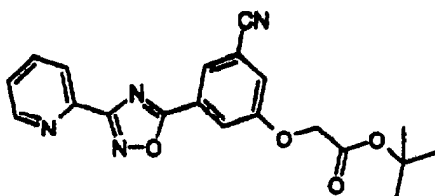


Смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазола (30
мг, 0,11 ммоль), карбоната калия (31 мг, 0,23 ммоль) и метилбромацетата (16

мкл, 0,17 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) нагревают в закрытом
сосуде при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют
5 дихлорметаном, промывают водой (3х) и насыщенным соевым раствором,
фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силика-
10 геле, продукт элюируют смесью гексан/этилацетат/дихлорметан (3,5:0,5:4),
растирают с диэтиловым эфиром и получают 10 мг (26%) 3-(2-пиридил)-5-(3-
циано-5-(2-метокси-2-оксоэтокси)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃)
15 δ (ч/млн): 8,87 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,50
(t, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

20 3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(2-трет-бутоксид-2-оксоэтокси)фенил)-1,2,4-
оксадиазол

B240

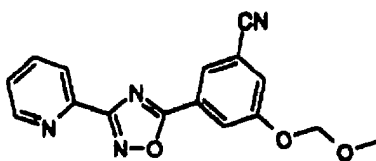


Смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазола (80
мг, 0,30 ммоль), карбоната калия (84 мг, 0,61 ммоль) и трет-
35 бутилбромацетата (67 мкл, 0,46 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл)
нагревают в закрытом сосуде при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь
40 охлаждают, разбавляют дихлорметаном, промывают водой (3х) и насыщенным
соевым раствором, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают
45 хроматографией на силикагеле, продукт элюируют смесью
гексан/этилацетат/дихлорметан (3,5:0,5:4), получают 62 мг (62%) 3-(2-
пиридил)-5-(3-циано-5-(2-трет-бутоксид-2-оксоэтокси)фенил)-1,2,4-
50 оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (ч/млн): 8,86 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,21 (s, 1H),

7,98 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(метоксиметокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол

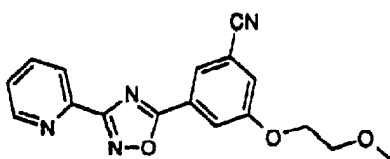
B241



Смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазола (30 мг, 0,11 ммоль), карбоната калия (31 мг, 0,23 ммоль) и хлорметилметилового эфира (26 мкл, 0,34 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) нагревают в закрытом сосуде при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют дихлорметаном, промывают водой (3х) и насыщенным солевым раствором, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют в 20-30% гексана в этилацетате, получают 19 мг (54%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(метоксиметокси)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (ч/млн): 8,86 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,52 (s, 3H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(2-метоксиэтокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол

B242

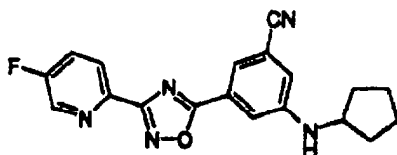


Смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазола (40 мг, 0,15 ммоль), карбоната калия (42 мг, 0,30 ммоль) и 2-хлорэтилметилового эфира (83 мкл, 0,91 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) нагревают в закрытом сосуде при 150°C в течение 5 мин. Реакционную смесь охлаждают,

разбавляют дихлорметаном, промывают водой (3х) и насыщенным соевым раствором, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют смесью гексан/этилацетат/дихлорметан (1:1:2), растирают с диэтиловым эфиром, получают 24 мг (50%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(2-метоксиэтокси)фенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,87 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,48 (s, 3H).

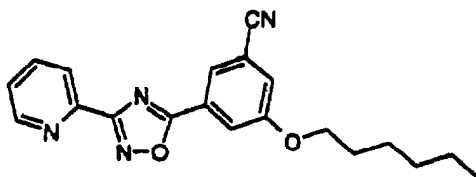
3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-циклопентиламинофенил)-1,2,4-оксадиазол

B243



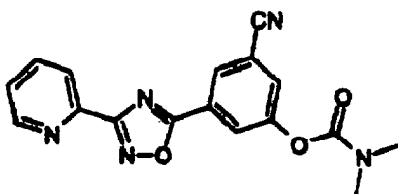
Смесь 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-амино-5-цианофенил)-1,2,4-оксадиазола (30 мг, 0,11 ммоль), цикlopentanона (24 мкл, 0,26 ммоль), натрий цианборгидрида, 1,0 М раствора в тетрагидрофуране (128 мкл, 0,12 ммоль) в уксусной кислоте (4 мл) нагревают при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют этилацетатом, затем промывают водой (2х) и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют в 20% этилацетате в гексане, получают 15 мг (39%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-циклопентиламинофенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,69 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,17 (d, 1H), 3,88 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,74 (s, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,27 (m, 2H), 0,87 (m, 2H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-гексилоксифенил)-1,2,4-оксадиазол

B244

Смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазола (31 мг, 0,12 ммоль), карбоната калия (32 мг, 0,24 ммоль) и гексилбромида (25 мкл, 0,18 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) нагревают в закрытом сосуде при 90°C в течение 35 мин. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют дихлорметаном, промывают водой (3х) и насыщенным соевым раствором, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют 2% метанолом в дихлорметане, получают 18 мг (39%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(2-гидроксиэтоксифенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,86 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,09 (t, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,37 (m, 4H), 0,93 (t, 3H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(диметиламино)карбонилфенил)-1,2,4-оксадиазол

B245

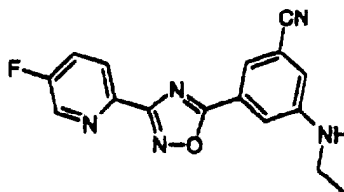
Смесь 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазола (39 мг, 0,15 ммоль), карбоната калия (32 мг, 0,30 ммоль) и диметилкарбамилхлорида (27 мкл, 0,30 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1

мл) нагревают в закрытом сосуде при 140°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют дихлорметаном, промывают водой (3х) и насыщенным соевым раствором, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют смесью гексан/этилацетат/дихлорметан (3,5:0,5:4), получают 3 мг (29%) 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-(диметиламино)карбонилфенил)-1,2,4-оксадиазола.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ (ч/млн): 8,85 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,06 (s, 3H).

3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-этиламинофенил)-1,2,4-оксадиазол

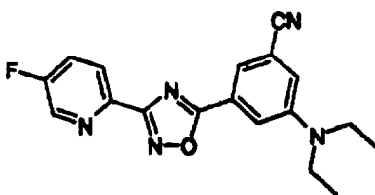
B246



Смесь 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазола (30 мг, 0,11 ммоль), карбоната калия (29 мг, 0,21 ммоль) и этилиодида (98 мкл, 1,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) нагревают в закрытом сосуде при 140°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют этилацетатом, промывают водой (3х) и насыщенным соевым раствором, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют смесью гексан/этилацетат/дихлорметан (3:1:4), получают 6 мг (38%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-этиламинофенил)-1,2,4-оксадиазола.

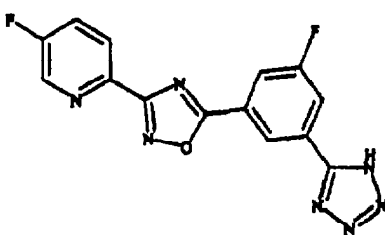
¹H ЯМР (CDCl₃) δ (ч/млн): 8,69 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,12 (br, s, 1H), 3,26 (q, 2H), 1,32 (t, 3H).

3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-диэтиламинофенил)-1,2,4-оксадиазол

B247

Смесь 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазола (30 мг, 0,11 ммоль), карбоната калия (29 мг, 0,21 ммоль) и этилиодида (98 мкл, 1,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) нагревают в закрытом сосуде при 140°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют этилацетатом, промывают водой (3х) и насыщенным соевым раствором, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют смесью гексан/этилацетат/дихлорметан (3:1:4), получают 3 мг (20%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-диэтиламинофенил)-1,2,4-оксадиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,69 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 3,45 (q, 4H), 1,23 (t, 6H).

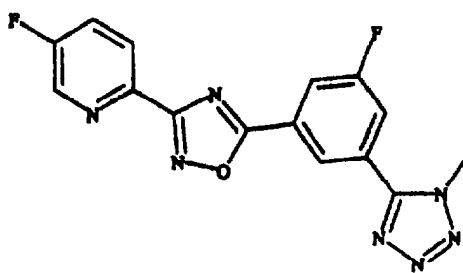
3-(5-Фторпирид-2-ил)-5-[3-фтор-5-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-1,2,4-оксадиазол

B248

К 2 М раствору триметилалюминия (0,45 мл, 0,9 ммоль, толуол) в толуоле (1 мл) при 10°C добавляют триметилсилилазид (0,119 мл, 0,9 ммоль), затем 5-(3-циано-5-фторфенил)-3-(5-фторпирид-2-ил)-1,2,4-оксадиазол. Реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 2 ч, реакцию останавливают при

добавлении 6 н. раствора соляной кислоты (2 мл) и твердое вещество
отделяют фильтрованием. Продукт перекристализовывают из
5 диметилформамида, получают 59 мг (36%) 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-[3-фтор-5-
(1*H*-тетразол-5-ил)фенил]-1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (ч/млн):
10 8,83 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,04 (dt, 1H).

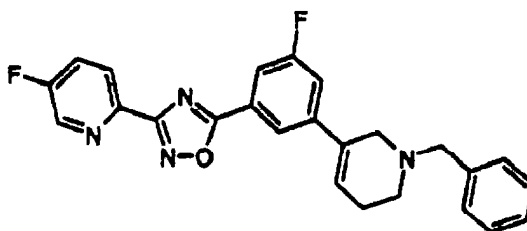
5-[3-Фтор-5-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)фенил]-3-(5-фторпирид-2-ил)-
1,2,4-оксадиазол

B249

К раствору 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-[3-фтор-5-(1*H*-тетразол-5-ил)фенил]-
1,2,4-оксадиазола (30 мг, 0,092 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляют
30 0,5 М раствор диазометана (1 мл, 0,5 ммоль, эфир). Реакцию останавливают
водой, продукт экстрагируют дихлорметаном. Продукт очищают колоночной
35 хроматографией, элюируют 20% этилацетатом в гексане, получают 6,7 мг
(21,4%) 5-[3-фтор-5-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)фенил]-3-(5-фторпирид-2-ил)-
1,2,4-оксадиазола. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (ч/млн): 8,87 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,29
40 (dd, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,62 (dt, 1H), 4,46 (s, 3H).

