

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11)

015198

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: 2011.06.30

(21) Номер заявки: 200802036

(22) Дата подачи: 2007.03.22

(51) Int. Cl. A61K 31/166 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ АГЕНТЫ

(31) 0605881.2; 0623070.0

(32) 2006.03.23; 2006.11.16

(33) GB

(43) 2009.04.28

(86) PCT/GB2007/001012

(87) WO 2007/107758 2007.09.27

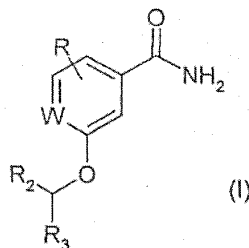
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БИОТА ЮРОП ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Браун Дэвид Риалл, Коллинз Ян,
Чаплевски Ллойд Джорж, Хайдон Дэвид
Джон (GB)

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

(56) WO-A-0066120
EP-A1-1500643
WO-A-2004078748

(57) Изобретение относится к применению соединения, которое представляет собой замещенный бензамид или пиридиламид формулы (I), или его соли, гидрата или сольвата для изготовления лекарственного препарата, используемого для лечения бактериальной инфекции



где R обозначает водород или 1, 2 или 3 заместителя, выбранных из водорода, галогена, OH и NH₂; W обозначает C(R₁)- или =N-; R₁ обозначает водород или фтор и R₂ обозначает метил, водород или фтор; R₃ обозначает радикал формулы (Alk¹)_m-(Z)_p-(Alk²)_n-Q, где m, p и n независимо равны 0 или 1, при условии, что по меньшей мере один из m, p и n равен 1, Z обозначает -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -S(O₃)-, -NH-, -N(CH₃)-, -N(CH₂CH₃)-, -C(=O)-, -O-C(=O)-, -C(=O)-O-, или возможно замещенный двухвалентный моноциклический карбоциклический или гетероциклический радикал, содержащий 3-6 атомов в кольце; или возможно замещенный двухвалентный бициклический гетероциклический радикал, содержащий 5-10 атомов в кольце или нафтил; Alk¹ и Alk² обозначают возможно замещенные C₁-C₆ алкилен, C₂-C₆ алкенилен или C₂-C₆ алкинилен, которые могут заканчиваться или прерываться -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -S(O₃)-, -NH-, -N(CH₃)- или -N(CH₂CH₃)-; и Q обозначает водород, галоген, нитрил (CN) или гидроксил, или возможно замещенный моноциклический карбоциклический или гетероциклический радикал, содержащий 3-7 атомов в кольце, или возможно замещенный двухвалентный бициклический гетероциклический радикал, содержащий 5-10 атомов в кольце.

015198

B1

B1

015198

Данное изобретение относится к классу замещенных бензамидов и пиридиламидов в качестве антибактериальных агентов, к новым членам этого класса как таковым и к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения.

Предпосылки создания изобретения

Известны многие классы антибактериальных агентов, включая пенициллины и цефалоспорины, тетрациклины, сульфонамиды, монобактамы, флуорхинолоны и хинолоны, аминогликозиды, гликопептиды, макролиды, полимиксины, линкозамиды, триметоприм и хлорамфеникол. Основные механизмы действия этих классов антибактериальных агентов отличаются друг от друга.

Резистентность бактерий ко многим антибактериальным агентам является большой проблемой. Соответственно, существует постоянная необходимость в создании альтернативных антибактериальных агентов, особенно тех, которые имеют механизмы действия, фундаментально отличающиеся от механизма действия известных классов соединений.

Среди грамположительных патогенов, таких как стафилококки, стрептококки, микробактерии и энтерококки, появились резистентные штаммы, с которыми особенно трудно бороться. Примерами таких штаммов являются *Staphylococcus aureus* (MRSA), резистентный к метициллину, негативный в отношении коагулазы *staphylococci* (MRCNS), резистентный к пенициллину *Streptococcus pneumoniae* и резистентный в отношении многих лекарств *Enterococcus faecium*. Вследствие быстрого возникновения резистентных ко многим лекарствам бактерий огромное значение имеет разработка антибактериальных агентов с новыми механизмами действия, которые эффективны против растущего числа резистентных бактерий, в особенности резистентных к ванкомицину *enterococci* и резистентных к бета-лактамам антибиотикам бактерий, таких как резистентные к метициллину *Staphylococcus aureus*.

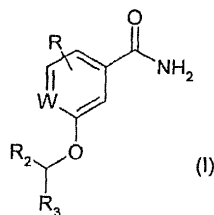
Деление клеток представляет значительный интерес для фармацевтической промышленности как мишень, поскольку оно включает группу консервативных целевых белков, которые все являются существенными для жизнеспособности широкого класса бактерий, их активность полностью отличается от активности белков, участвующих в процессе деления клеток у млекопитающих. Ряд соединений, которые действуют на компоненты механизма деления клеток, уже был описан (Ohashi, Y. et al. *J. Bacteriol.* 181, 1348-1351 (1999), Jennings, L.D. et al. *Bioorg. Med. Chem.* 12, 5115-5131 (2004), Sutherland, A.G. et al. *Org. Biomol. Chem.* 1, 4138-4140 (2003), Margalit, D.N. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 11821 - 11826 (2004), Wang, J. et al. *J. Biol. Chem.* 278, 44424 -44428 (2003), White, E.L. et al. *J. Antimicrob. Chemother.* 50, 111 - 114 (2002), Reynolds, R.C. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, 3161 - 3164 (2004) и Stokes et al. *J. Biol. Chem.* 280, 39709-39715 (2005)). До сих пор большинство усилий было направлено на белок FtsZ, так как он обладает несколькими видами биохимической активности, которые можно определить *in vitro*. К сожалению, большинство соединений, описанных до сих пор, или имеют относительно низкую активность, нежелательные фармакологические свойства, или неизвестную специфичность.

Сущность изобретения

Данное изобретение основано на обнаружении того факта, что класс замещенных бензамидов и пиридиламидов обладает антибактериальной активностью, о чем свидетельствует ингибирование роста бактерий членами этого класса. Соединения эти проявляют активность в отношении штаммов грамположительных бактерий, таких как стафилококки, клостридии, листерии и бациллы, например, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* и *Staphylococcus saprophyticus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus anthracis* и *Bacillus cereus*. Хотя это изобретение не ограничено какой-либо конкретной гипотезой, касающейся механизма действия указанных соединений, в настоящее время считают, что такая активность опосредована соединениями, ингибирующими деление клеток за счет связывания FtsZ.

Подробное описание изобретения

Согласно широкому аспекту данного изобретения предусмотрено применение соединения, которое представляет собой замещенный бензамид или пиридиламид формулы (I) или его соли, гидрата или сольвата при изготовлении лекарственного препарата, используемого для лечения бактериальной инфекции.



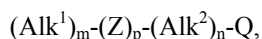
где

R обозначает водород или 1, 2 или 3 заместителя, выбранных из водорода, галогена, OH и NH₂;

W обозначает C(R₁)- или =N-;

R₁ обозначает водород или фтор и R₂ обозначает метил, водород или фтор;

R₃ обозначает радикал формулы



где m , p и n независимо равны 0 или 1, при условии, что по меньшей мере один из m , p и n равен 1, Z обозначает $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O}_2)-$, $-\text{S}(\text{O}_3)-$, NH , $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ или возможно замещенный двухвалентный моноциклический карбоциклический или гетероциклический радикал, содержащий 3-6 атомов в кольце;

или возможно замещенный двухвалентный бициклический гетероциклический радикал, содержащий 5-10 атомов в кольце или нафтил;

Alk^1 и Alk^2 обозначают возможно замещенные C_1 - C_6 алкилен, C_2 - C_6 алкенилен или C_2 - C_6 алкинилен, которые могут заканчиваться или прерываться $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O}_2)-$, $-\text{S}(\text{O}_3)-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ или $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$; и

Q обозначает водород, галоген, нитрил (CN) или гидроксил или возможно замещенный моноциклический карбоциклический или гетероциклический радикал, содержащий 3-7 атомов в кольце или возможно замещенный двухвалентный бициклический гетероциклический радикал, содержащий 5-10 атомов в кольце; при этом,

возможно замещенный означает замещенный от одного до четырех совместимыми заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1 - C_6)алкила, (C_2 - C_6)алкенила, (C_2 - C_6)алкинила, (C_1 - C_6)алкокси, гидроксид, гидроксид (C_1 - C_6)алкила, меркапто, меркапто(C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)алкилтио, галогена, полностью или частично фторированного (C_1 - C_3)алкила, (C_1 - C_3)алкокси или (C_1 - C_3)алкилтио, нитро, нитрила ($-\text{CN}$), оксо($=\text{O}$), фенила, фенокси, моноциклический гетероарил или гетероарилокси, содержащего 5 или 6 атомов в кольце, $-\text{COOR}^A$, $-\text{COR}^A$, $-\text{OCOR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{CONR}^A\text{R}^B$, $-\text{SO}_2\text{NR}^A\text{R}^B$, $-\text{NR}^A\text{R}^B$, OCONR^AR^B , $-\text{NR}^B\text{COR}^A$, $-\text{NR}^B\text{COOR}^A$, $-\text{NR}^B\text{SO}_2\text{OR}^A$ или $-\text{NR}^A\text{CONR}^A\text{R}^B$, где R^A и R^B независимо обозначают водород или (C_1 - C_6)алкил, или в случае когда R^A и R^B соединены с одним и тем же атомом N, R^A и R^B , взятые вместе с этим атомом азота, могут образовать циклическое азотосодержащее кольцо, и

где гетероцикл включает гетероарил, и, означает моно- или бициклический неароматический радикал, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из S, N и O, и гетероарил относится к моно- или бициклическому ароматическому радикалу, содержащему один или более гетероатомов, выбранных из S, N и O.

Согласно другим широким аспектам данное изобретение охватывает:

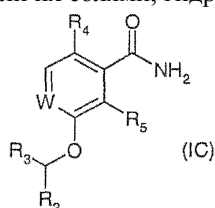
(i) способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, страдающего от такой инфекции, включающий введение этому субъекту такого количества соединения формулы (I), указанной выше, которое достаточно для ингибирования роста бактерий;

(ii) способ устранения бактериального загрязнения субстрата, включающий нанесение на участок этого загрязнения такого количества соединения формулы (I), указанной выше, которое достаточно для ингибирования роста бактерий;

(iii) применение соединения формулы (I), указанной выше, для изготовления препарата для лечения бактериальной инфекции.

Некоторые члены класса соединений формулы (I), указанной выше, считаются новыми, и изобретение включает все такие новые члены этого класса.

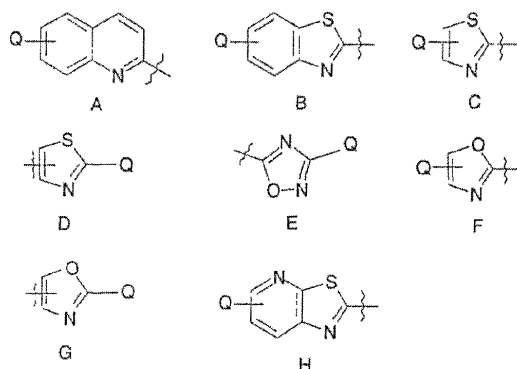
Данное изобретение также включает новые соединения, которые являются замещенными бензамидами или пиридиламидами формулы (IC) или их солями, гидратами или сольватами:



где W обозначает $=\text{C}(\text{R}_1)-$ или $=\text{N}-$;

R_1 обозначает водород или фтор и R_2 обозначает водород, метил или фтор;

R_4 и R_5 независимо обозначают фтор или хлор, или один из R_4 и R_5 обозначает водород, в то время, как другой является фтором или хлором; и R_3 обозначает радикал, выбранный из радикалов следующих формул A-H, где каждое свободное положение в кольце может быть замещено:



где Q обозначает водород, галоген, нитрил или гидроксил; или возможно замещенный моноциклический карбоциклический или гетероциклический радикал, содержащие 3-6 атомов в кольце или возможно замещенный бициклический гетероциклический радикал, содержащий 5-10 атомов в кольце, причем возможно замещенный означает замещенный от одного до четырех совместимыми заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкокси, гидроксид, гидроксид (C₁-C₆)алкила, меркапто, меркапто(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкилтио, галогена, полностью или частично фторированного (C₁-C₃)алкила, (C₁-C₃)алкокси или (C₁-C₃)алкилтио, нитро, нитрила (-CN), оксо (=O), фенила, фенокси, моноциклический гетероарил или гетероарилокси, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, -COOR^A, -COR^A, -OCOR^A, -SO₂R^A, -CONR^AR^B, -SO₂NR^AR^B, -NR^AR^B, OCONR^AR^B, -NR^BCOR^A, -NR^BCOOR^A, -NR^BSO₂OR^A или -NR^ACONR^AR^B где R^A и R^B независимо обозначают водород или (C₁ - C₆)алкил, или, в случае, когда R^A и R^B соединены с одним и тем же атомом N, R^A и R^B, взятые вместе с этим атомом азота, могут образовать циклическое азотосодержащее кольцо.