3-(5-Фтор-2-пиридил)-5-(3-(1-бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-5-
фторфенил)-1,2,4-оксадиазол

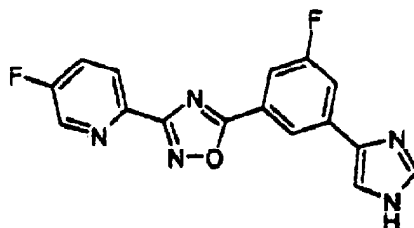
B250



В сосуд с закручивающейся крышкой и мешалкой добавляют 3-(5-фтор-
2-пиридил)-5-(3-фтор-5-(3-пиридил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (100 мг, 0,30
ммоль), ацетонитрил (2 мл) и бензилбромид (0,05 мл, 0,39 ммоль).
Полученную смесь перемешивают при 90°C в течение 4 ч. Затем смесь
охлаждают до комнатной температуры, концентрируют в вакууме и остаток
растирают с 30% этилацетатом в гексане, при этом выделяют четвертичную
соль. Выделенное твердое вещество растворяют в метаноле (2 мл) и
обрабатывают при 0°C боргидридом натрия (22,6 мг, 0,60 ммоль).
Реакционную смесь ярко-желтого цвета перемешивают при комнатной
температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и
остаток растворяют в дихлометане (20 мл). Органическую фазу
последовательно промывают водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл),
сушат (сульфат натрия), фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный
остаток очищают на силикагеле, продукт элюируют 30% этилацетатом в
гексане, при этом получают указанное в заголовке соединение (10,1 мг, 8%)
в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,69 (d, 1H), 8,26 (dd,
1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,60 (dt, 1H), 7,32 (m, 6H), 6,34 (m, 1H), 3,73
(s, 2H), 3,40 (bs, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,39 (m, 2H).

3-(5-Фтор-2-пиридил)-5-(3-фтор-5-(1*H*-имидазол-4-ил)фенил)-1,2,4-
оксадиазол

B251



Смесь 3-бром-5-фторбензойной кислоты (0,41 г, 1,87 ммоль) в дихлорметане (5 мл) обрабатывают оксалилхлоридом (2,8 мл, 5,60 ммоль, 2 М раствор в дихлорметане) и 3 каплями N,N-диметилформамида. Смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток реагента удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают 5-фтор-2-пиридиламидоксимом (0,29 г, 1,87 ммоль) и триэтиламином (0,78 мл, 5,60 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Затем смесь нагревают в диметилформамиде (5 мл) при 120°C в течение ночи. После стандартной обработки продукт очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют 20% этилацетатом в гексане, получают 3-(5-фтор-2-пиридил)-5-(3-бром-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол (150 мг).

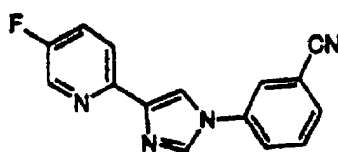
К раствору 4-трибутилстаннил-1-тритил-1*H*-имидазола (106 мг, 0,18 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) последовательно добавляют 3-(5-фтор-2-пиридил)-5-(3-бром-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол (50,0 мг, 0,15 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (17,1 мг, 0,01 ммоль). Полученную реакционную смесь желто-коричневого цвета нагревают при 100°C в атмосфере аргона в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме. Остаток очищают на

силикагеле, продукт элюируют 30% этилацетатом в гексане, выделяют 3-(5-фтор-2-пиридил)-5-(3-фтор-5-(1-тритил-1*H*-имидазол-4-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол (20,0 мг).

К раствору 3-(5-фтор-2-пиридил)-5-(3-фтор-5-(1-тритил-1*H*-имидазол-4-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазола (20,0 мг, 0,04 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) добавляют соляную кислоту (0,14 мл, 2 н. водный раствор). Полученную реакцию смесь нагревают с обратным холодильником в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом (30 мл), последовательно промывают гидроксидом натрия (30 мл, 1 н. водный раствор), водой (30 мл), соевым раствором (30 мл), сушат (сульфат натрия), фильтруют и концентрируют в вакууме. Выделенный остаток очищают на силикагеле, продукт элюируют 5% метанолом в дихлорметане, получают указанное в заголовке соединение (1,7 мг) в виде твердого вещества бежевого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (ч/млн): 9,64 (bs, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,29 (dd, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,61 (dt, 1H), 7,54 (s, 1H).

1-(3-Цианофенил)-4-(5-фтор-2-пиридил)-1*H*-имидазол

B252



К раствору 4-иод-1-третил-1*H*-имидазола (5,0 г, 11,6 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляют бромид этилмагния (3М раствор в диэтиловом эфире) (4,6 мл, 13,9 ммоль). Смесь перемешивают в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к реакционной среде добавляют хлорид трибутилолова (4,1 мл, 13,9 ммоль) и полученную

реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение
ночи. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (100 мл),
5 последовательно промывают насыщенным раствором хлорида аммония (100
мл), водой (100) и соевым раствором (100 мл). Органическую фазу сушат
10 (сульфат натрия), фильтруют и концентрируют в вакууме, получают 4-
трибутилстаннил-1-тримил-1Н-имидазол (2,35 г) в виде твердого
воскообразного вещества белого цвета.

15 К раствору 4-трибутилстаннил-1-тримил-1Н-имидазола (1,00 г, 1,67
ммоль) в толуоле (10 мл) последовательно добавляют 2-хлор-5-фторпиридин
20 (0,31 г, 2,38 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин) палладий (0) (0,19 г, 0,17
ммоль). Полученную реакционную смесь желто-коричневого цвета нагревают
с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение ночи. Реакционную
25 смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме.
Остаток очищают на силикагеле, продукт элюируют 30% диэтиловым эфиром
30 в гексане, выделяют 4-(5-фтор-2-пиридил)-1-тримил-1Н-имидазол (0,23 г) в
виде прозрачного масла.

35 К раствору 4-(5-фтор-2-пиридил)-1-тримил-1Н-имидазола (0,23 г, 0,56
ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляют соляную кислоту (2,4 мл, 2 н.
водный раствор). Полученную реакционную смесь нагревают с обратным
40 холодильником в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждают до
комнатной температуры и концентрируют в вакууме. Выделенный остаток
45 растирают с диэтиловым эфиром, получают 4-(5-фтор-2-пиридил)имидазол
(0,06 г) в виде гидрохлорида.

В сосуд с закручивающейся крышкой добавляют 4-(5-фтор-2-
50 пиридил)имидазол (0,06 г, 0,30 ммоль), 3-фторбензонитрил (0,04 мл, 0,36

ммоль), карбонат калия (0,21 г, 1,5 ммоль) и диметилформамид (1 мл).

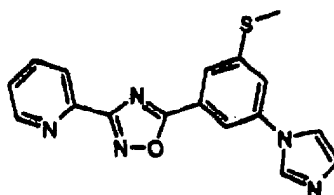
Полученную реакционную смесь перемешивают при 110°C в течение ночи.

5 Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют
хлороформом (50 мл), последовательно промывают водой (50 мл) и соевым
10 раствором (50 мл). Органическую фазу сушат (сульфат натрия), фильтруют и
концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток растирают с 10%
диметиловым эфиром в гексане, выделяют указанное в заголовке соединение
15 (45 мг) в виде твердого вещества грязно-желтого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ
(ч/млн): 8,43 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,93 (dd, 2H), 7,70 (m, 4H), 7,48 (dt, 1H).

20 3-(2-Пиридил)-5-(3-(1H-имидазол-1-ил)-5-тиометоксифенил)-1,2,4-

оксадизол

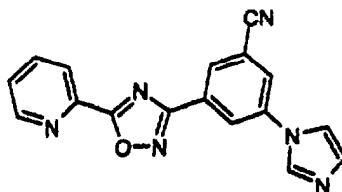
B253



В сосуд с закручивающейся крышкой и мешалкой добавляют 3-(2-
35 пиридил)-5-(3-фтор-5-тиометоксифенил)-1,2,4-оксадизол (20 мг, 0,07
ммоль), карбонат калия (17,5 мг, 0,13 ммоль), имидазол (4,3 мг, 0,06 ммоль)
и диметилформамид (1 мл). Полученную смесь перемешивают при 150°C в
40 течение 4 сут. Реакционную смесь разбавляют хлороформом (30 мл) и
промывают водой (30 мл). Продукт снова экстрагируют из водной фазы
45 хлороформом (30 мл) и объединенную органическую фазу сушат (сульфат
натрия), фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток
очищают на силикагеле, продукт элюируют 2% метанолом в дихлорметане,
50 выделяют требуемое соединение в виде свободного основания. Свободное

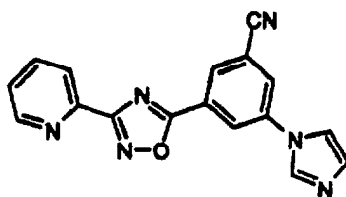
основание превращают в гидрохлорид (4,5 мг), получают продукт в виде
твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (DMSO) δ (ч/млн): 9,64 (bs, 1H),
8,83 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13 (m, 4H), 7,86 (bs, 1H), 7,70 (dt, 1H).

3-(3-Циано)-5-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадизол

B254

В сосуд с закручивающейся крышкой и мешалкой добавляют 3-(3-циано-
5-фторфенил)-5-(2-пиридил)-1,2,4-оксадизол (20 мг, 0,08 ммоль), карбонат
калия (20,8 мг, 0,15 ммоль), имидазол (7,7 мг, 0,11 ммоль) и
диметилформаид (1 мл). Полученную смесь перемешивают при 120°C в
течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют хлороформом (30 мл) и
промывают водой (30 мл). Продукт снова экстрагируют из водной фазы
хлороформом (30 мл) и объединенную органическую фазу сушат (сульфат
натрия), фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток
очищают на силикагеле, продукт элюируют 1% метанолом в дихлорметане,
выделяют свободное основание указанного в заголовке соединения в виде
твердого вещества белого цвета. Свободное основание переводят в
гидрохлорид (11,7 мг), получают требуемое соединение в виде твердого
вещества белого цвета. ^1H ЯМР (DMSO) δ (ч/млн): 9,81 (s, 1H), 8,83 (m, 4H),
8,42 (m, 2H), 8,19 (dt, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H).

3-(2-Пиридил)-5-(3-циано-5-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадизол

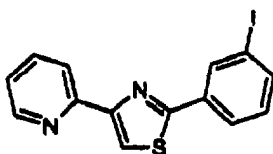
B255

В сосуд с закручивающейся крышкой и мешалкой добавляют 3-(2-пиридил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол (20 мг, 0,08 ммоль), карбонат калия (20,8 мг, 0,15 ммоль), имидазол (7,7 мг, 0,11 ммоль) и диметилформамид (1 мл). Полученную смесь перемешивают при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют хлороформом (30 мл) и промывают водой (30 мл). Продукт снова экстрагируют из водной фазы хлороформом (30 мл) и объединенную органическую фазу сушат (сульфат натрия), фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают на силикагеле, продукт элюируют 2% метанолом в дихлорметане, выделяют свободное основание требуемого соединения в виде твердого вещества белого цвета. Свободное основание переводят в гидрохлорид (10,0 мг), получают требуемое соединение в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (DMSO) δ (ч/млн): 9,85 (s, 1H), 8,86 (m, 4H), 8,49 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,13 (t, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H).

Пример 8

2-(3-Иодфенил)-4-(пиридин-2-ил)-1,3-тиазол

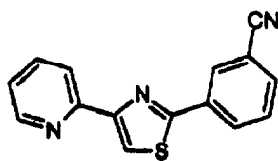
B145

Суспензию 3-иодбензойной кислоты (4,04 г, 16,2 ммоль) в дихлорметане (30 мл) обрабатывают 2М раствором оксалилхлорида (16 мл, 32 ммоль, гексан) и двумя каплями N,N-диметилформамида, перемешивают в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Затем растворитель удаляют в вакууме и остаток растворяют в тетрагидрофуране (30 мл). Раствор охлаждают до 0°C и обрабатывают 2М раствором аммиака (20 мл, 40 ммоль, метанол), смесь перемешивают в течение 30 мин. Затем смесь фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. После перекристаллизации остатка из метанола получают 3,5 г (87%) 3-иодбензамида в виде твердого вещества белого цвета.

Смесь 3-иодбензамида (500 мг, 2 ммоль) в толуоле (5 мл) обрабатывают реагентом Лавессона (404 мг, 1 ммоль) и смесь нагревают с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения продукт очищают хроматографией на силикагеле, получают 260 мг (выход 99%) 3-иодтиобензамида в виде твердого вещества желтого цвета.

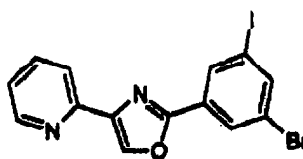
Раствор 2-бромацетилпиридина (400 мг, 2,0 ммоль) в этаноле (5 мл) обрабатывают 3-иодтиобензамидом (1,2 г, 6 ммоль), смесь нагревают с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле в градиенте от 100% гексана до 100% этилацетата, получают 302 мг (55%) 2-(3-иодфенил)-4-(пиридин-2-ил)-1,3-тиазола в виде твердого вещества белого цвета.

2-(3-Цианофенил)-4-(пиридин-2-ил)-1,3-тиазол

B146

Смесь 2-(3-иодфенил)-4-(пиридин-2-ил)-1,3-тиазола (130 мг, 0,36 ммоль), цианида цинка (117 мг, 1,0 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 мг, 0,009 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) нагревают в течение ночи при 80°C. Смесь охлаждают и разбавляют толуолом (5 мл). Органический раствор промывают 2 н. NH_4OH (2x10 мл). Затем смесь экстрагируют этилацетатом и органический экстракт промывают соевым раствором. Органический раствор сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Продукт очищают хроматографией на силикагеле, получают 28 мг (30%) 2-(3-цианофенил)-4-(пиридин-2-ил)-1,3-тиазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,65 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,28 (m, 1H). ГХ-МС(EI), m/z 263 (M^+).

2-(3-Бром-5-иодфенил)-4-(пиридин-2-ил)-1,3-оксазол

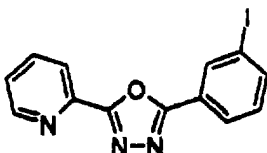
B147

Раствор 2-бромацетилпиридина (1,0 г, 5 ммоль) в толуоле (5 мл) обрабатывают 3-бром-5-иодбензамидом (2,0 г, 6 ммоль) и смесь нагревают с обратным холодильником в течение 60 ч. Затем смесь охлаждают и растворитель удаляют в вакууме. Продукт очищают хроматографией на

силикагеле в градиенте от 100% гексана до 100% этилацетата, получают 10 мг (1%) 2-(3-бром-5-иодфенил)-4-(пиридин-2-ил)-1,3-оксазола. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,62 (d, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,27 (m, 1H).

2-(2-Пиридил)-5-(3-иодфенил)-1,3,4-оксадиазол

B148



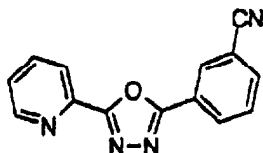
Смесь пиколиновой кислоты (0,47 г, 3,82 ммоль), 3-иодбензгидразида (1,00 г, 3,82 ммоль), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (0,80 г, 4,20 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (0,05 г, 0,38 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивают в течение ночи при температуре окружающей среды. Затем реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (200 мл). Органический раствор последовательно промывают водой (100 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (150 мл), водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме, получают 0,33 г промежуточного диацилгидразида.

Затем промежуточный диацилгидразид (0,15 г, 0,41 ммоль) обрабатывают хлороксидом фосфора (2 мл) и смесь нагревают при 110°C в течение 40 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (10 мл). Органический раствор последовательно промывают 1 н. гидроксидом натрия (10 мл), водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют

и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют 30% этилацетатом в гексане, получают 0,03 г (22%) 2-(2-пиридил)-5-(3-иодфенил)-1,3,4-оксадиазола.

2-(2-Пиридил)-5-(3-цианофенил)-1,3,4-оксадиазол

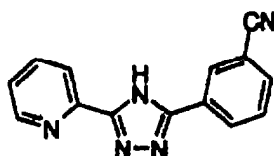
B149



Смесь 2-(2-пиридил)-5-(3-иодфенил)-1,3,4-оксадиазола (0,03 г, 0,08 ммоль), цианида цинка (0,01 г, 0,12 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9,1 мг, 0,01 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) нагревают в атмосфере азота при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют этилацетатом и последовательно промывают водой (3x50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. После перекристаллизации неочищенного продукта из 5% этилацетата в гексане получают 5,8 мг (30%) 2-(2-пиридил)-5-(3-цианофенил)-1,3,4-оксадиазола.

2-(2-Пиридил)-5-(3-цианофенил)-1,3,4-триазол

B150

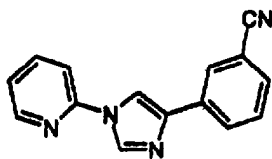


Раствор 3-цианобензойной кислоты (1,0 г, 6,80 ммоль) в тетрагидрофуране при 0°C обрабатывают триэтиламино (2,84 мл, 20,4 ммоль) и этиловым эфиром хлоругольной кислоты (0,78 мл, 8,16 ммоль),

перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Образующийся осадок белого цвета
отделяют фильтрованием, фильтрат охлаждают до 0°C. Моногидрат
5 гидразина (1,00 мл, 20,4 ммоль) добавляют к фильтрату и смесь
перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3,5 ч. Затем
10 реакцию смесь концентрируют досуха в вакууме и остаток растворяют в
дихлорметане (150 мл). Органическую фазу последовательно промывают
водой (100 мл), 1 н. гидроксидом натрия (100 мл), водой (100 мл) и соевым
15 раствором (100 мл). Органическую фазу сушат над безводным сульфатом
натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают
20 хроматографией на силикагеле, продукт элюируют 3% метанолом в
дихлорметане, получают 0,32 г (30%) 3-цианобензгидразида.

25 Раствор 2-цианопиридина (0,18 мл, 1,86 ммоль) в метаноле (5 мл)
обрабатывают металлическим натрием (12,8 мг, 0,56 ммоль) и перемешивают
при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Затем реакцию смесь
30 обрабатывают раствором 3-цианобензгидразида (0,30 г, 1,86 ммоль) в
метаноле (5 мл), нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Затем
35 реакцию смесь концентрируют в вакууме. Полученное твердое вещество
желтого цвета растворяют в толуоле (2 мл) и нагревают в течение ночи при
175°C. Реакцию смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают
40 хроматографией на силикагеле, продукт элюируют 2% метанолом в
дихлорметане, получают 0,12 г (26%) 2-(2-пиридил)-5-(3-цианофенил)-1,3,4-
45 триазола.

4-(3-Цианофенил)-1-(2-пиридил)-1H-имидазол

B151

Смесь 4-бром-1-третил-1H-имидазола (0,2 г, 0,51 ммоль), 3-цианофенилбороновой кислоты (0,11 г, 0,77 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,06 г, 0,05 ммоль) в растворе диметилового эфира этиленгликоля (2 мл) и 2М карбонате натрия (2 мл) нагревают в закрытом сосуде при 120°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (30 мл) и промывают водой (50 мл) и солевым раствором (30 мл). Органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют 2% этилацетатом в гексане, получают 0,07 г (34%) 4-(3-цианофенил)-1-третил-1H-имидазола в виде пены белого цвета.

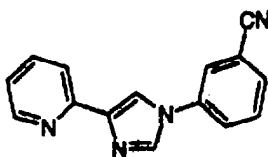
Раствор 4-(3-цианофенил)-1-третил-1H-имидазола (0,07 г, 0,17 ммоль) в тетрагидрофуране (1,36 мл) добавляют 2 н. соляную кислоту (0,68 мл) и полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 45 мин. После охлаждения реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток растворяют в дихлорметане (20 мл). Органическую фазу последовательно промывают 1 н. гидроксидом натрия (10 мл), водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл). Органический раствор сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют 3% метанолом в дихлорметане, получают 0,02 г (72%) 4-(3-цианофенил)имидазола, в виде

твёрдого вещества белого цвета.

Раствор 4-(3-цианофенил)имидазола (0,02 г, 0,11 ммоль) в N-метилпирролидоне (0,5 мл) обрабатывают 2-бромпиридином (1,05 мл, 1,11 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 160°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (40 мл) и органическую фазу последовательно промывают водой (10x50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт элюируют 30% этилацетатом в гексане, получают 2,5 мг (9%) 4-(3-цианофенил)-1-(2-пиридил)-1H-имидазола, в виде твёрдого вещества грязно-белого цвета.

4-(2-Пиридил)-1-(3-цианофенил)-1H-имидазол

B152



Раствор 4-иод-1-третил-1H-имидазола (1,00 г, 2,29 ммоль) в дихлорметане (10 мл) в атмосфере аргона обрабатывают бромидом изопропилмагния (2,75 мл, 1M раствор, 2,75 ммоль, тетрагидрофуран) и перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Затем реакционную смесь обрабатывают хлоридом трибутилолова (0,81 мл, 2,98 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение ночи при температуре окружающей среды. Затем реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (50 мл) и последовательно промывают насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органическую

фазу сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме, получают 1,37 г неочищенного 4-трибутилстаннил-1-тримил-1Н-имидазола.