Терминология

Используемый в данном описании термин "(C_a-C_b)алкил", где a и b являются целыми числами, относится к линейному или разветвленному алкильному радикалу, содержащему от "a" до "b" атомов углерода. Так, например, когда a равен 1 и b равен 6, термин включает этил, пропил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор. бутил, трет. бутил, н-пентил и н-гексил.

Используемый термин "двухвалентный (C_a-C_b)алкилен", где a и b являются целыми числами, относится к насыщенную углеводородную цепь, содержащую от "a" до "b" атомов углерода и две ненасыщенные валентности. Например, этот термин охватывает метилен, этилен, н-пропилен и н-бутилен.

Используемые термин "(C_a-C_b)алкенил, где a и b являются целыми числами, относится к линейному или разветвленному алкенилу, содержащему от "a" до "b" атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь или E-, или Z-стереохимии, где это возможно. Этот термин включает, например, винил, аллил, 1-й 2-бутенил и 2-метил-2-пропенил.

Используемый термин "двухвалентный (C_a-C_b)алкинилен" означает углеводородную цепь, содержащую от "a" до "b" атомов углерода, по меньшей мере, одну двойную связь и две ненасыщенные валентности. Например, этот термин включает -CH=CH- (винилен), -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH=CH- и -CH=CH-CH₂-CH₂-CH=CH-.

Применяемый в данной заявке термин "C_a-C_bалкинил", где a и b являются целыми числами, означает линейный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий от "a" до "b" атомов углерода и, в дополнение по меньшей мере одну тройную связь. Этот термин включает, например, этинил, 1-пропинил, 1- и 2-бутинил, 2-метил, 2-пропинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил и 5-гексинил.

Применяемый термин "двухвалентный (C_a-C_b)алкинилен, где a и b являются целыми числами, означает двухвалентную углеводородную цепь, содержащую от "a" до "b" атомов углерода и, по меньшей мере, одну тройную связь. Этот термин включает, например, -C≡C-, -C≡C-CH₂- и -CH₂-C≡C-.

Используемый термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или мостиковому моноциклическому насыщенному карбоциклическому радикалу, содержащему 3-8 атомов углерода, и включает, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и бицикло [2.2.1]-гепт-1-ил.

Применяемый в данной заявке термин "арил" относится к моно- или бициклическому карбоциклическому ароматическому радикалу, примерами которого являются фенил и нафтил.

Используемый, не являющийся узаконенным, термин "гетероарил" относится к моно- или бициклическому ароматическому радикалу, содержащему один или более гетероатомов, выбранных из S, N и O, и включает радикалы, содержащие два таких моноциклических кольца или одно такое моноциклическое кольцо и один моноциклический арил, которые являются конденсированными или непосредственно связанными ковалентной связью.

Примеры таких радикалов включают тиенил, бензтиенил, фурил, бензфурил, пирролил, имидазо-

лил, бензимидазолил, тиазолил, бензтиазолил, тиазолопиридинил, изотиазолил, бензизотиазолил, пирозолил, оксазолил, бензоксазолил, изоксазолил, бензизоксазолил, изотиазолил, триазолил, бензтриазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, триазинил, индолил и индазолил.

Используемый, не имеющий строго определения термин "гетероцикл" или "гетероциклический радикал" включает "гетероарил", определение которого дано выше, и, кроме того, означает моно- или бициклический неароматический радикал, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из S, N и O. Примеры этих радикалов включают пирролил, фуранил, тиенил, пиперидинил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, пирозолил, пиридинил, пирролидинил, пиримидинил, морфолинил, пиперазинил, индолил, морфолинил, бензфуранил, пиранил, изоксазолил, бензимидазолил, метилен - диоксифенил, этилендиоксифенил, малеимидную группу и сукцинимидную группу.

Если иное не указано в контексте описания, термин "замещенный", относящийся здесь к любому радикалу, означает радикал, замещенный от 1 до 4 совместимыми заместителями, каждый из которых может независимо означать, например, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)алкокси, гидроксид, гидроксид (C₁-C₆)алкил, меркапто, меркапто(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкилтио, галоид (включая фтор, бром и хлор), полностью или частично фторированный (C₁-C₃)алкил, (C₁-C₃)алкокси или (C₁-C₃)алкилтио, такой как трифторметил, трифторметокси и трифторметилтио, нитро, нитрил (-CN), оксо (=O), фенил, фенокси, моноциклический гетероарил или гетероарилокси, содержащие 5 или 6 атомов, в кольце, -COOR^A, -COR^A, -OCOR^A, -SO₂R^A, -CONR^AR^B, -SO₂NR^AR^B, -NR^AR^B, OCONR^AR^B, -NR^BCOR^A, -NR^BCOOR^A, -NR^BSO₂OR^A или -NR^ACONR^AR^B где R^A и R^B независимо обозначают независимо водород или (C₁-C₆)алкил, или, в случае, когда R^A и R^B соединены с одним и тем же атомом N, R^A и R^B, взятые вместе с этим атомом азота, могут образовать циклическое аминосодержащее кольцо. Когда заместителем является фенил, фенокси или моноциклический гетероарил или гетероарилокси с 5 или 6 атомами в кольце, фенил или гетероарил могут сами быть замещены любым из перечисленных выше заместителей кроме фенила, фенокси, гетероарила или гетероарилокси. "Возможным заместителем" или "заместителем" может быть одна из перечисленных выше групп.

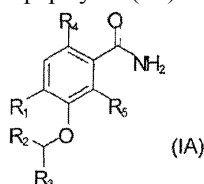
Применяемый здесь термин "соль" включает соли присоединения к основанию, к кислоте и четвертичные соли. Соединения по изобретению, являющиеся кислотными, могут образовывать соли, включая фармацевтически приемлемые соли, с основаниями, такими как гидроокиси щелочных металлов, например, гидроокиси натрия и калия; гидроокиси щелочно-земельных металлов, например, гидроокиси кальция, бария и магния; с органическими основаниями, например, с N-метил-D-глюкамином, холин- трис (гидроксиметил)аминометаном, L-аргинином, L-лизином, N-этилпиперидином, дибензиламином и т.п. Соединения формулы (I), являющиеся основными, могут образовывать соли, включая фармацевтически приемлемые соли, с неорганическими кислотами, например, с галоидводородными кислотами, такими как соляная или бромистоводородная кислоты, серная кислота, азотная кислота или фосфорная кислота и т.п.; и с органическими кислотами, например, с уксусной, винной, янтарной, фумаровой, малеиновой, яблочной, салициловой, лимонной, метансульфокислотой, п-толуол-сульфокислотой, глутаминовой, молочной и миндальной кислотами и т.п. Подходящие соли можно найти в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Термин "сольват" применяется для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение по изобретению и стехиометрическое количество одного или более фармацевтически приемлемых растворителей, например, этанола. Термин "гидрат" применяется, когда растворителем является вода.

Соединения по изобретению, которые содержат один или более существующих или возможных хиральных центров вследствие наличия асимметричных атомов углерода, могут существовать в виде ряда энантиомеров или диастереомеров с R- или S-стереохимией у каждого хирального центра. Данное изобретение включает все такие энантиомеры и диастереомеры и их смеси.

Аспекты изобретения

Конкретный подкласс соединений, используемых в качестве антибактериальных агентов согласно данному изобретению, включает соединения формулы (IA)



где R₄ и R₅ независимо обозначают фтор или хлор или один из R₄ и R₅ обозначает водород, а другой обозначает фтор или хлор, и R₁, R₂ и R₃ указаны выше для формулы (I).

Другой конкретный подкласс соединений, являющихся антибактериальными агентами согласно данному изобретению, образуют соединения формулы (IB):

лом, выбранным из любых двухвалентных радикалов Z, которые особо описаны выше, но с одной из ненасыщенных валентностей, которая насыщена водородом или возможным заместителем.

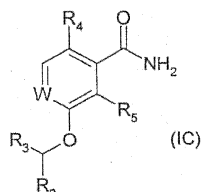
В соединениях, которых касается данное изобретение, и в любом из подклассов или вариантов таких соединений, описанных выше, "n" и/или "m" может быть равен 0.

Во всех соединениях и классах соединений, которых касается данное изобретение, является типичным, чтобы радикал R_3 не превышал длину неразветвленной насыщенной углеводородной цепи, содержащей 14 атомов углерода, то есть его длина не должна превышать примерно 16 ангстрем. Например, эта длина может быть эквивалентна длине неразветвленной насыщенной углеводородной цепи с 6 - 12 атомами углерода или 9-12 такими атомами, то есть цепи, содержащей от примерно 6 до примерно 14 таких атомов углерода и от примерно 10 до примерно 14 ангстрем, соответственно.

В соединениях, которых касается данное изобретение, Alk^1 и Alk^2 , когда они имеются, могут быть, например, возможно замещенными линейными C_1 - C_6 алкиленом, C_2 - C_6 алкениленом или C_2 - C_6 алкиниленом, каждый из которых может заканчиваться или прерываться группами -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NH-, -N(CH₃)-, или -N(CH₂CH₃)-, -C(=O)-, -O-C(=O)-, -C(=O)-O-.

Любые возможные заместители R и любые возможные заместители, содержащиеся в Alk^1 , Alk^2 , Z и Q могут быть выбраны, например, из метила, -OCH₃-, -CF₃-, -OCF₃-, этила, циклопропила, оксогруппы, гидроксильной, F, Cl, Br, цианогруппы, ацетила, аминогруппы, метиламиногруппы, диметиламино, ацетиламино, карбаматной группы, -CONH₂, нитро, -COOH и -CH₂OH.

Соединения формулы (IC) per se и их соли, гидраты или сольваты составляют особый аспект изобретения.

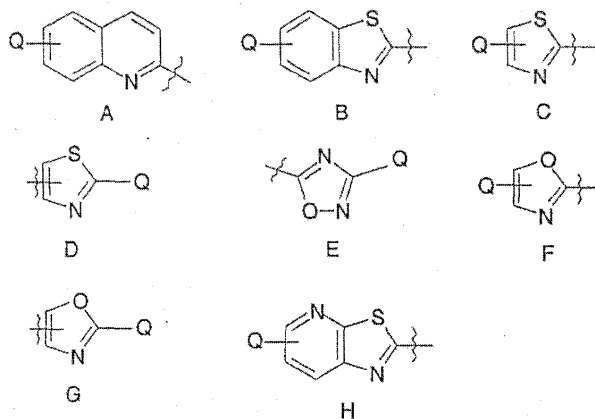


где W обозначает =C(R₁)- или =N-;

R₁ обозначает водород или фтор и R₂ обозначает водород, метил или фтор;

R₄ и R₅ независимо обозначают фтор или хлор, или один из R₄ и R₅ обозначает водород, в то время, как другой является фтором или хлором; и

R₃ обозначает радикал, выбранный из радикалов следующих формул A-H, где каждое свободное положение в кольце может быть замещено:



где Q обозначает водород, галоген, нитрил или гидроксил; или возможно замещенный моноциклический карбоциклический или гетероциклический радикал, содержащие 3-6 атомов в кольце или возможно замещенный бициклический гетероциклический радикал, содержащий 5-10 атомов в кольце, причем возможно замещенный означает замещенный от одного до четырех совместимыми заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1 - C_6)алкила, (C_2 - C_6)алкенила, (C_1 - C_6)алкинила, (C_1 - C_6)алкокси, гидроксильной, гидроксильной (C_1 - C_6)алкила, меркапто-, меркапто(C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)алкилтио, галогена, полностью или частично фторированного (C_1 - C_3)алкила, (C_1 - C_3)алкокси или (C_1 - C_3)алкилтио, нитро, нитрила (-CN), оксо (=O), фенила, фенокси, моноциклический гетероарила или гетероарилокси, содержащего 5 или 6 атомов в кольце, -COOR^A, -COR^A, -OCOR^A, -SO₂R^A, -CONR^AR^B, -SO₂NR^AR^B, -NR^AR^B, OCONR^AR^B, -NR^BCOR^A, -NR^BCOOR^A, -NR^BSO₂OR^A или -NR^ACONR^AR^B где R^A и R^B независимо обозначают водород или (C_1 - C_6)алкил, или, в случае, когда R^A и R^B соединены с одним и тем же атомом N, R^A и R^B, взятые вместе с этим атомом азота, могут образовать циклическое азотосодержащее кольцо.