Неочищенный 4-трибутилстаннил-1-тримил-1Н-имидазол (1,37) г в толуоле (10 мл) последовательно обрабатывают 2-бромпиридином (0,33 мл, 3,43 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,26 г, 0,23 ммоль). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 4 ч. После охлаждения реакцию смесь концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в хлороформе (50 мл) и последовательно промывают насыщенным водным раствором фторида калия (75 мл), водой (75 мл) и соевым раствором (100 мл). Органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме, получают 0,69 г неочищенного 4-(2-пиридил)-1-тримил-1Н-имидазола.

Раствор неочищенного 4-(2-пиридил)-1-тримил-1Н-имидазола (0,69 г) в тетрагидрофуране (14 мл) обрабатывают 2 н. раствором соляной кислоты (7,2 мл) и нагревают с обратным холодильником в течение 45 мин. После охлаждения реакцию смесь концентрируют в вакууме и остаток растворяют в дихлорметане (20 мл). Органический раствор последовательно промывают 1 н. водным раствором гидроксида натрия (10 мл), водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Затем органический раствор сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме, получают 0,12 г неочищенного 4-(2-пиридил)имидазола в виде твердого клееобразного вещества белого цвета.

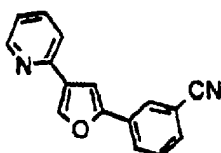
В прокаленный в пламени сосуд с завинчивающейся пробкой, который продувают аргоном и в котором содержится комплекс меди (I) и

трифлатбензола (0,01 г, 0,03 ммоль), 1,10-фенантролин (0,10 г, 0,54 ммоль),
транс-дибензилиденацетон (0,01 г, 0,03 ммоль) и карбонат цезия (0,20 г, 0,60
5 ммоль), добавляют раствор 4-(2-пиридил)имидазола (0,08 г, 0,54 ммоль) и 3-
иодбензонитрила (0,19 г, 0,82 ммоль) в орто-ксилоле (2 мл). Полученную
10 реакционную смесь черно-коричневого цвета нагревают в течение ночи при
120°C. После охлаждения реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (20
мл) и последовательно промывают насыщенным раствором хлорида аммония
15 (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Затем органическую фазу сушат над
безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме.
20 Неочищенный остаток очищают хроматографией на силикагеле, продукт
элюируют 1% метанолом (в 2М растворе аммиака) в дихлорметане, получают
11 мг 4-(2-пиридил)-1-(3-цианофенил)-1H-имидазола в виде твердого
25 вещества грязно-белого цвета.

Пример 9

30 3-(2-Пиридил)-2-(3-цианофенил)фуран

B256



40 К раствору н-бутиллития (6,8 мл, 1,6 М раствор в гексане, 11,0 ммоль) по
каплям добавляют при -78°C раствор тетрагидро-2-(2-пропинилокси)-2Н-
45 пирана (1,43 мл, 10,0 ммоль) в ТГФ (30 мл) и реакционную смесь
перемешивают при -50°C в течение 30 мин, затем добавляют по каплям при
-78°C 3-цианобензальдегид (1,44 мл, 11,0 ммоль). Полученную смесь
50 перемешивают в течение 30 мин при температуре -78°C. Затем реакционную

смесь нагревают до комнатной температуры, и реакцию останавливают, выливая смесь в лед. Неочищенный продукт распределяют между этилацетатом (450 мл) и раствором бисульфата натрия (1М водный раствор). Органический слой последовательно промывают водой и солевым раствором, сушат над сульфатом натрия. Растворитель удаляют в вакууме, получают неочищенный продукт (2,87 г, 100%).

Раствор неочищенного продукта, указанного выше, в дихлорметане (5 мл) добавляют при 0°C к перемешиваемой механической мешалкой гетерогенной суспензии диоксида марганца (9,660 г, 4,42 моль) в дихлорметане (25 мл) и перемешивают при указанной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтруют через сульфат магния, растворитель удаляют в вакууме, получают неочищенный ацетиленкетон. п-Толуолсульфонат пиридиния (220,0 мг) добавляют к раствору неочищенного ацетиленкетона в этаноле (25 мл). Полученную смесь перемешивают при 50°C в течение 4 ч. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом (80 мл), промывают последовательно водой (3x50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя в вакууме, экспресс-хроматографии на силикагеле (10%-20% этилацетат в гексане) получают неочищенный спирт с деблокированной защитной группой (793,1 мг, 30% в расчете на две стадии).

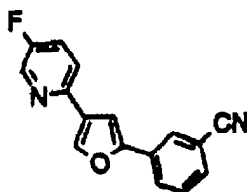
К перемешиваемому раствору деблокированного спирта (793,1 мг, 4,28 ммоль) в дихлорметане (3 мл) по каплям при 0°C добавляют HBr в уксусной кислоте (30%, 1,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 ч при 0°C. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (50 мл), и реакцию останавливают, выливая смесь в лед, эфир и бикарбонат натрия. Затем

неочищенный продукт переносят в этилацетат (300 мл), промывают последовательно водой, сульфитом натрия и соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают экспресс-хроматографией на силикагеле (0-5% этилацетат в гексане), получают 1,5098 г (выход 100%) 3-бром-2-(3-цианофенил)фурана. Масло используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Раствор 3-бром-2-(3-цианофенил)фурана (112 мг, 0,45 ммоль), пиридил-2-триметилстаннана (240 мг, 0,996 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 мг, 0,02 ммоль) в безводном толуоле (5 мл) перемешивают при 110°C в течение 3 сут. После охлаждения до комнатной температуры продукт фильтруют через колонку с силикагелем SPE (1 г) и колонку промывают дихлорметаном (50 мл), растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают экспресс-хроматографией на силикагеле (15-50% этилацетат в гексане), получают 32,4 мг (42%, ГХ/МС: время удерживания 9,209 мин, чистота 100%) 3-(2-пиридил)-2-(3-цианофенил)фурана. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,61 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (m, 1H).

3-(5-Фтор-2-пиридил)-2-(3-цианофенил)-фуран

B257

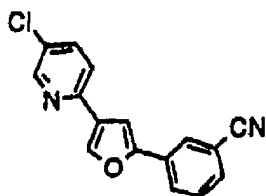


Продукт получают аналогичным способом. Раствор 3-бром-2-(3-цианофенил)фурана (110 мг, 0,44 ммоль), 5-фторпиридил-2-триметилстаннана (172 мг, 0,66 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 мг, 0,02 ммоль) в безводном толуоле (5 мл) перемешивают при 110°C в течение 3 сут. После

охлаждения до комнатной температуры продукт фильтруют через колонку с силикагелем SPE (1 г) и колонку промывают дихлорметаном (50 мл),
 5 растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (колонка с силикагелем SPE, 5 г, 10% этилацетат в гексане), получают 29,3 мг (35%,
 10 ГХ/МС: время удерживания 9,029, чистота 97%) 3-(5-фтор-2-пиридил)-2-(3-цианофенил)фурана. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,47 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,40-7,57 (m, 5H), 7,21 (s, 1H).

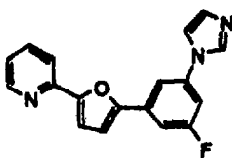
15 3-(5-Хлор-2-пиридил)-2-(3-цианофенил)фуран

B258



Продукт получают аналогичным способом. Раствор 3-бром-2-(3-
 цианофенил)фурана (98,04 мг, 0,395 ммоль), 5-хлорпиридил-2-
 30 триметилстаннана (170 мг, 0,35 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 мг, 0,02 ммоль) в безводном толуоле (5 мл) перемешивают при 110°C в течение 3 сут. После
 35 охлаждения до комнатной температуры продукт фильтруют через колонку с силикагелем SPE (1 г) и колонку промывают дихлорметаном (50 мл),
 растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (колонка с силикагелем SPE, 5 г, 10% этилацетат в гексане), получают 5,9 мг (7,3%,
 40 ГХ/МС: время удерживания 9,876 мин, чистота 100%) 3-(5-хлор-2-пиридил)-2-(3-цианофенил)фурана. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,56 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,57 (d_{AB} , 1H), 7,53 (d_{AB} , 3H), 7,46 (d, 1H), 7,23 (s, 1H).
 45

2-(2-Пиридил)-5-(5-фтор-3-(1-имидазолил)фенил)фуран

B259

Промежуточное соединение: 5-бром-2-(2-пиридил)фуран

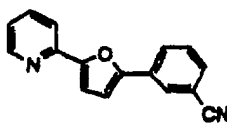
N-бромсукцинимид (187 мг, 1,05 ммоль) и п-толуолсульфокислоту (11 мг) добавляют в атмосфере аргона к раствору 2-пиридил-2-фурана (150 мг, 1,03 ммоль) в бензоле (12,5 мл). Полученный раствор перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры продукт последовательно промывают водным раствором сульфита натрия (3x5 мл), водой (5 мл) и солевым раствором (5 мл), сушат фильтрованием через EX-TUBE (3 мл), промывают растворителем (дихлорметан). Остаток очищают хроматографией (колонка с силикагелем SPE, 5 г, 70-100% дихлорметан в гексане), получают 180 мг (выход 69% в расчете на чистоту 88%, определенную по данным ГХ/МС) 5-бром-2-(2-пиридил)фурана в виде масла светло-коричневого цвета.

1-(3-Бром-5-фторфенил)-1H-имидазол: 1-бром-3,5-дифторбензол (1,78 мл, 15,5 ммоль) добавляют к раствору имидазола (1,07 г, 15,7 ммоль) и карбоната калия (2,2 г, 15,9 ммоль) в ДМФ (20 мл). Полученную смесь перемешивают при 110°C в течение 36 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляют воду (75 мл), продукт экстрагируют этилацетатом (3x150 мл). Органический слой последовательно промывают водой (3x100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют в вакууме, получают 2,35 г неочищенного продукта,

который содержит примесь 5-бром-1,3-бис(1-имидазолил)бензола. Затем 320 мг продукта очищают хроматографией (колонка с силикагелем SPE, 5 г, 1-5% метанол в дихлорметане), получают 193,6 мг (38%) 1-(3-бром-5-фторфенил)-1*H*-имидазола.