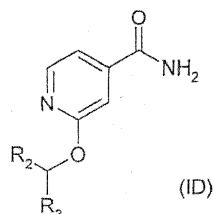
В соединениях формулы (IC) предпочтительно, чтобы W обозначал =C- и R₂ обозначал водород.

В соединениях формулы (IC) Q в радикале R₃ может быть водородом или возможно замещенным фенилом.

В конкретном подклассе соединений (IC) R_3 является возможно замещенными хиолин-2-илом, бензотиазол-2-илом, тиазол-2-илом, тиазол-4-илом, тиазол-5-илом, оксадиазол-3-илом, оксадиазол-5-илом, оксазол-2-илом, оксазол-4-илом, оксазол-5-илом или тиазол пиридин-2-илом.

Возможными заместителями, которые могут содержаться в R_3 соединения per se по изобретению включают радикалы, выбранные из метила, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, этила, циклопропила, оксогруппы, гидроксила, F, Cl, Br, цианогруппы, ацетила, аминогруппы, метиламиногруппы, диметиламино, ацетиламино, карбаматной группы, $-CONH_2$, нитро, $-COOH$ и $-CH_2OH$.

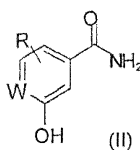
Соединения формулы (ID) per se, их соли, гидраты или сольваты также составляют особый аспект изобретения.



где R_2 обозначает водород, метил или фтор и R_3 имеет значения, указанные для формулы (IC).

Конкретные примеры соединений, которых касается данное изобретение, включают соединения, описанные в примерах ниже.

Известные многочисленные пути подхода к синтезу соединений формулы (I), которых касается данное изобретение, но все они основаны на известных методах, известных специалисту в области органического синтеза. Так, соединения формулы (I) могут быть получены способами, известными из обычной литературы и известными специалистам. Типичными литературными источниками являются "Advanced Organic Chemistry", 4th Edition (Wiley), J. March, "Comprehensive Organic Transformation", 2nd Edition (Wiley), R.C. Iarock, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2nd Edition (Pergamon), A.R. Katritzky, обзорные статьи, такие как опубликованные в "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev." или первичные источники, которые можно найти при поиске online или из вторичных источников, таких как "Chemical Abstracts" или "Beilstein". Соединения (I) могут быть получены, например, путем введения радикала $-(Alk^1)_m-(Z)_p-(Alk^2)_n-Q$ в гидроксильную группу соединения формулы (II).



Подробности подхода к синтезу и схемы получения промежуточных соединений (II) приведены в следующих ниже примерах.

Как указано выше, соединения, которых касается данное изобретение, являются антибактериальными агентами, так как они ингибируют рост бактерий. Следовательно, они пригодны для лечения бактериальной инфекции у людей и животных, например, других млекопитающих, птиц и рыб. Соединения эти включают такие соединения, которые ингибируют рост грамположительных микроорганизмов, таких как *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus*, некоторые из соединений являются также активными в отношении некоторых грамотрицательных организмов.

Следует иметь в виду, что величина конкретных доз для любого конкретного пациента будет зависеть от различных факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, вес, общее состояние здоровья, пол, питание, время введения, путь введения, скорость выделения, комбинацию лекарств и степень серьезности болезни, лечение которой проводится. Как это требуется в фармацевтической практике, безопасные и разрешенные дозы определяют при клинических испытаниях, и дневные дозы могут меняться в широких пределах и подбираются в зависимости от индивидуальных требований в каждом конкретном случае. Однако обычно доза, подобранная для каждого метода введения соединения самого по себе, составляет от 0,0001 до 150 мг/кг веса. Такую дозу можно принимать, например, от 1 до 5 раз в день. При внутривенном введении подходящая дневная доза равна от 0,0001 до 150 мг/кг веса. Дневную дозу можно вводить однократно или несколькими порциями по принятой схеме приема.

Соединения, которых касается данное изобретение, могут быть приготовлены для любого пути введения в соответствии с их фармакокинетическими свойствами, например для введения перорально, топическим путем или в виде парентеральных растворов и суспензий. Вводимые перорально композиции могут быть в виде таблеток, капсул, порошков, гранул, леденцов, гелевых или жидких препаратов. Таблетки и капсулы для орального введения могут быть в виде стандартных доз и могут содержать обычные эксципиенты, такие как связующие агенты, например, сироп, смола акации, желатин, сорбит, трагакант или поливинилпирролидон; наполнители, например, лактозу, сахар, маисовый крахмал, фосфат кальция, сорбит или глицин; смазочный агент для таблеток, например стеарат магния, тальк, полиэтиленгликоль

или двуокись кремния; дезинтегранты, например, картофельный крахмал, или приемлемые смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия. Таблетки могут иметь покрытие, полученное методами, хорошо известными в обычной фармацевтической практике. Оральные жидкие препараты могут быть в виде, например, водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров или могут быть в виде сухого продукта, который затем восстанавливают при помощи воды или другого подходящего носителя перед применением. Такие жидкие препараты могут содержать обычные добавки, такие как суспендирующие агенты, например, сорбит, сироп, метилцеллюлозу, сироп глюкозы, желатин, гидрированные съедобные жиры; эмульгаторы, например, лецитин, моноолеат сорбитана или смола акации; неводные носители (которые могут включать съедобные масла), например, миндальное масло, фракционированное кокосовое масло, эфиры масел, такие как эфиры глицерина, пропиленгликоль или этиловый спирт; консерванты, например, метил- или пропил-п-оксибензоат или сорбиновая кислота, и, если желательно, ароматизирующие или окрашивающие добавки.

Для топического нанесения на кожу лекарство вводится в состав крема, лосьона или мази. Кремы или мази являются обычными составами, например, описанными в обычных фармацевтических учебниках, таких как British Pharmacopoeia.

При топическом введении в глаз применяют лекарство в виде раствора или суспензии в подходящем стерильном водном или неводном носителе. Могут быть включены добавки, например буферные вещества, такие как метабисульфит натрия или эдетат динатрия; консерванты, включая бактерицидные и фунгицидные агенты, такие как ацетат фенилртути или нитрат фенилртути, бензалконий хлорид или хлоргексидин, и загущающие агенты, такие как гипромеллоза.

Активный ингредиент может также вводиться парентерально в стерильной среде или подкожно, или внутривенно, или внутримышечно, или в подкожную ямку, или путем инфузии в виде стерильных водных или масляных суспензий для инъекции. В зависимости от используемых носителя и концентрации лекарство может быть суспендировано или растворено в носителе. Адъюванты, такие как локальный анестетик, консервант и буферные агенты, могут быть растворены в носителе.

Поскольку соединения, которых касается данное изобретение, являются антибактериально активными и ингибируют рост бактерий, они также могут применяться для обработки бактериального загрязнения субстрата, такого как больничные инструменты или рабочие поверхности. Для обработки загрязненного субстрата соединения могут наноситься на участок такого загрязнения в количестве, достаточном для ингибирования роста бактерий.

Следующие ниже примеры иллюстрируют синтез соединений, которых касается данное изобретение.

Аналитический метод

Аналитические методы применяют для характеристики соединений, к ним относятся HPLC-MS (ВЭЖХ-МС) и ^1H NMR (^1H ЯМР).

Условия HPLC-MS - метод 1

Подвижная фаза: А = ацетонитрил

В = 10 мМ водного ацетата аммония

Градиент:

Время (мин)	% А	% В
0.00	20	80
0.30	20	80
4.00	90	10
5.00	90	10
5.03	20	80

Время прохождения: 7 мин

Скорость истечения: 1 мл/мин

Объем впрыска: зависит от концентрации образца.

Температура в колонке: 40 °C

Колонка: 50 x 4,6 мм, Gemini C18; 5 мкм

Детектор PDA: 220, 240 и 254 нм

Условия HPLC-MS - метод 2

Подвижная фаза: А = ацетонитрил

В = 10 мМ водного ацетата аммония

Градиент:

Время (мин)	% А	% В
0.00	20	80
0.30	20	80
24.00	90	10
28.00	90	10
28.03	20	80

Время прохождения: 30 мин

Скорость истечения: 1 мл/мин

Объем впрыска: зависит от концентрации образца.

Температура в колонке: 40 °С

Колонка: 50 x 4,6 мм, Gemini C18; 5 мкм

Детектор PDA: 220, 240 и 254 нм

Условия HPLC-MS - метод 3

Подвижная фаза: А = ацетонитрил + 0,1% трифторуксусной кислоты

В = вода + 0,1% трифторуксусной кислоты

Градиент:

Время (мин)	% А	% В
0.0	0	100
1.8	95	5
2.1	95	5
2.3	0	100
2.4	0	100

Время прохождения: 2,4 мин

Скорость прохождения: 1 мл/мин

Объем впрыска: 3 мкл

Температура в колонке: Комнатная (20 °С)

Колонка: 50 x 2,0 мм, Hypersil C18 BDS, 5 мкм

УФ - детектор: детектор с переменной длиной волны, длина волны 215 нм

Условия HPLC-MS - метод 4

Подвижная фаза: А = ацетонитрил + 0,1 % муравьиной кислоты

В = вода + 0,1 % муравьиной кислоты

Градиент:

Время (мин)	% А	% В
0.0	0	100
2.5	100	0
2.7	100	0
2.71	0	100
3.0	0	100

Время прохождения: 3,5 мин

Скорость прохождения: 1 мл/мин

Объем впрыска: 3 мкл

Температура в колонке: Комнатная (20 °С)

Колонка: 50 x 2,1 мм, Atlantis dC18, 5 мкм

УФ - детектор: детектор с переменной длиной волны, длина волны 215 нм

Условия HPLC - метод 5

Колонка	Purospher Star C-18		
Подвижная фаза	ACN : 0,1 % муравьиной кислоты (FA)		
Метод прохождения			
	Время % ACN	% FA	
	0.00	10.0	90.0
	7.00	10.0	90.0
	15.00	90.0	10.0

	18.00	90.0	10.0
	25.00	10.0	90.0
	30.0	10.0	90.0
Скорость прохождения	1.00 мл/мин		
UV Макс	Переменный		
Температура в колонке	30 °C		
Образец	MeOH + DMSO + H ₂ O		
Объем впрыска	Переменный		

Условия HPLC - метод 6

Колонка	Колонка HSC-18 250 x 4.6, 5.0 мкм		
Подвижная фаза	А - Ацетонитрил В - 0,1 % муравьиной кислоты		
Метод прохождения			
	Время	А	В
	0.0	5.0	95.0
	4.0	5.0	95.0
	8.0	95.0	5.0
	16.0	95.0	5.0
	18.0	5	95.0
	20.0	5.0	95.0
Скорость прохождения	1.00 мл/мин		
UV Макс	286.0 нм		
Температура в колонке	45.0 °		
Образец	Ацетонитрил : вода (50 : 50)		
Объем впрыска	Переменный		

Условия HPLC - метод 7

Колонка	Колонка HSC-18 250 x 4.6, 5.0 мкм		
Подвижная фаза	А - Ацетонитрил В - 0,1% муравьиной кислоты		
Метод прохождения			
	Время	А	В
	0.0	5.0	95.0
	4.0	5.0	95.0

	8.0	95.0	5.0
	16.0	95.0	5.0
	18.0	5	95.0
	20.0	5.0	95.0
Скорость прохождения	1.00 мл/мин		
UV Макс	Переменная величина		
Температура в колонке	45.0 °		
Образец	Метанол		
Объем впрыска	Переменный		

Условия HPLC-MS - метод 8

Подвижная фаза: A = ацетонитрил + 0,1% муравьиной кислоты

B = вода + 0,1% муравьиной кислоты

Градиент:

Время (мин)	% A	% B
0.0	10	90
7.0	10	90
15.0	90	10
18.0	90	10
25.0	10	90
30.0	10	90

Время прохождения: 30,0 мин

Скорость истечения: 1 мл/мин

Температура в колонке: Комнатная (25 °C)

Колонка: 250 x 4,6 мм, Xbridge dC18; 5 мкм

УФ - детектор: с переменной длиной волны, длина волны 215 нм

Условия HPLC-MS - метод 9

Подвижная фаза: A = ацетонитрил + 0,1% муравьиной кислоты

B = вода + 0,1% муравьиной кислоты

Градиент:

Время (мин)	% A	% B
0.0	10	90
7.0	10	90
15.0	90	10
18.0	90	10
25.0	10	90
30.0	10	90

Время прохождения: 30 мин

Скорость прохождения: 1 мл/мин

Температура в колонке: Комнатная (25 °C)

Колонка: 250 x 4,6 мм, Purospher Star, dC18, 5 мкм

УФ - детектор: с переменной длиной волны, длина волны 262 нм

ЯМР (NMR)

Спектры NMR соответствовали структурам соединений.

Точки плавления измеряли на приборе Stuart Scientific SMP 10 и не корректировались.

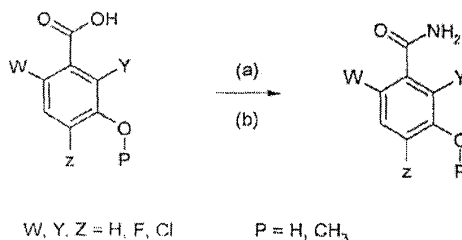
Указанные величины выхода не оптимизированы.

Экспериментальные методики

Схема 1: (a) SOCl_2 , толуол, обратный холодильник; (b) водный NH_3 .

Общий метод превращения карбоновой кислоты в амид карбоновой кислоты

Метод А. 3-Гидроксibenзамид

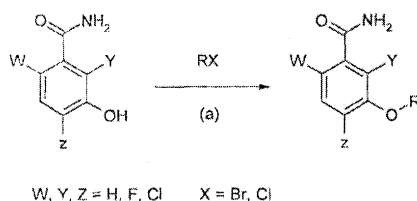


3-гидроксibenзойную кислоту (110,5 г, 0,8 мол, 1 экв) суспендировали в толуоле (500 мл) и медленно при комнатной температуре добавляли тионилхлорид (88,0 мл, 1,2 мол, 1,5 экв.). Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (300 мл) и охлаждали в бане со смесью льда-метанола. По каплям медленно добавляли концентрированный водный раствор аммиака (около 300 мл) и перемешивали смесь в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и полученный твердый продукт суспендировали в воде и отфильтровывали. Твердый продукт промывали дополнительным количеством воды (x3) и затем сушили под вакуумом, получая 3-гидроксibenзамид в виде твердого вещества неправильного белого цвета (79,9 г, 72,8 %); т.пл. 167-168°C.

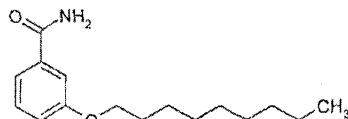
HPLC-MS (метод 1): m/z 136 $[\text{M} - \text{H}]^-$, $R_t = 1,21$ мин. ^1H NMR (d_6 - DMSO) $\delta = 9,53$ (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,30-7,15 (m, 4H), 6,88 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

Схема 2: (a) RX, K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C

Общий способ алкилирования фенолов с применением алкилгалогенидов (Метод В)



Пример 1. 3-Нонилоксибензамид



К раствору 3-гидроксibenзамид (200 мг, 1,46 ммол, 1 экв) в DMF (3 мл) добавляли K_2CO_3 (302 мг, 2,19 ммол, 1,5 экв) и NaI (43,5 мг, 0,29 ммол, 0,2 экв). Суспензию перемешивали в течение 5 мин, после чего вводили н-нонилхлорид (0,32 мл, 1,61 ммол, 1,1 экв). Полученную смесь нагревали до 80°C и выдерживали при этой температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, промывали водой (x2), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом, получая бесцветный твердый продукт. В случае 3-н-нонилоксибензамид этот продукт перемешивали в течение 5 мин с MeOH (~0,5 мл) (3-н-нонилоксибензамид частично растворим в MeOH) и затем отфильтровывали, получая целевое соединение в виде бесцветного твердого продукта (116 мг, 30%).

HPLC-MS (метод 3): m/z 264 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $R_t = 1,80$ мин. ^1H NMR (d_6 - DMSO) $\delta = 7,95$ (s, 1H), 7,44-7,31 (m, 4H), 7,06 (ddd, $J = 8$ Hz, $J = 2$ Hz, $J = 1$ Hz, 1H), 3,99 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,72 (quintet, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,34-1,26 (m, 10H), 0,86 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Примечание 1.

Конечная стадия очистки зависела от природы группы R. Другие способы очистки, использовавшиеся при проведении лабораторных опытов, включали:

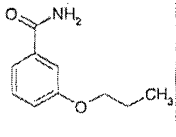
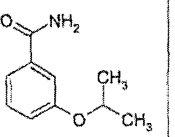
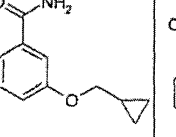
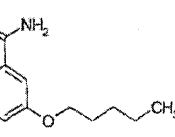
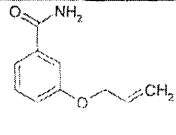
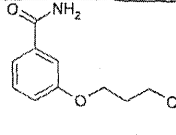
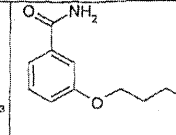
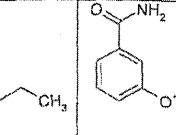
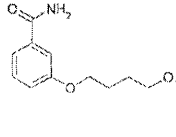
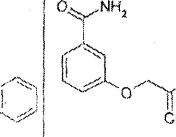
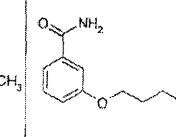
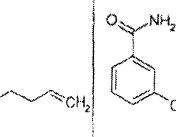
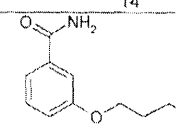
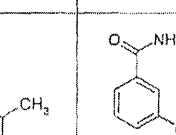
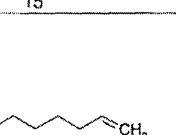
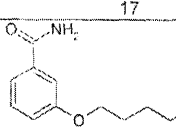
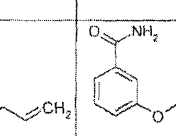
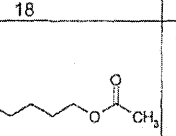
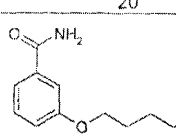
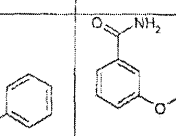
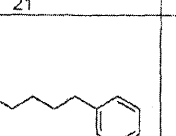
1. Перекристаллизацию (например, из чистого MeOH, смеси EtOAc/гексаны, CH_3CN).
2. Колоночную хроматографию с нормальной фазой (силикагель).
3. Препаративную ВЭЖХ или препаративную ХЖС (TLC).

Примечание 2.

В случае водорастворимых целевых соединений водную фазу концентрировали под вакуумом и затем промывали MeOH. Метанольные фракции концентрировали под вакуумом и очищали сырой продукт методом препаративной HPLC.

Примеры 2-44 (таблица А).

Соединения в примерах 2-44 были получены по методу В, схема 2.

Пример	2	3	4	5
Структура				
HPLC-MS: method N m/z, (мин)	3, 180, [M+H] ⁺	3, 180, [M+H] ⁺	3, 192, [M+H] ⁺	3, 208, [M+H] ⁺
Rt	1.10	1.05	1.11	1.78
6	7	8	9	
				
3, 178, [M+H] ⁺ 1.03	3, 194, [M+H] ⁺ 1.63	3, 222, [M+H] ⁺ 1.48	3, 196, [M+H] ⁺ 1.08	
10	11	12	13	
				
3, 286, [M+H] ⁺ 1.46	3, 192, [M+H] ⁺ 1.23	3, 248, [M+H] ⁺ 1.59	3, 208, [M+H] ⁺ 1.38	
14	15	16		
				
3, 222, [M+H] ⁺ 1.48	3, 220, [M+H] ⁺ 1.40	3, 224, [M+H] ⁺ 1.16		
17	18	19		
				
3, 234, [M+H] ⁺ 1.51	3, 266, [M+H] ⁺ 1.20	3, 250, [M+H] ⁺ 1.67		
20	21	22		
				
3, 270, [M+H] ⁺ 1.50	3, 284, [M+H] ⁺ 1.61	3, 236, [M+H] ⁺ 1.63		
23	24	25		

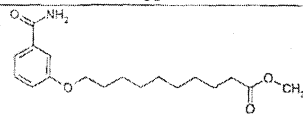
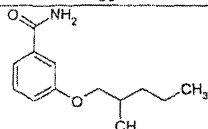
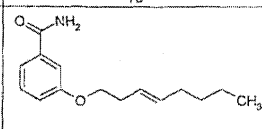
3, 279, [M+H] ⁺	3, 236, [M+H] ⁺	3, 252, [M+H] ⁺
1.01	1.62	1.18

26	27	28	29
3, 238, [M+H] ⁺	3, 278, [M+H] ⁺	3, 262, [M+H] ⁺	3, 242, [M+H] ⁺
1.08	1.33	1.65	1.43

30	31	32
3, 192, [M+H] ⁺	3, 246, [M+H] ⁺	3, 260, [M+H] ⁺
1.20	1.49	1.50

33	34	35
3, 224, [M+H] ⁺	3, 260, [M+H] ⁺	3, 272, [M+H] ⁺
1.03	1.38	1.35

Пример	36	37
Структура		
Выход (%)	70	70
т.пл. (°C)	100-101	98-99
HPLC-MS: метод N	1, 298, [M+H] ⁺	1, 280, [M+H] ⁺
m/z, ион		
Rt (мин)	4.72	3.62

		
44	7	46
118-120	94-95	-
1, 322, [M+H] ⁺	1, 263, [M+H+CH ₃ CN] ⁺	1, 289, [M+H+CH ₃ CN] ⁺
4.41	4.16	4.52

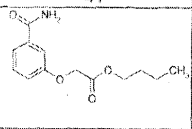
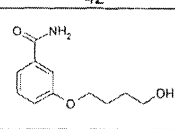
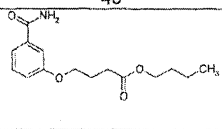
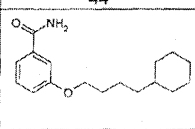
			
56	16	40	54
135-137	107-109	70-72	109-111
1, 293, [M+H+CH ₃ CN] ⁺	1, 210, [M+H+CH ₃ CN] ⁺	1, 280, [M+H] ⁺	1, 317, [M+H+CH ₃ CN] ⁺
3.36	3.42	3.76	5.11

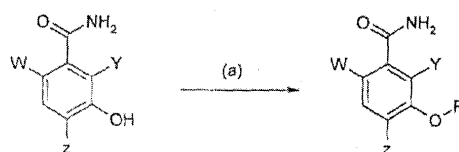
Таблица названий соединений по примерам 2-44:

Пример	Название соединения
2	3 – пропоксибензамид
3	3 – изопропоксибензамид
4	3 – (циклопропилметокси)бензамид
5	3 – (пентилокси)бензамид
6	3 – (аллилокси)бензамид
7	3 – бутоксибензамид
8	3 – (гексилокси)бензамид
9	3 – (2 – метоксиэтокси)бензамид
10	3 – (4 – феноксибутокси)бензамид
11	3 – [(2 – метил – 2 – пропенил)окси]бензамид
12	3 – (7 – октенилокси)бензамид
13	3 – (изопентилокси)бензамид
14	3 – [(4 – метилпентил)окси]бензамид
15	3 – (5 – гексенилокси)бензамид
16	3 – (2 – пропоксиэтокси)бензамид
17	3 – (6 – гептенилокси)бензамид
18	5 – [(3 – (аминокарбонил)фенокси)пентилацетат
19	3 – (октилокси)бензамид