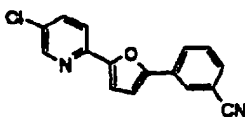
Синтез указанного в заголовке соединения: Pd(PPh₃)₄ (10 мг, 0,009 ммоль) добавляют в атмосфере аргона к раствору гексаметилдиолова (169 мг, 0,52 ммоль) и 5-бром-2-(2-пиридил)фурана (90 мг, чистота 88%, 0,36 ммоль) в толуоле (2 мл). Полученный раствор перемешивают при 80°C в течение 19 ч. После охлаждения до комнатной температуры вторую порцию Pd(PPh₃)₄ (10 мг, 0,009 ммоль) и 1-(3-бром-5-фторфенил)-1*H*-имидазол (86 мг, 0,36 ммоль) добавляют к полученному раствору и перемешивают при 110°C в течение 36 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (колонка с силикагелем SPE, 5 г, 0-3% метанол в смеси хлороформ/этилацетат 1:1), получают 72,3 мг (66%) 2-(2-пиридил)-5-(5-фтор-3-(1-имидазолил)фенил)фурана. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (ч/млн): 8,63 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,91 (d, 1H).

3-(5-(2-Пиридил)-2-фурил)бензонитрил

B260

Продукт получают аналогичным способом. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22 мг, 0,019 ммоль) добавляют в атмосфере аргона к раствору 3-(5-бромфуран-2-ил)бензонитрила (35 мг, 0,14 ммоль) и 2-трибутилстаннилпиридина (71 мг, 0,19 ммоль) в толуоле (2 мл). Аналогичным способом в атмосфере аргона хлорид бензилбис(трифенилфосфин)палладия (II) (10,5 мг, 0,014 ммоль) добавляют к раствору 3-(5-бромфуран-2-ил)бензонитрила (35 мг, 0,14 ммоль) и 2-трибутилстаннилпиридина (75 мг, 0,20 ммоль) в толуоле (2 мл). Оба раствора перемешивают при 110°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь объединяют, т.к. по данным ТСХ состав обеих реакционных смесей является идентичным, растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (колонка с силикагелем SPE, 5 г, дихлорметан), продукт растирают с 10% этилацетатом в гексане, получают 26,2 мг (38%) 3-(5-(2-пиридил)-2-фурил)бензонитрила. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,63 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,54 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 6,89 (d, 1H).

3-(5-(5-Хлор-2-пиридил)-2-фурил)бензонитрил

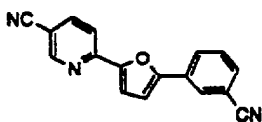
B261

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 мг, 0,004 ммоль) добавляют в атмосфере аргона к раствору

гексаметилдиолова (160 мг, 0,49 ммоль) и 5-хлор-2-бромпиридина (76 мг, 0,395 ммоль) в толуоле (1 мл). Полученный раствор перемешивают при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры вторую порцию Pd(PPh₃)₄ (20 мг, 0,019 ммоль) и 3-(5-бромфуран-2-ил)бензонитрила (79 мг, 0,32 ммоль) добавляют к реакционной смеси и полученный раствор перемешивают при 110°C в течение 14 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (колонка с силикагелем SPE, 5 г, 25-50% хлороформ в гексане, затем 2% этилацетат в смеси хлороформ/гексан 1:1), продукт растирают с гексаном и очищают препаративной ТСХ (90% дихорметан в гексане), получают 15,7 мг (17%) 3-(5-(5-хлор-2-пиридил)-2-фурил)бензонитрила (чистота 97,5% по данным ГХ/МС, содержит 2,5% димера). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (ч/млн): 8,55 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,54 (m, 12), 7,16 (d, 1H), 6,88 (d, 1H).

3-(5-(5-Циано-2-пиридил)-2-фурил)бензонитрил

B262

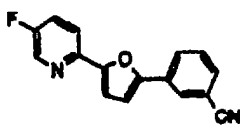


Продукт получают аналогичным способом. Pd(PPh₃)₄ (10 мг, 0,009 ммоль) добавляют в атмосфере аргона к раствору 2-триметилстаннил-5-цианопиридина (22,7 мг, 0,085 ммоль) и 3-(5-бромфуран-2-ил)бензонитрила (31 мг, 0,125 ммоль) в толуоле (1 мл). Полученный раствор перемешивают при 110°C в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (колонка с силикагелем SPE, 5 г, от 50% хлороформа в гексане до 20% этилацетата в

смеси хлороформ/гексан 1:1), продукт растирают с 50% дихлорметаном в гексане, получают 5,3 мг (23%) 3-(5-(5-циано-2-пиридил)-2-фурил)бензонитрила (чистота 91% по данным ГХ/МС, содержит 9% димера).
¹H ЯМР (CDCl₃) δ (ч/млн): 8,85 (s, 1H), 7,87-8,05 (m, 5H), 7,52-7,63 (m, 3H), 7,36 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), примесь димера приводит к увеличению интенсивности в диапазоне: 8,00, 7,92, 7,49-7,57, при этом наблюдаются два дополнительных пика, перекрывающихся с сигналами чистого димера: δ (ч/млн): 6,87 (d) и 6,80 (d).

3-(5-(5-Фтор-2-пиридил)-2-фурил)бензонитрил

B263

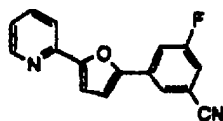


Продукт получают аналогичным способом. Pd(PPh₃)₄ (25 мг, 0,022 ммоль) добавляют в атмосфере аргона к раствору гексаметилдиолова (163 мг, 0,50 ммоль) и 5-фтор-2-бромпиридина (87 мг, 0,49 ммоль) в толуоле (4 мл). Полученный раствор перемешивают при 80°C в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры вторую порцию Pd(PPh₃)₄ (25 мг, 0,022 ммоль) и 3-(5-бромфуран-2-ил)бензонитрила (105 мг, 0,42 ммоль) добавляют к реакционной смеси, полученный раствор перемешивают при 110°C в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляют дихлорметаном и очищают на колонке с силикагелем SPE, 1 г, продукт элюируют дихлорметаном. После очистки экспресс-хроматографией (силикагель, 50-100% дихлорметана в гексане) получают 48,4 мг (43%) 3-(5-(5-фтор-2-пиридил)-2-фурил)бензонитрила (чистый по данным ГХ/МС). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (ч/млн): 8,48 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,51 (m, 3H),

7,11 (d, 1H), 6,88 (d, 1H).

3-Фтор-5-(5-(2-пиридил)-2-фурил)бензонитрил

B264



Промежуточное соединение 3-(5-бромфуран-2-ил)-5-фторбензо-нитрил

3-(5-Бромфуран-2-ил)-5-фторбензонитрил получают аналогичным способом из N-бромсукцинимид (123 мг, 0,69 ммоль), п-толуол-сульфокислоты (8 мг) и 3-фуран-2-илбензонитрила (128 мг, 0,68 ммоль) в бензоле (10 мл) при 80°C в течение 2,5 ч. После стандартной обработки и хроматографии (колонка с силикагелем SPE, 5 г, градиент 2,5-5% этилацетат в гексане) получают 181 мг (выход 86% в расчете на чистоту 86%, определенную по данным ГХ/МС) 3-(5-бромфуран-2-ил)-5-фторбензонитрила.

$\text{Pd(PPh}_3)_4$ (10 мг, 0,009 ммоль) добавляют в атмосфере аргона к раствору 3-(5-бромфуран-2-ил)-5-фторбензонитрила (180 мг, чистота 86%, 0,59 ммоль) и 2-триметилстаннилпиридина (193 мг, 0,80 ммоль) в толуоле (2,5 мл). Полученную смесь перемешивают при 110°C в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают экспресс-хроматографией (силикагель, 35-100% дихлорметан в гексане), получают 67,7 мг (43%) 3-фтор-5-(5-(2-пиридил)-2-фурил)бензонитрила. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ч/млн): 8,64 (d, 1H), 7,76-7,83 (m, 3H), 7,66 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 6,92 (d, 1H).

Пример 10. Синтез оксазолов через промежуточный оксазолон

Общая методика синтеза 3-циано-5-замещенных бензамидов:

К смеси водной гидроокиси аммония и этилацетата (соотношение 1:1)

при 0°C медленно добавляют бензоилхлорид (получен также из кислоты и оксалилхлорида). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, затем отделяют слой этилацетата. Водный слой тщательно экстрагируют этилацетатом, объединенные органические слои объединяют, промывают солевым раствором, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме, при этом получают целевой продукт.

Общая методика синтеза 2-арилоксазолонов:

К раствору бензамида в 1,2-дихлорэтана добавляют оксалилхлорид (4-5 экв.) и смесь нагревают с обратным холодильником в течение 18 ч. Растворитель удаляют в вакууме и неочищенные ацилизоцианаты растворяют в сухом эфире и затем добавляют из капельной воронки очень медленно диазометан (получен из N-метил-N-нитрозомочевины и 50% водного раствора КОН) в эфире до прекращения выделения пузырьков газа. Затем смесь фильтруют и получают 2-арилоксазолон.

Общая методика синтеза 2-арил-4-трифторметансульфониокси-1,3-оксазола:

К раствору 2-арилоксазолона и 2,6-лутидина (2 экв.) в CH₂Cl₂ при 0°C добавляют по каплям в течение 15 мин трифлатангидрид (1,5 экв.). Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и затем продукт очищают экспресс-хроматографией на силикагеле, продукт элюируют CH₂Cl₂.

Общая методика синтеза 2-арил-4-пирид-2-ил-1,3-оксазолов:

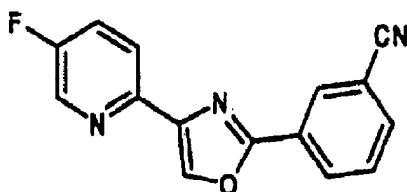
К смеси 2-арил-4-трифторметансульфониокси-1,3-оксазола, LiCl и 2-триметилстаннилпиридина в диоксане в атмосфере аргона добавляют Pd(PPh₃)₄ и смесь нагревают при 100°C в течение ночи. После охлаждения до

комнатной температуры растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают
экспресс-хроматографией на силикагеле, при этом получают требуемое
соединение.

Таким образом, с использованием общей методики синтеза оксазолов
через промежуточный оксазолон получают следующие соединения:

2-(3-Цианофенил)-4-(5-фторпирид-2-ил)-1,3-оксазол

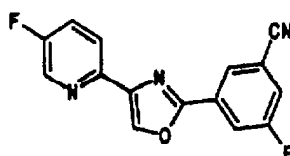
B265



2-(3-Цианофенил)-4-(5-фторпирид-2-ил)-1,3-оксазол (твердое вещество
грязно-белого цвета, 180 мг, выход 72%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,48 (d, 1H), 8,41
(s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,52
(dt, 1H).