20	3 – (4 – фенилбутокс)бензамид
21	3 – [(5 – фенилпентил)окси]бензамид
22	3 – [(5 – метилгексил)окси]бензамид
23	3 – (2 – хиолинилметокси)бензамид
24	3 – (гептилокси)бензамид
25	этил – 4 – [3 – (аминокарбонил)фенокси]бутаноат
26	метил – 4 – [3 – (аминокарбонил)фенокси]бутаноат
27	циклогексил – 2 – [3 – (аминокарбонил)фенокси]ацетат
28	3 – (2 – циклогептилэтокси)бензамид
29	3 – [(3 – метилбензил)окси]бензамид
30	3 – [2 – бутенилокси]бензамид
31	3 – (2 – октинилокси)бензамид
32	3 – (4 – нонилокси)бензамид
33	этил – 2 – [3 – (аминокарбонил)фенокси]ацетат
34	3 – [(4 – фторфенетил)окси]бензамид
35	3 – [(4 – метоксифенетил)окси]бензамид
36	3 – [(6 – фенилгексил)окси]бензамид
37	этил – 6 – [3 – (аминокарбонил)фенокси]гексаноат
38	метил – 10 – [3 – (аминокарбонил)фенокси]деcanoат
39	3 – [(2 – метилпентил)окси]бензамид
40	3 – [(Е) – 3 – октенилокси]бензамид
41	бутил – 2 – [3 – (аминокарбонил)фенокси]ацетат
42	3 – (4 – гидроксibuтокс)бензамид
43	бутил- 4 – [3 – (аминокарбонил)фенокси]бутаноат
44	3 – (4 – циклогексилбутокс)бензамид

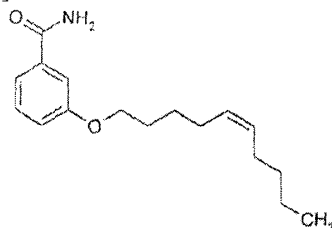
Схема 3: (а) ROH, PPh₃ - PS, DIAD, Et₃N, THF, комнатная температура

Общий способ алкилирования фенолов с применением спиртов по реакции Мицуноби (Mitsunobu) Метод С.



W, Y, Z = H, F, Cl

Пример 45. 3-[(Z)-5-деценилокси]бензамид



К суспензии трифенилфосфина (1,4 г, 3 ммол, на основе загрузки 2,15 ммол/г [куплен у фирмы Argonaut], 1,5 экв) на полимерном носителе, набухший в THF (20 мл) при комнатной температуре добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,47 мл, 2,4 ммол, 1,2 экв). Смесь встряхивали в течение 5 мин, затем добавляли 3-гидроксibenзамид (274 мг, 2 ммол, 1 экв), триэтиламин (0,28 мл, 2 ммол, 1 экв) и цис-5-деценол (313 мг, 2 ммол, 1 экв). Полученную суспензию встряхивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем фильтровали. Полученную смолу промывали THF (x3) и затем объединенные фильтрат и промывные растворы концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта в виде

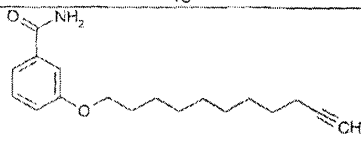
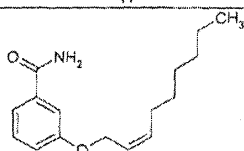
бесцветного полутвердого вещества. Его очищали методом хроматографии на колонке, элюируя смесью EtOAc/гексана (градиент 20-40%), получали целевое соединение в виде белого твердого продукта (390 мг, 71%), т.пл. 98-100°C.

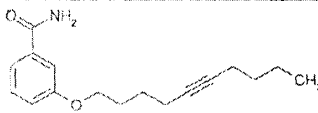
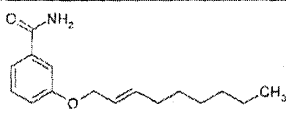

HPLC-MS (метод 1): m/z 276 $[M + H]^+$, $R_t = 5,00$ мин. 1H NMR ($CDCl_3$) $\delta = 7,35$ (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,18 (br, 2H), 5,41-5,32 (m, 2H), 3,98 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,34-1,28 (m, 4H), 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).


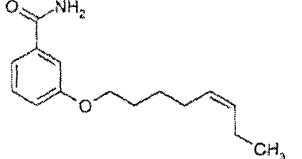
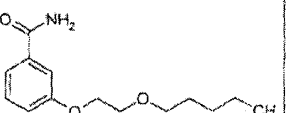
Примечание 1: В некоторых случаях применяли диэтилазодикарбоксилат (0,38 мл, 2,4 ммол, 1,2 экв) вместо диизопропилазодикарбоксилата.

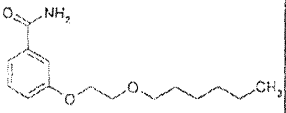
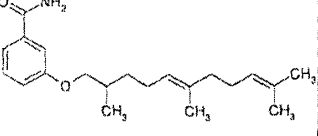
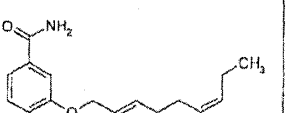
Примечание 2: В некоторых случаях применяли трифенилфосфин без носителя. В случае фенолов, содержащих фтор, нельзя было обнаружить наличие образовавшегося продукта при применении трифенилфосфина на полимерном носителе. По этой причине реакцию проводили с трифенилфосфином.

Примеры 46-61 (таблица В).

Пример	46	47
Структура		
Выход (%)	34	7,5
Т.пл. (°C)	94-96	93-94
HPLC-MS: метод N	1, 288, $[M+H]^+$	1, 262, $[M+H]^+$
m/z ион		
R_t (мин)	4,73	4,78

48	49	50
		
56	-	10
133-134	-	88-90
1, 274, $[M+H]^+$	2, 262, $[M+H]^+$	1, 260, $[M+H]^+$
4,66	14,55	4,48

51	52	53
		
14	44	60
133-135	101-102	86-87
1, 260, $[M+H]^+$	1, 248, $[M+H]^+$	1, 252, $[M+H]^+$
4,42	4,46	3,81

54	55	56
		
45	-	57
94-95	-	94-95
1, 266, $[M+H]^+$	1, 330, $[M+H]^+$	1, 260, $[M+H]^+$
4,14	5,64	4,47

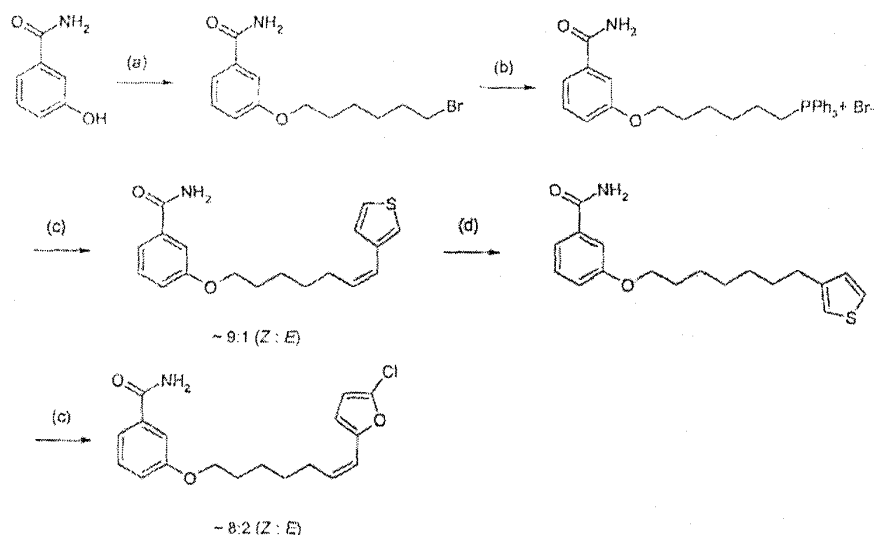
<div>57</div> <div>33</div> <div>99-100</div> <div>1, 371, [M+H]⁺</div> <div>4.50</div>	<div>58</div> <div>56</div> <div>103-104</div> <div>1, 276, [M+H]⁺</div> <div>5.08</div>	<div>59</div> <div>13</div> <div>135-136</div> <div>1, 246, [M+H]⁺</div> <div>4.08</div>
--	---	---

<div>60</div> <div>57</div> <div>106-108</div> <div>1, 263, [M+H+CH₃CN]⁺</div> <div>4.07</div>	<div>61</div> <div>64</div> <div>-</div> <div>1, 303, [M+H+CH₃CN]⁺</div> <div>4.27</div>
--	--

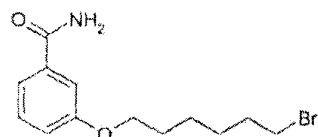
Таблица названий соединений по примерам 46-61:

Пример	Название соединения
46	3 – (10 – ундецилокси) бензамид
47	3 – [(Z) – 2 – ноненилокси] бензамид
48	3 – (5 – деценилокси) бензамид
49	3 – [(E) – 2 – ноненилокси] бензамид
50	3 – (2 – нонинилокси) бензамид
51	3 – (3 – нонинилокси) бензамид
52	3 – [(Z) – 5 – октенилокси] бензамид
53	3 – [2 – (пентилокси) этокси] бензамид
54	3 – [2 – (гексилокси) этокси] бензамид
55	3 – {[(5E) – 2,6,10 – триметил – 5,9 – ундекадиенил]окси}бензамид
56	3 – [(2E, 6Z) – 2,6 – нонадиенилокси] бензамид
57	3 – {3 – [2 – (трет. бутил) – 5 – (трифторметил) – 1,3 – оксазол – 4 – ил] пропокси}бензамид
58	3 – [(E) – 5 – деценилокси] бензамид
59	3 – (3 – октинилокси)бензамид
60	3 – [(3 – метилпентил)окси] бензамид
61	3 – [(Z) – 6 – ноненилокси] бензамид

Схема 4: (а) Br(CH₂)₆Br, K₂CO₃, CH₃CN, 60°C; (б) PPh₃ CH₃CN, обр. холод; (с) (i) KHMDS, толуол, 0°C; (ii) RCHO, -78°C – комн. темп.; (д) H₂, 10% Pd/C, MeOH, комн. темп.



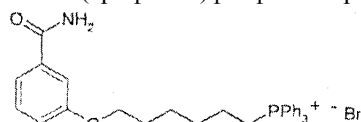
3-[(6-Бромгексил)окси]бензамид



Метод D.

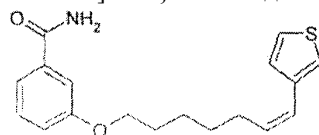
K_2CO_3 (1,38 г, 10 ммол, 1 экв) добавляли к суспензии 3-гидроксибензамида (1,37 г, 10 ммол, 1 экв) в CH_3CN (100 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, затем добавляли 1,6-дибромгексан (9,76 г, 40 ммол, 4 экв). Полученную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворившиеся твердые частицы отфильтровывали и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток отбирали в EtOAc и воде. Органическую фазу отделяли и последовательно промывали раствором K_2CO_3 , водой и рассолом. Высушивали при помощи $MgSO_4$ и выпаривали до небольшого объема при пониженном давлении. Осажденный твердый продукт отфильтровывали и промывали смесью EtOAc/пентан с получением желательного соединения в виде белого твердого продукта (2,0 г, 67 %), т.пл. 115-117°C. HPLC - MS (метод 1): m/z 300 $[M]^+$, 302 $[M + 2H]^+$, $R_t = 4,08$ мин.

6-[3-Аминокарбонил]фенокси]гексил-(трифенил)фосфиния бромид



Смесь 3-[(6-бромгексил)окси]бензамида (2,10 г, 7 ммол, 1 экв) и трифенилфосфина (1,93 г, 7,35 ммол, 1,05 экв) в CH_3CN (30 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 72 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растирали в порошок с сухим Et_2O до его отверждения. Твердый продукт фильтровали и высушивали под вакуумом с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (4,0 г, 100%). HPLC-MS (метод 1): m/z 482 $[M - Br]^+$, $R_t = 3,65$ мин.

Пример 62. 3-{[(Z)-(3-тиенил)-6-гептенил]окси}бензамид

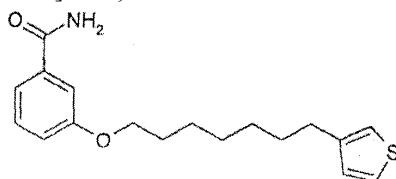


Метод E.

К перемешиваемой суспензии 6-[3-(аминокарбонил)фенокси]гексил-(трифенил)фосфония бромид (2,0 г, 3,55 ммол, 1,2 экв) в безводном толуоле (28 мл) добавляли раствор бис(триметилсилил)амида калия (0,5 M, 7,1 мл, 3,55 ммол, 1,2 экв) в толуоле медленно по каплям в течение 15 мин при температуре 0°C в атмосфере N_2 . Темно-оранжевый раствор перемешивали еще в течение 20 мин при температуре 0°C и охлаждали до -78°C, сразу же добавляли тиофен-3-карбоксальдегид, температуру давали подняться от -78°C до комнатной температуры. Светло-желтую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь резко охлаждали насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток отбирали CH_2Cl_2 и водой, органическую фазу отделяли, промывали рассолом и высушивали (Na_2SO_4). Выпаривали продукт при пониженном давлении,

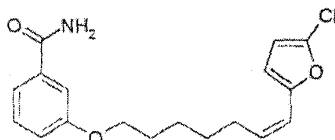
и остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью EtOAc/гексан (градиент 10-50%), с получением целевого соединения в виде твердого продукта неправильного белого цвета (300 мг, 35%), т.пл. = 71-73°C. ^1H NMR показал, что он состоял из смеси Z: E (90 : 10) изомеров. HPLC-MS (метод 1): m/z 316 $[\text{M} + \text{H}]^+$, R_t = 4,62 мин.

Пример 63. 3-{[7-(3-Тиенил)гептил]окси}бензамид



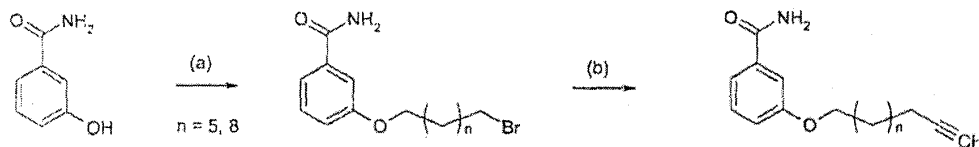
К раствору 3-{[(Z)-(3-тиенил)-6-гептенил]окси}бензамида, полученного в примере 62 (260 мг, 0,82 ммол) в MeOH (8 мл) добавляли 10% Pd/C (30 мг). Смесью перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 3 дн. Катализатор удаляли фильтрованием через слой целита, растворитель выпаривали при пониженном давлении до небольшого объема. Осадок отфильтровывали и промывали смесью EtO/пентан с получением целевого соединения в виде твердого продукта белого цвета (130 мг, 48%), т.пл. = 97-100°C. HPLC-MS (метод 1): m/z 318 $[\text{M} + \text{H}]^+$, R_t = 4,87 мин.

Пример 64. 3-{[(Z)-7-(5-хлор-2-фурил)-6-гептенил]окси}бензамид

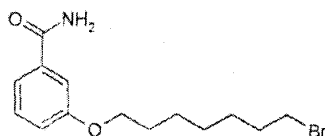


Это соединение получали из 6-[3-(аминокарбонил)фенокси] гексил (трифенил) фосфония бромида по методу E. Выход 72%, т.пл. 53-56°C. ^1H NMR показал, что он состоял из смеси изомеров Z:E (81:19). HPLC-MS (метод 1): m/z 334 $[\text{M} + \text{H}]^+$, R_t = 4,80 мин.

Схема 5: (а) $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{Br}$ ($n = 5, 8$), K_2CO_3 , CH_3CN , 60°C; (б) комплекс ацетида лития и этилендиамина $[\text{LiC} \equiv \text{CH}(\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)]$, DMSO, комн. темп.

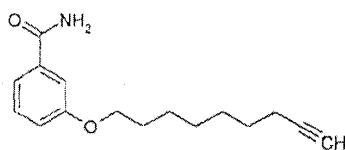


3-{[7-Бромгептил]окси}бензамид



HPLC-MS (метод 1): m/z 314 $[\text{M}]^+$, 316 $[\text{M} + 2\text{H}]^+$, R_t = 4,37 мин.

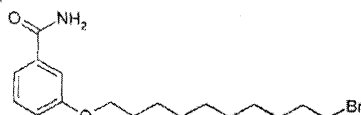
Пример 65. 3-(8-Нонинилокси)бензамид



Метод F.

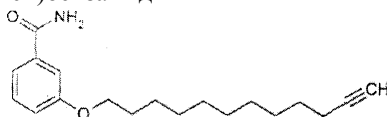
Комплекс ацетида лития с этилендиамин (305 мг, 3,3 ммол, 1,1 экв) помещали в трехгорлую колбу, дегазировали, промывали N_2 и суспендировали в DMSO (2 мл). К перемешиваемой суспензии медленно по каплям добавляли раствор 3-{[7-бромгептил]окси}бензамида (943 мг, 3 ммол, 1 экв) в DMSO (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли 1 N раствором HCl и экстрагировали EtOAc (x3). Соединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха при пониженном давлении. Сырой продукт очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью EtOAc/гексан, 20%, с получением целевого соединения в виде твердого продукта белого цвета (100 мг, 13%), т.пл. 82-83°C. HPLC-MS (метод 1): m/z 260 $[\text{M} + \text{H}]^+$, R_t = 4,26 мин.

3-[(7-Бромдецил)окси]бензамид



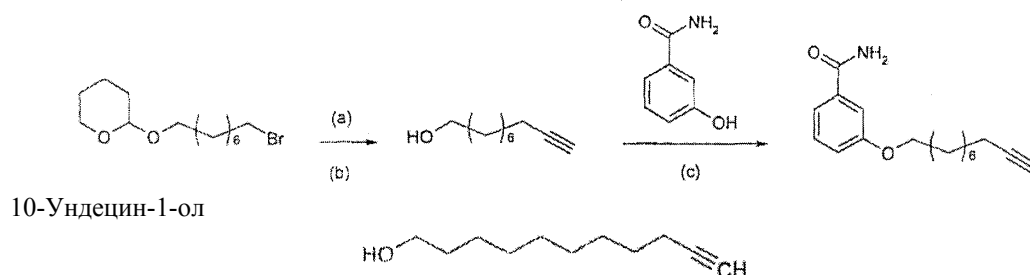
Это соединение получали по методу D. Выход 32%, т.пл. = 114-116°C. HPLC-MS (метод 1): m/z 356 $[M]^+$, 358 $[M + 2H]^+$, $R_t = 5,15$ мин.

Пример 66. 3-(11-Додецилокси)бензамид



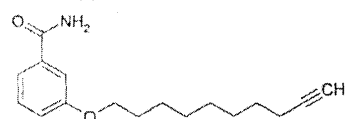
Получали из 3-[(7-бромдецил)окси]бензамида по методу F; т.пл. = 106-108°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 302 $[M + H]^+$, $R_t = 5,02$ мин.

Схема 6: (а) Комплекс ацетилида лития с этилендиаменом $[LiC \equiv CH(H_2NCH_2CH_2NH_2)]$, DMSO, комн. темп.; (б) п-толуолсульфокислота, EtOH, обр. холод.; (в) 3-гидроксибензамид, PPh_3 -PS, DIAD, Et_3N , THF, комн. темп.



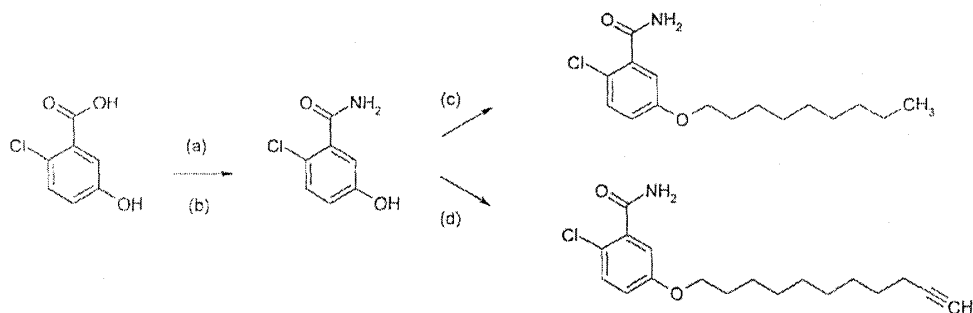
(Метод G). Раствор коммерчески доступного 2-[(8-бромоктил)окси]тетрагидро-2H-пирана (1,0 г, 3,4 ммол, 1 экв) в DMSO (5 мл) медленно по каплям при комнатной температуре в атмосфере N_2 добавляли к перемешиваемой суспензии комплекса ацетилида лития с этилендиаменом (350 мг, 3,8 ммол, 1,1 экв) в DMSO (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и разбавляли н-пентаном (50 мл). Органическую фазу промывали 1 N раствором HCl (2×20 мл) и водой (2×20 мл), высушивали (Na_2SO_4) и выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток (бесцветная жидкость, 570 мг, выход 70%) растворяли в 95%-ном EtOH (20 мл) вместе с п-толуолсульфокислотой (150 мг) и нагревали смесь с обратным холодильником в течение 2,5 ч. После охлаждения выпаривали при пониженном давлении растворитель. Остаток очищали на силикагеле методом хроматографии, элюируя смесью EtOAc/гексан (градиент 10-30%) с получением целевого соединения в виде бесцветного масла (240 мг, общий выход 48%).

Пример 67. 3-(9-Децилокси)бензамид

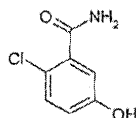


Получали это соединение из 3-гидроксибензамида и 10-ундецин-1-ола по методу C, схема 3. Т.пл. = 111-112°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 274 $[M + H]^+$, $R_t = 4,61$ мин.

Схема 7: (а) $SOCl_2$, толуол, обр. холод.; (б) водный раствор NH_3 ; (в) n-Non-Br, K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C; (г) 10-ундецинол, PPh_3 -PS, DIAD, Et_3N , THF, комн. темп.

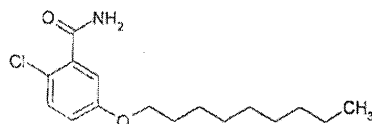


2-Хлор-5-гидроксибензамид



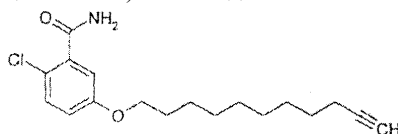
Это соединение получали из коммерчески доступной 2-хлор-5-гидроксибензойной кислоты по методу А, схема 1. Выход равнялся 28%, т. пл. = 159-161°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 170 $[M - H]^-$, R_t = 1,48 мин.

Пример 68. 2-Хлор-5-(нонилокси)бензамид



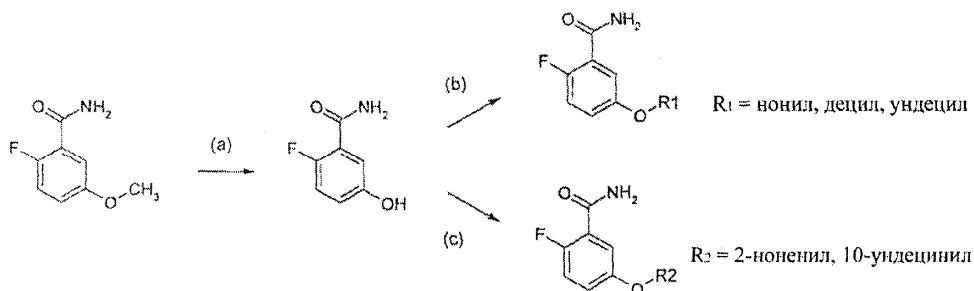
Это соединение получали из 2-хлор-5-гидроксибензамида по методу В, схема 2. Выход 80%. HPLC-MS (метод 1): m/z 339 $[M + H + CH_3CN]^+$, R_t = 5,29 мин.

Пример 69. 2-Хлор-5-(10-ундецилокси)бензамид

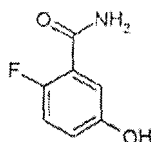


Это соединение получали из 2-хлор-5-гидроксибензамида по методу С, схема 3. Выход был равен 13%. HPLC-MS (метод 1): m/z 322 $[M + H]^+$, R_t = 4,94 мин.

Схема 8: (а) BBr_3 , CH_2Cl_2 , комн. темп.; (б) R_1 - Br, K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C; (в) R_2 OH, PPh_3 -PS, DIAD, Et_3N , THF, комн. темп.