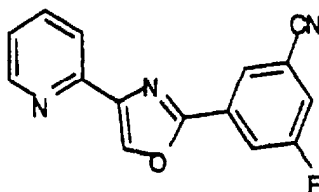
2-(3-Циано-5-фторфенил)-4-(5-фторпирид-2-ил)-1,3-оксазол

B266



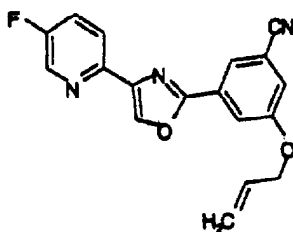
2-(3-Циано-5-фторфенил)-4-(5-фторпирид-2-ил)-1,3-оксазол (твердое
вещество белого цвета, 65 мг, выход 55%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,48 (d, 1H),
8,31 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,46 (m, 1H).

2-(3-Циано-5-фторфенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол

B267

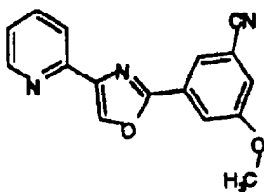
2-(3-Циано-5-фторфенил)-4-(2-пиридил)-1,3-оксазол (твердое вещество
белого цвета, 75 мг, выход 65%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,62 (d, 1H), 8,38 (s, 1H),
8,23 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (dt, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,24 (m, 1H).

2-(5-Аллилокси-3-цианофенил)-4-(5-фторпирид-2-ил)-1,3-оксазол

B268

2-(5-Аллилокси-3-цианофенил)-4-(5-фторпирид-2-ил)-1,3-оксазол
(твердое вещество грязно-белого цвета, 11 мг, выход 15%). ^1H ЯМР (CDCl_3)
 δ : 8,47 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,24 (s, 1H),
6,05 (m, 1H), 5,40 (m, 2H), 4,65 (d, 2H).

2-(3-Циано-5-метоксифенил)-4-(пирид-2-ил)-1,3-оксазол

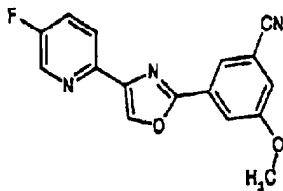
B269

2-(3-Циано-5-метоксифенил)-4-(пирид-2-ил)-1,3-оксазол (твердое
вещество белого цвета, 600 мг, выход 65%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,62 (d, 1H),

8,34 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 3,94 (s, 3H).

2-(3-Циано-5-метоксифенил)-4-(5-фторпирид-2-ил)-1,3-оксазол

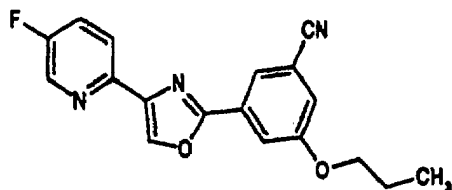
B270



2-(3-Циано-5-метоксифенил)-4-(5-фторпирид-2-ил)-1,3-оксазол (твердое вещество белого цвета, 35 мг, выход 35%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,47 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,93 (s, 3H).

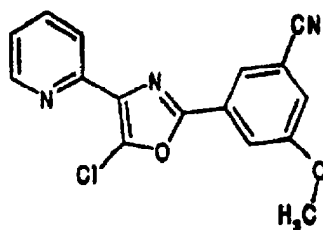
2-(3-Циано-5-н-пропилоксифенил)-4-(5-фторпирид-2-ил)-1,3-оксазол

B271



2-(3-Циано-5-н-пропилоксифенил)-4-(5-фторпирид-2-ил)-1,3-оксазол (твердое вещество белого цвета, 430 мг, выход 55%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,46 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,02 (t, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,07 (t, 3H).

2-(3-Циано-5-метоксифенил)-4-(пирид-2-ил)-5-хлор-1,3-оксазол

B272

N-хлорсукцинимид (32 мг, 0,24 ммоль) и бензоилпероксид (4,6 мг, 0,019 ммоль) добавляют к раствору 2-(3-циано-5-метоксифенил)-4-(5-пирид-2-ил)-1,3-оксазола (52 мг, 0,19 ммоль) в четыреххлористом углероде (2 мл). Смесь нагревают при 80°C в течение 4 ч. Растворитель удаляют в вакууме и продукт очищают на колонке с силикагелем SPE, 5 г, продукт элюируют в градиенте 5-10% этилацетата в гексане. Получают 2-(3-циано-5-метоксифенил)-4-(пирид-2-ил)-5-хлор-1,3-оксазол в виде твердого вещества белого цвета (30 мг, выход 51%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,75 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,29 (d, 2H), 3,93 (s, 3H).

Пример 11. Определение антагонистической активности соединений в отношении mGluR группы I

Культуры первичных астроцитов получают из новорожденных 3-5-дневных крыс Sprague-Dawley с использованием модификации Миллера (см. статью Miller и соавт., J. Neuroscience, 15(9):6103-6109, 1995). Затем первичную культуру клеток наносят на покрытые поли-L-лизинном флаконы в модифицированной среде Игла фирмы Dulbecco (DMEM), содержащей эмбриональную сыворотку коров (FCS). Через 6 суток культуру клеток встряхивают в течение ночи при 280 об/мин, затем переносят в среду для астроцитов (ADM), содержащую факторы роста для стимулирования

экспрессии mGluR5 (Miller и соавт., 1995). Для анализа в кювете культуры во флаконах стимулируют факторами роста в течение 3-5 дней, затем клетки собирают и обрабатывают для измерения выброса $[Ca^{+}]$, как описано ранее (Nemeth и соавт., 1998).

Перед проведением анализа с использованием флуоресцентного ридера для планшет FLIPR клетки культивируют в покрытых поли-L-лизинем 96-луночных планшетах с прозрачным дном и черными стенками и проводят определение выброса $[Ca^{+}]$ через три дня после стимуляции клеток ростовыми факторами. В каждую лунку 96-луночного планшета, содержащую культуру клеток, добавляют 4 мкМ раствор ацетоксиметилового эфира флуоресцентного кальциевого индикатора Fluo-3 (Molecular Probes, Eugene, Oregon) в 0,01% реагенте Pluronic. Анализ проводят в буферном растворе, содержащем 127 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 2 мМ $MgCl_2$, 0,7 мМ NaH_2PO_4 , 2 мМ $CaCl_2$, 0,422 мг/мл $NaHCO_3$, 2,4 мг/мл HEPES, 1,8 мг/мл глюкозы и 1 мг/мл БСА, фракция IV (pH 7,4).

Анализ проводят с использованием флуоресцентного ридера для планшет FLIPR и лазера (мощность - 0,800 Вт и скорость срабатывания затвора камеры прибора с зарядовой связью (CCD) - 0,4 с). Каждый эксперимент начинают добавлением в каждую лунку планшета по 180 мкл буферного раствора. Добавляют по 20 мкл из планшета с антагонистом, затем по 50 мкл из планшета с агонистом. После каждого добавления соединения регистрируют флуоресцентный сигнал 50 раз с интервалом в 1 с и затем 3 раза с интервалом в 5 с. Величину ответа измеряют по величине пика ответа в период регистрации сигнала.

Величины EC_{50} и IC_{50} определяют с использованием калибровочных

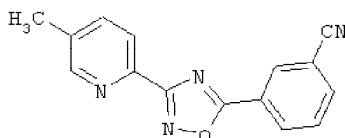
кривых концентрация-ответ (ККО), построенных по 8 точкам, определенным в двух параллельных экспериментах. ККО для агонистов получают путем сканирования всех ответов для определения максимальной величины ответа, наблюдаемой в лунках планшета. Подавление активности агониста с помощью антагониста нормализуют по среднему ответу на введение агониста в 14 контрольных лунках одного и того же планшета. По данным IC_{50} соединения по настоящему изобретению проявляют антагонистическую активность в отношении mGluR5, причем величины IC_{50} для этих соединений находятся в диапазоне от 11 до 9140 нМ.

Изобретение подробно описано на примере предпочтительных вариантов воплощения изобретения. Для специалиста в данной области техники будет очевидным, что возможны различные модификации настоящего изобретения, не выходящие за пределы сущности и объема притязаний изобретения.