2-Фтор-5-гидроксибензамид



(Метод Н). Раствор трибромида бора (1,0 М в CH_2Cl_2 , 23,6 мл, 23,6 ммол, 2 экв) по каплям медленно добавляли к перемешиваемому раствору 2-фтор-5-метоксибензолкарбоксамида (2,0 г, 11,8 ммол, 1 экв) в CH_2Cl_2 (60 мл) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в воде (120 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (4×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×100 мл), высушивали (Na_2SO_4) и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с получением целевого соединения в виде твердого продукта серого цвета (1,50 г, 82%).

Примеры 70-75 (таблица С).

Соединения в примерах 70-72 были получены из 2-фтор-5-гидроксибензамида по методу В, схема 2, а соединения по примерам 73-75 были получены из 2-фтор-5-гидроксибензамида по методу С, схема 3.

Пример	70	71
Структура		
Выход (%)	-	40
Т.пл. (°C)	-	78-80
HPLC-MS: метод N, m/z, ион	4, 282, [M+H] ⁺	1, 337, [M+H+CH ₃ CN] ⁺
Rt (мин)	2.42	5.69

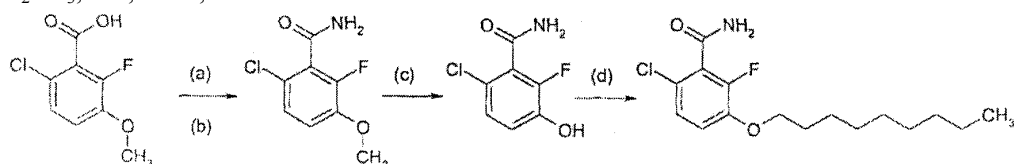
72	73
42	8.5
82-83	69-71
1, 351, [M+H+CH ₃ CN] ⁺	1, 307, [M+H+CH ₃ CN] ⁺
6.03	4.71

74	75
-	8
75-76	72-74
1, 280, [M+H] ⁺	1, 306, [M+H] ⁺
5.05	4.96

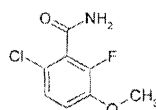
Таблица названий соединений по примерам 70-75

Пример	Название соединения
70	2-фтор-5-(нонилокси) бензамид
71	2-фтор-5-(децилокси) бензамид
72	2-фтор-5-(ундецилокси) бензамид
73	2-фтор-5-[(Z)-5-октенилокси] бензамид
74	2-фтор-5-[(E)-2-нонилокси] бензамид
75	2-фтор-5-(10-ундецинилокси) бензамид

Схема 9. (а) SOCl₂, толуол, обр.хол.; (б) водный раствор NH₃; (в) BBr₃, CH₂Cl₂, комн.темп.; (г) п-Non-Br, K₂CO₃, NaI, DMF, 60°C.

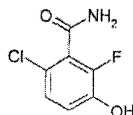


6-Хлор-2-фтор-3-метоксибензамид



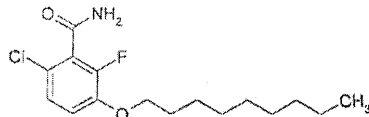
Это соединение получали из коммерчески доступной 6-хлор-2-фтор-3-метоксибензойной кислоты по методу А, схема 1. Выход составил 85%, т.пл. = 154-156°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 245 [M + H + CH₃CN]⁺, Rt = 2,37 мин.

6-Хлор-2-фтор-3-гидроксибензамид



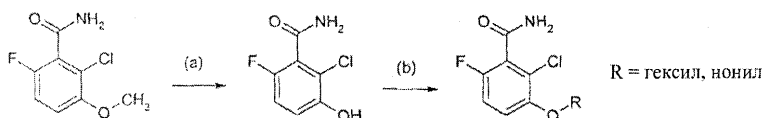
Это соединение получали из 6-хлор-2-фтор-3-метоксибензамида по методу Н. Выход равнялся 90%.

Пример 76. 6-Хлор-2-фтор-3-(нонилокси)бензамид

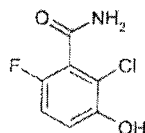


Это соединение получали из 6-хлор-2-фтор-3-гидроксибензамида по методу В, схема 2. Выход составил 73%, т.пл. = 75-77°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 316 $[M + H]^+$, R_t = 5,27 мин.

Схема 10: (а) BBr_3 , CH_2Cl_2 , комн. тем.; (б) $R-Br$, K_2CO_3 , NaI , DMF , 60°C.

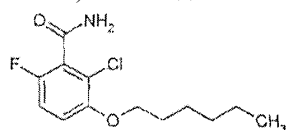


2-Хлор-6-фтор-3-гидроксибензамид



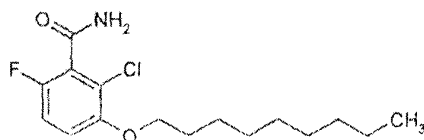
Это соединение получали из коммерчески доступного 2-хлор-6-фтор-3-метоксибензамида по методу Н. Выход был равен 78%.

Пример 77. 2-Хлор-6-фтор-3-(гексилокси)бензамид



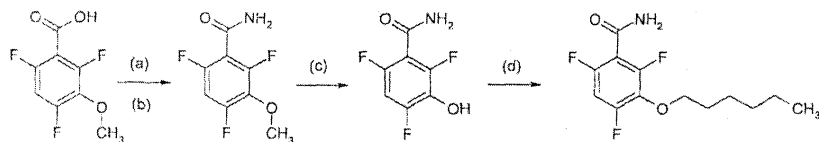
Это соединение получали из 2-хлор-6-фтор-3-гидроксибензамида по методу В, схема 2. Выход был равен 30%, т.пл. = 66-68°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 274 $[M + H]^+$, R_t = 2,78 мин.

Пример 78. 2-хлор-6-фтор-3-(нонилокси)бензамид

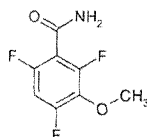


Это соединение получали из 2-хлор-6-фтор-3-гидроксибензамида по методу В, схема 2. Выход был равен 15%, т.пл. = 64-66°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 316 $[M + H]^+$, R_t = 5,13 мин.

Схема 11: (а) $SOCl_2$, толуол, обр. холод.; (б) водный раствор NH_3 ; (в) BBr_3 , CH_2Cl_2 , комн. темп.; (г) n -Hex-Br, K_2CO_3 , NaI , DMF , 60°C.

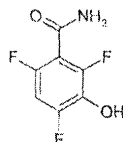


2,4,6-Трифтор-3-метоксибензамид



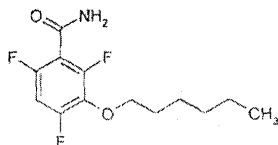
Это соединение получали из коммерчески доступной 2,4,6-трифтор-3-метоксибензкарбоновой кислоты по методу А, схема 1. Выход составил 85%, т.пл. = 102°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 206 $[M + H]^+$, R_t = 2,40 мин.

2,4,6-Трифтор-3-гидроксибензамид



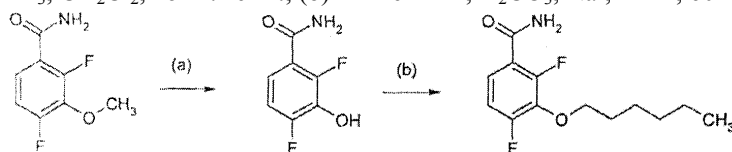
Это соединение получали из 2,4,6-трифтор-3-метоксибензамида по методу Н. Выход был равен 100%, HPLC - MS (метод 1): m/z 190 $[M - H]^-$, R_t = 1,07 мин.

Пример 79. 2,4,6-трифтор-3-(гексилокси)бензамид

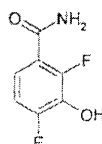


Это соединение получали из 2,4,6-трифтор-3-гидроксибензамида согласно методу В, схема 2. Выход составил 54%, т.пл. = 89-90°C, HPLC - MS: m/z 276 $[M + H]^+$, R_t = 4,36 мин.

Схема 12: (а) BBr_3 , CH_2Cl_2 , комн. темп.; (б) n -Hex - Br, K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C.

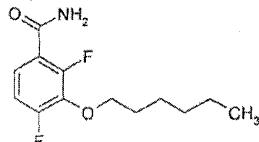


2,4-Дифтор-3-гидроксибензамид



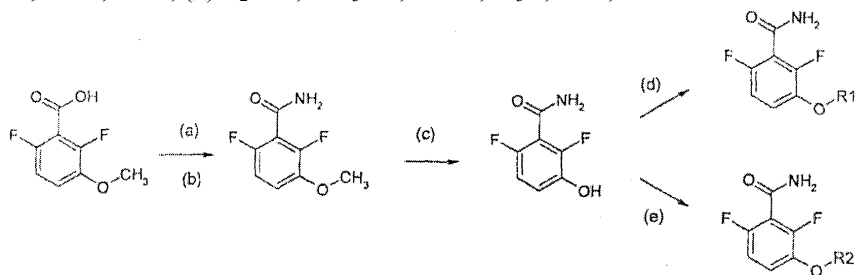
Это соединение получали из коммерчески доступного 2,4-дифтор-3-метоксибензамида по методу Н. Выход был равен 98%. HPLC-MS (метод 1): m/z 172 $[M - H]^-$, R_t = 1,03 мин.

Пример 80. 2,4-Дифтор-3-(гексилокси)бензамид

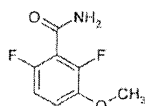


Это соединение получали из 2,4-дифтор-3-гидроксибензамида по методу В, схема 2. Выход был равен 51%, т.пл. = 86-87°C.

Схема 13: (а) $SOCl_2$, толуол, обр. холод.; (б) водный раствор NH_3 ; (в) BBr_3 , CH_2Cl_2 , комн. темп.; (г) R_1-Br , K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C; (д) R_2-OH , PPh_3-PS , DIAD, Et_3N , THF, комн. темп.

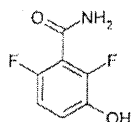


2,6-Дифтор-3-метоксибензамид



Это соединение получали из коммерчески доступной 2,6-дифтор-3-метоксибензойной кислоты по методу А, схема 1. Выход составил 84%, т.пл. = 167-169°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 188 $[M + H]^+$, R_t = 2 мин.

2,6-Дифтор-3-гидроксибензамид



Это соединение получали из 2,6-дифтор-3-метоксибензамида по методу Н. Выход был равен 78%. HPLC - MS (метод 1): m/z 172 [M - H]⁻, R_t = 1,25 мин.

Примеры 81-88 (таблица D)

Соединения по примерам 81-83 были получены из 2,6-дифтор-3-гидроксибензамида по методу В, схема 2. Соединения по примерам 84-88 были получены из 2,6-дифтор-3-гидроксибензамида по методу С, схема 3.

Пример	81	82
Структура		
Выход (%)	38	71
т.пл. (°C)	93-95	76-78
HPLC-MS: метод N, m/z , ион	1, 258, [M+H] ⁺	1, 300, [M+H] ⁺
R_t (мин)	4.38	5.16

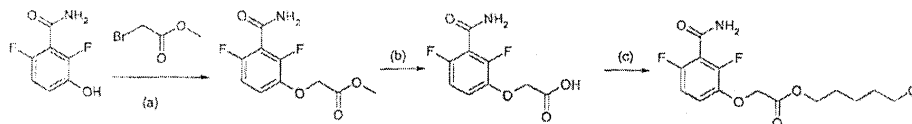
83	84	85
37	29	6.5
99-101	67-69	62-64
1, 288, [M+H] ⁺	1, 298, [M+H] ⁺	1, 302, [M+H] ⁺
3.72	4.91	4.18

86	87	88
16	16	21
57-59	<40	87-89
1, 288, [M+H] ⁺	1, 312, [M+H] ⁺	1, 324, [M+H] ⁺
4.65	4.94	4.67

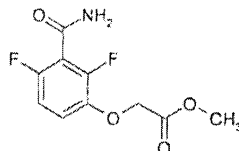
Таблица названий соединений по примерам 81-88

Пример	Название соединения
81	2,6 – дифтор – 3 – (гексилокси) бензамид
82	2,6 – дифтор – 3 – (нонилокси) бензамид
83	Бутил – 2 – [3 – (аминокарбонил) – 2,4 – дифторфенокси] ацетат
84	2,6 – дифтор – 3 – [(E) – 2 – ноненилокси] бензамид
85	2,6 – дифтор – 3 – [2 – (гексилокси) этокси] бензамид
86	2,6 – дифтор – 3 – [(Z) – 6 – ноненилокси] бензамид
87	2,6 – дифтор – 3 – [(Z) – 5 – деценилокси] бензамид
88	2,6 – дифтор – 3 – (10 – ундеценилокси) бензамид

Схема 14: (а) K₂CO₃, DMF, комн. темп.; (б) NaOH, H₂O/IPA, обр. холод.; (в) n-Hex-Br, K₂CO₃, DMF, 70°C.