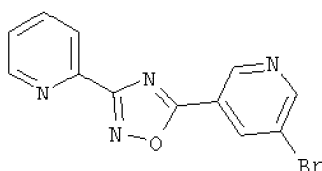
Формула изобретения

1. Гетерополициклическое соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

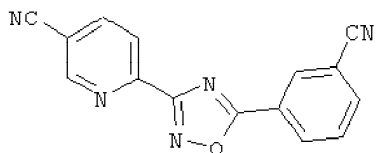
B57



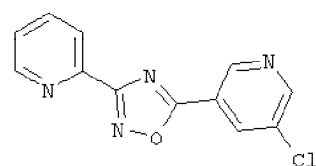
B65



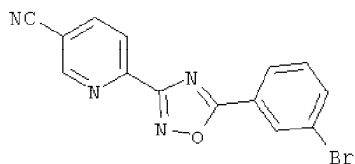
B58



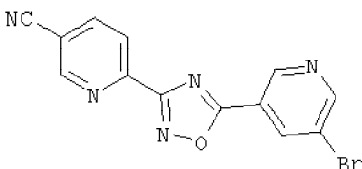
B66



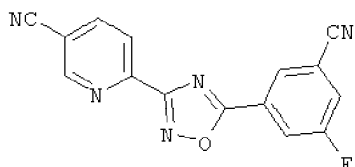
B59



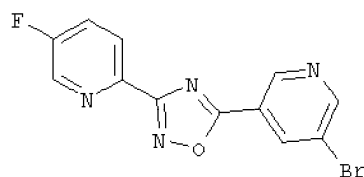
B67



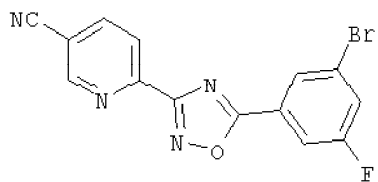
B60



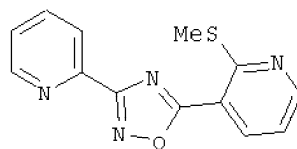
B68



B61

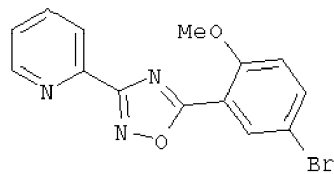


B69

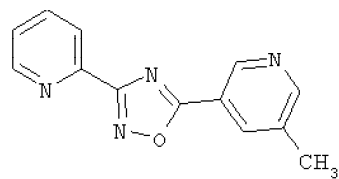


5

B62

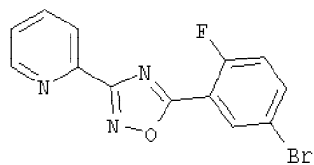


B70

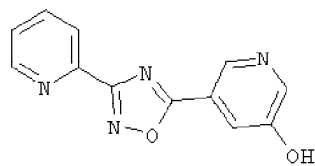


10

B63

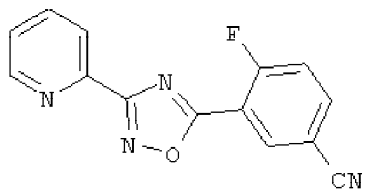


B71

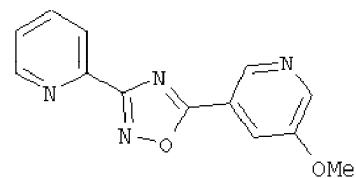


15

B64



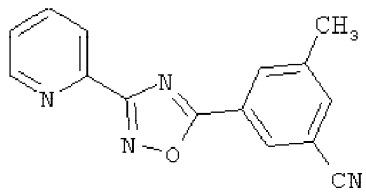
B72



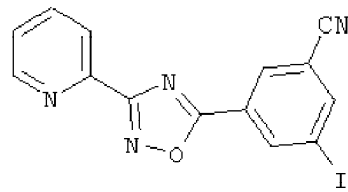
20

25

B73

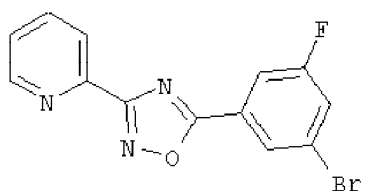


B81

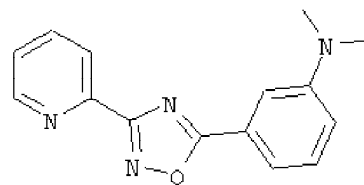


30

B74

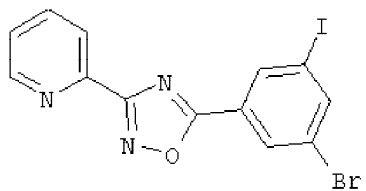


B82

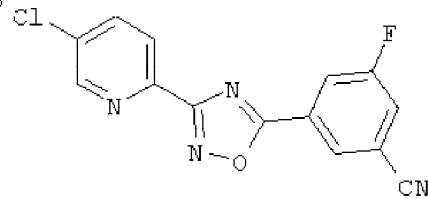


35

B75



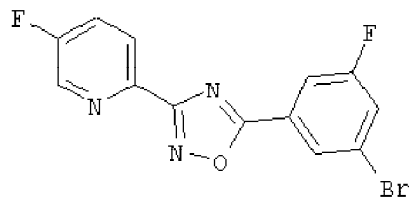
B83



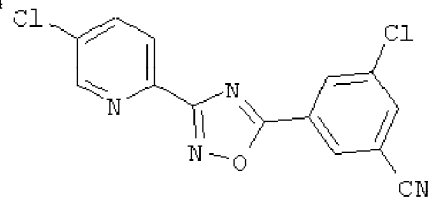
40

45

B76

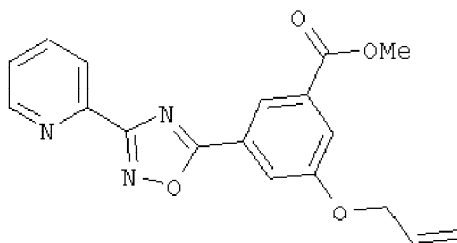


B84

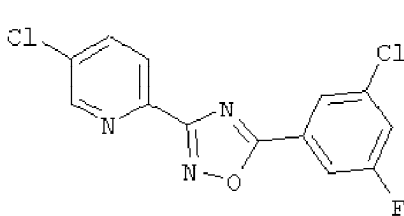


50

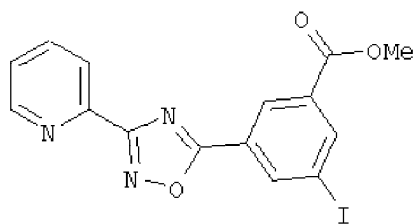
B77



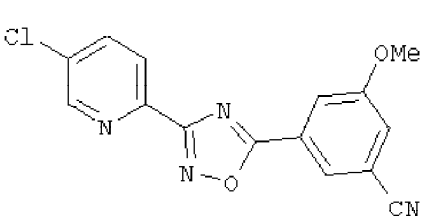
B85



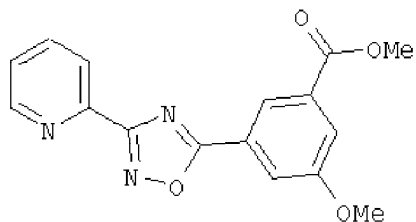
B78



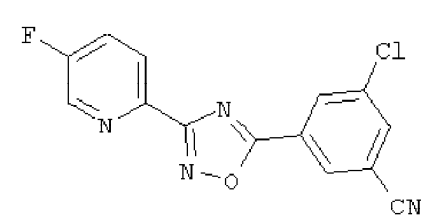
B86



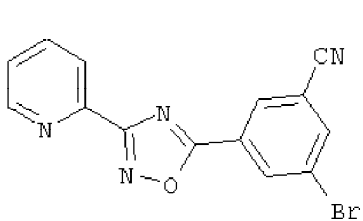
B79



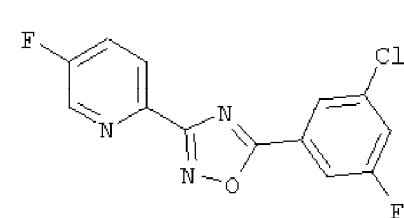
B87



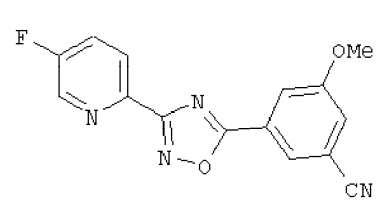
B80



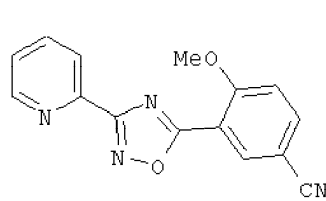
B88



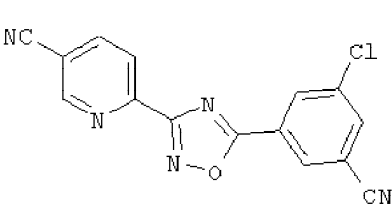
B89



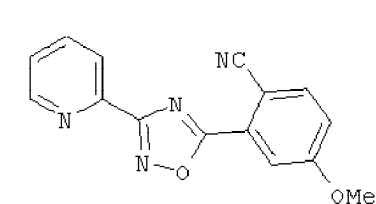
B97



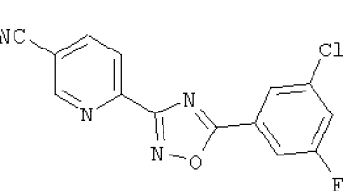
B90



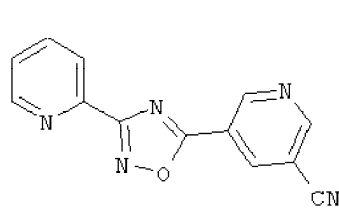
B98



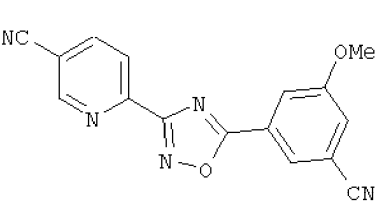
B91



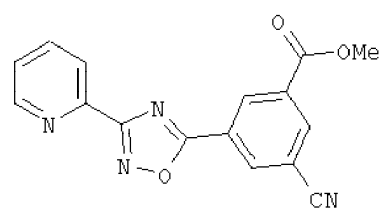
B99



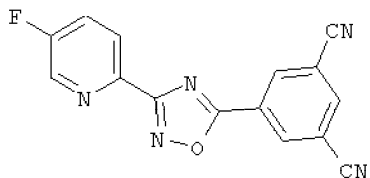
B92



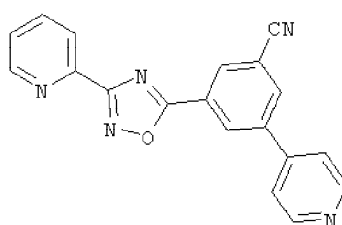
B100



B93

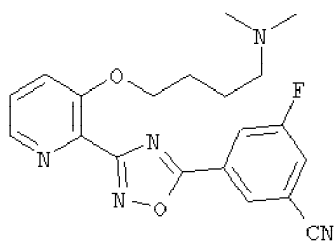


B101

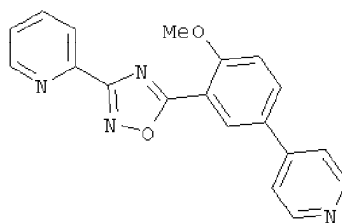


5

B94



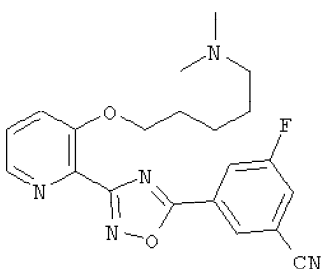
B102



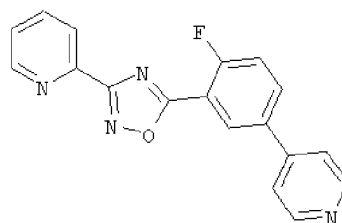
10

15

B95



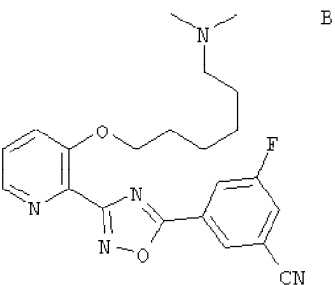
B103



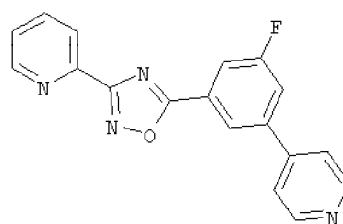
20

25

B96

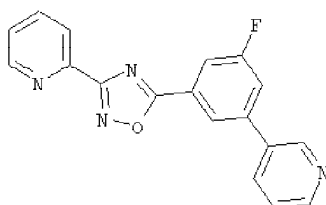


B104

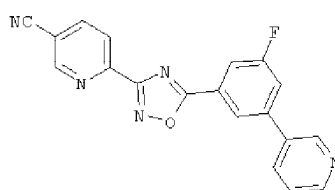


30

B105

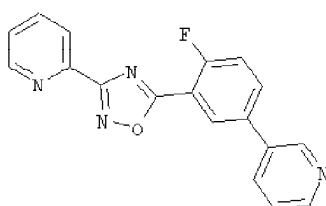


B113

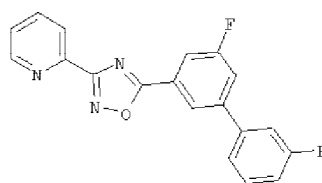


35

B106

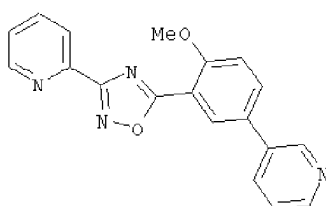


B114

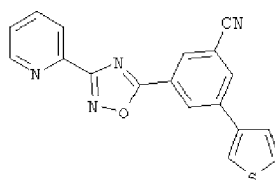


40

B107

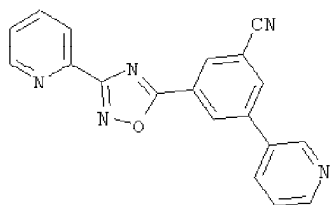


B115

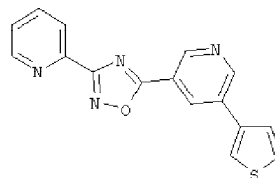


50

B108

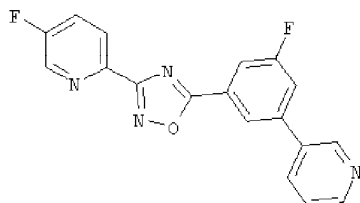


B116

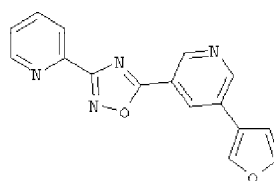


5

B109

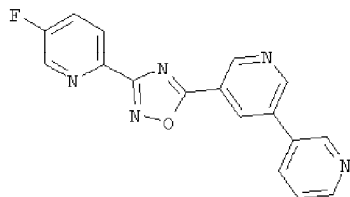


B117

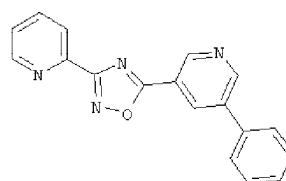


10

B110

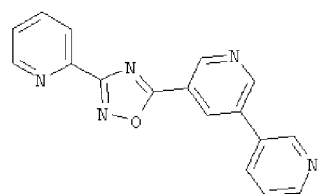


B118

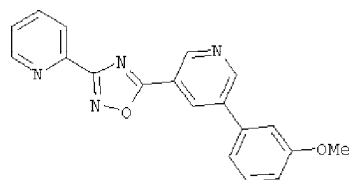


15

B111

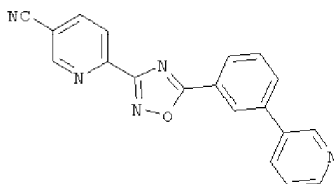


B119

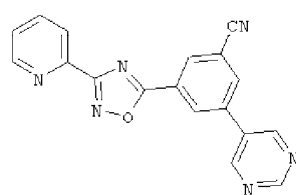


20

B112

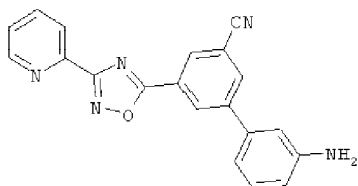


B120

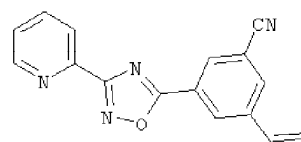


25

B121

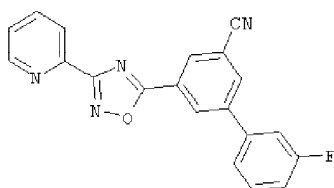


B129

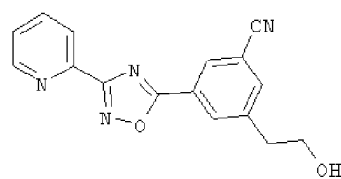


35

B122

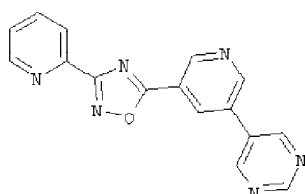


B130

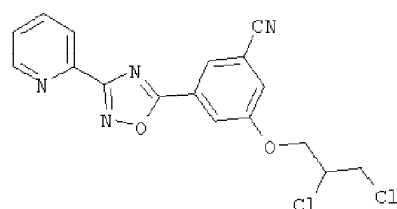


40

B123



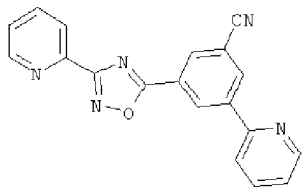
B131



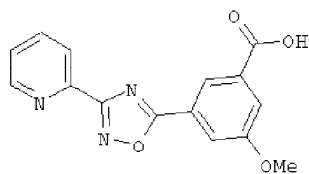
45

50

E124

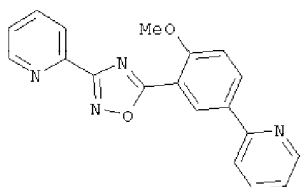


B132

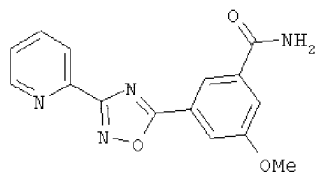


5

E125

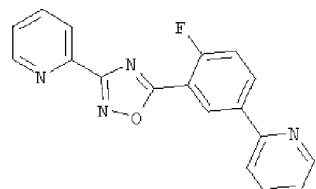


B133

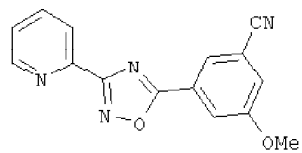


10

B126

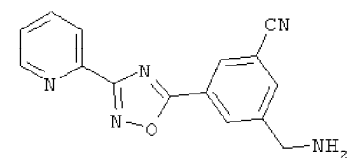


B134

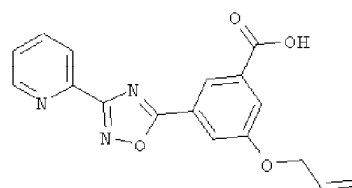


15

B127

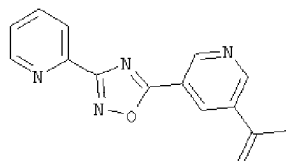


B135

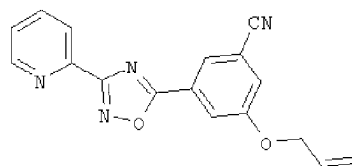


20

B128

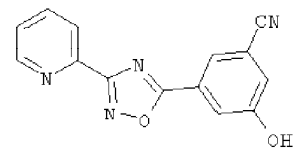


B136

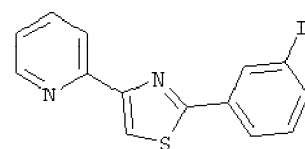


25

B137

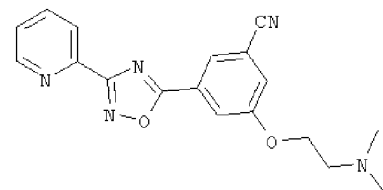


B145

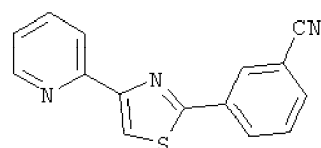


30

B138

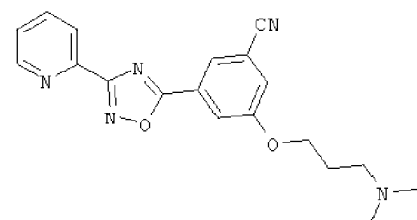


B146

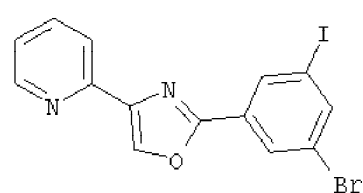


35

B139

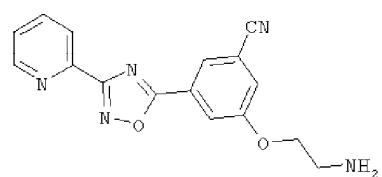


B147

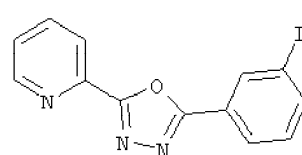


40

B140



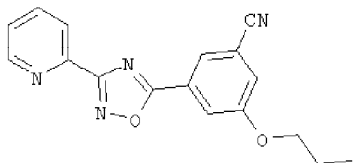
B148



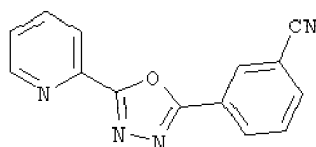
45

50

B141

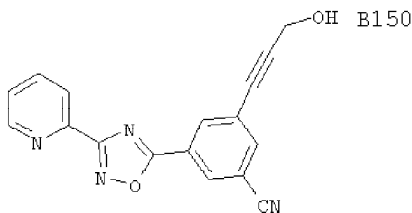


B149

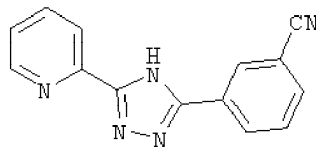


5

B142

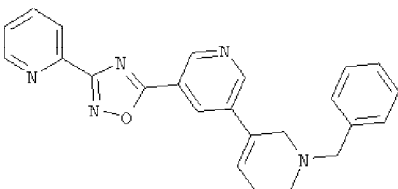


B150

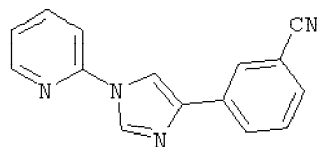


10

B143

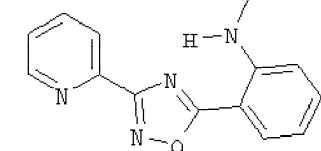


B151

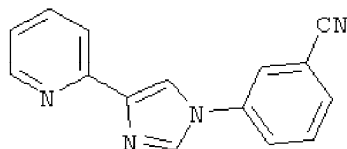


15

B144



B152



20

или его фармацевтически приемлемая соль.

25 2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой 3-(5-циано-2-пиридил)-5-(3-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой 3-(5-циано-2-пиридил)-5-(3-циано-5-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол.

30 4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой 3-(5-фторпирид-2-ил)-5-(3-циано-5-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол.

5. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью в отношении метаботропных глутаматных рецепторов mGluR группы I, отличающаяся тем, что она содержит терапевтически эффективное, нетоксичное количество соединения по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

35 6. Применение соединения по пп.1-4 для получения композиции, обладающей антагонистической активностью в отношении метаботропных глутаматных рецепторов mGluR группы I.

7. Применение по п.6, при котором композиция обладает антагонистической активностью в отношении метаботропных глутаматных рецепторов mGluR₅.

40

45

50