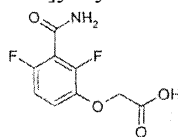


Метил-2-[3-(аминокарбонил)-2,4-дифторфенокси]ацетат



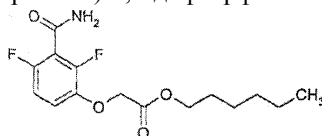
Смесь 2,6-дифтор-3-гидроксибензамида (1,2 г, 7 ммол, 1 экв), K_2CO_3 (2,87 г, 21 ммол, 3 экв) и метилбромацетата (69 мл, 7,35 ммол, 1,05 экв) в DMF (30 мл) перешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (4 × 80 мл). Соединенные органические экстракты высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали досуха при пониженном давлении. Полученный продукт применяли на следующей стадии без очистки. HPLC-MS (метод 1): m/z 246 $[M + H]^+$, R_t = 2,08 мин.

2-[3-(Аминокарбонил)-2,4-дифторфенокси]уксусная кислота



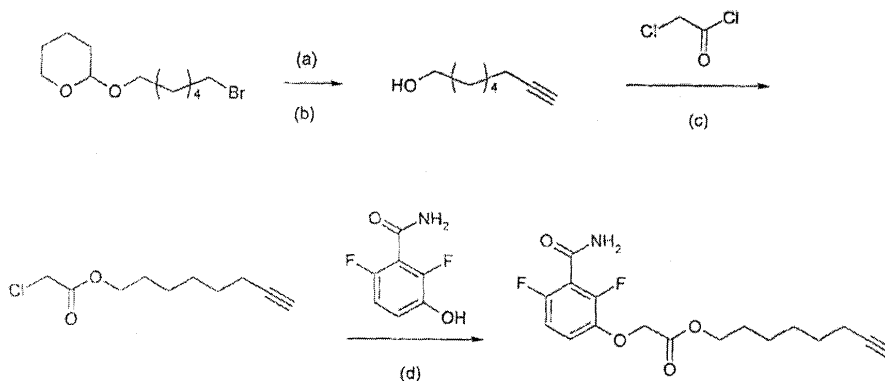
Метил-2-[3-(аминокарбонил)-2,4-дифторфенокси]ацетат (7 ммол, 1 экв) добавляли к раствору NaOH (1 г, 25 ммол, 3,6 экв) в воде (20 мл) и изопропиловом спирте (5 мл). Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 1,5 ч, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (40 мл). Водную фазу подкисляли до pH 1 концентрированным раствором HCl. Осадок отфильтровывали и сушили под вакуумом, получая целевое соединение (130 мг, 8%), т.пл. = 152-153°C. HPLC - MS (метод 1): m/z 312 $[M-H + 2CH_3CN]^-$, R_t = 0,91 мин.

Пример 89. Гексил-2-[3-(аминокарбонил)-2,4-дифторфенокси]ацетат



н-Бромгексан (0,077 мл, 0,55 ммол, 1,05 экв) добавляли к суспензии 2-[3-(аминокарбонил)-2,4-дифторфенокси]уксусной кислоты (120 мг, 0,52 ммол, 1 экв) и K_2CO_3 (215 мг, 1,56 ммол, 3 экв) в DMF (3 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в воду (25 мл), полученный осадок отфильтровывали и промывали водой (2 × 20 мл). После сушки технический продукт растирали в порошок, перемешивая с гексаном (10 мл), фильтровали и промывали гексаном (3 × 10 мл), получали целевое соединение в виде твердого вещества белого цвета (99 мг, 60%), т.пл. = 108°C. HPLC-MS: m/z 316 $[M + H]^+$, R_t = 4,09 мин.

Схема 15: (a) Комплекс ацетида лития с этилендиамином $[LiC \equiv CH(H_2NCH_2CH_2NH_2)]$, DMSO, комн. темп.; (b) п-толуолсульфокислота, EtOH, обр.хол.; (c) $ClCH_2COCl$, CH_2Cl_2 , комн. темп.; (d) K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C.



7-Октин -1-ол



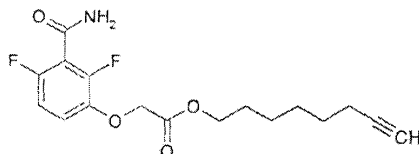
Это соединение получали из коммерчески доступного 2-[(8-бромгексил)окси]тетрагидро-2H-пирана по методу G. Общий выход составил 55%, бесцветное масло.

7-Октинил-2-хлорацетат



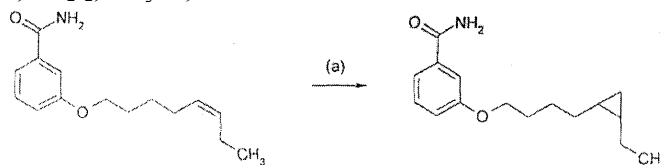
Хлорацетилхлорид (0,16 мл, 2,0 ммол, 1 экв) добавляли к перемешиваемому раствору 7-октин-1-ола (300 мг, 2,4 ммол, 1,2 экв) в CH_2Cl_2 (6 мл) при температуре -5°C . Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали методом колоночной хроматографии на двуокиси кремния, элюируя смесью EtOAc/гексан (10%), получали целевое соединение в виде жидкости бледно-желтого цвета (450 мг, 100%).

Пример 90. 7-Октинил-2-[3-(аминокарбонил)-2,4-дифторфенокси]ацетат

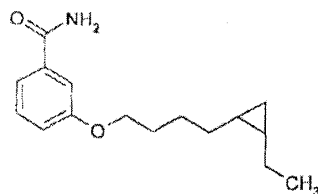


Это соединение получали из 2,6-дифтор-3-гидроксибензамида по методу B, схема 2. Выход был равен 13%, т.пл. = $130-132^\circ\text{C}$. HPLC-MS (метод 1): m/z 340 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $R_t = 3,93$ мин.

Схема 16: (a) ZnEt_2 , CH_2I_2 , толуол, комн.темп.

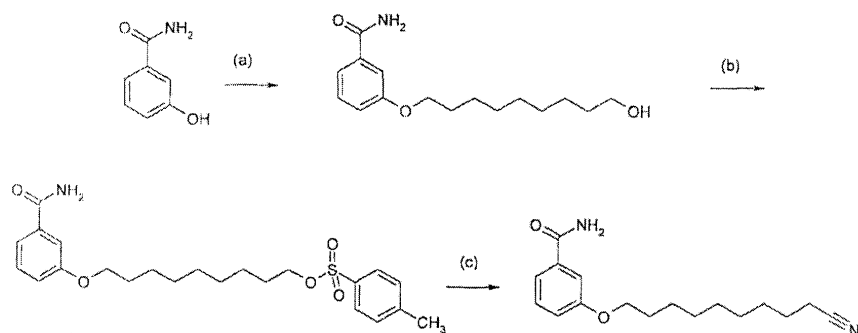


Пример 91. 3-[4-(2-Этилциклопропил)бутокс]бензамид

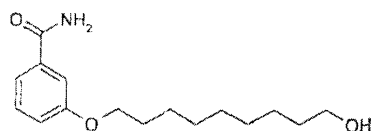


Раствор диэтилцинка (1,1 М в толуоле, 1,84 мл, 2,02 ммол, 1 экв) добавляли к раствору соединения по примеру 52 (500 мг, 2,02 ммол, 1 экв) в сухом толуоле (1 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Медленно по каплям добавляли диодметан (0,244 мл, 3,03 ммол, 1,5 экв) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дн. Смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (4×40 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO_4), удаляли растворители при пониженном давлении. По данным HPLC-MS сырой остаток состоял из исходного вещества (80%) и целевого продукта (20%). Повторяли реакцию еще раз, в толуоле (15 мл), используя диэтилцинк (1,1 М в толуоле, 6,1 мл, 6,6 ммол, 3,3 экв) и диодметан (0,244 мл, 3,03 ммол, 1,5 экв). Смесь перемешивали при 50°C в течение 5 дней, разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (4×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4) и удаляли растворители при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок с пентаном (15 мл), отфильтровывали осадок, промывали пентаном и получали 196 мг белого вещества, т.пл. = $104-105^\circ\text{C}$. По данным HPLC-MS продукт состоял из исходного вещества (65%) и целевого соединения (35%), HPLC-MS (метод 1): m/z 303 $[\text{M} + \text{H} + \text{CH}_3\text{CN}]^+$, $R_t = 4,83$ мин.

Схема 17: (a) $\text{Br}(\text{CH}_2)_9\text{OH}$, K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C ; (b) толуолсульфонилхлорид, Et_3N , CH_2Cl_2 , комн. темп.; (c) NaCN, $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$, 75°C .

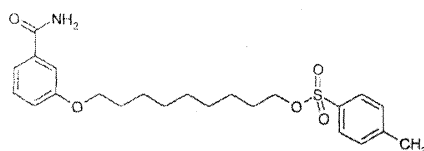


3-[(9-Гидроксинонил)окси]бензамид



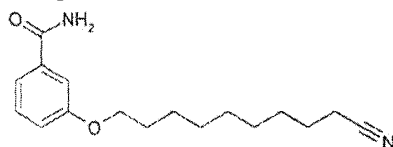
Это соединение получали по методу В, схема 2. Выход 75%, т.пл. = 118-120°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 280 $[M + H]^+$, R_t = 3,50 мин.

Пример 92. 9-[3-(Аминокарбонил)фенокси]нонил-4-метилбензсульфонат



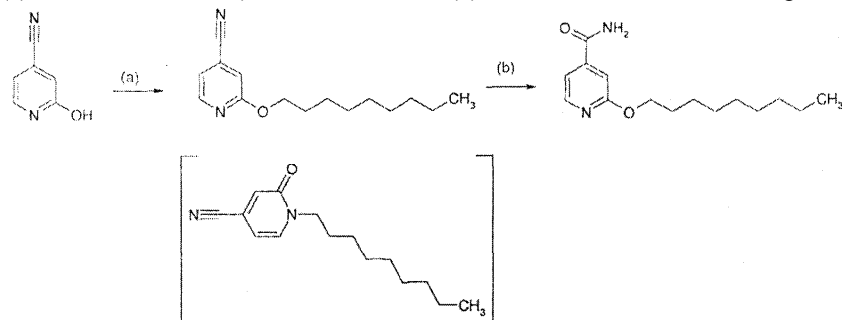
Толуолсульфонилхлорид (410 мг, 2,15 ммол, 1,5 экв) и триэтиламин (0,40 мл, 2,88 ммол, 2 экв) добавляли к раствору 3-[(9-гидроксинонил)окси]бензамида (400 мг, 1,43 ммол, 1 экв) в CH_2Cl_2 (4 мл), реакционную смесь перемешивали 6 дн при комнатной температуре. Добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (40 мл), экстрагировали смесь CH_2Cl_2 (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$) и выпаривали при пониженном давлении растворитель. Остаток очищали на двуокиси кремния в хроматографической колонке, элюируя смесью CH_3OH/CH_2Cl_2 (2%), и получали целевой продукт в виде твердого вещества белого цвета (428 мг, 69%), т.пл. = 78-80°C. HPLC-MS (метод 1): m/z 434 $[M + H]^+$, R_t = 4,90 мин.

Пример 93. 3-[(9-Цианононил)окси]бензамид

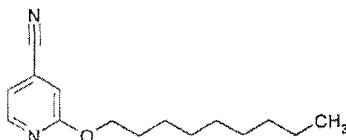


Цианид натрия (60 мг, 1,22 ммол, 1,3 экв) добавляли к раствору 9-[3-(аминокарбонил)фенокси]нонил-4 метилбензсульфоната (407 мг, 0,94 ммол, 1 экв) в воде (10 мл) и 95% - ном $EtOH$ (8 мл), перемешивали смесь при 75°C в течение 2 дн. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли смесь водой (10 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали ($MgSO_4$) и удаляли растворитель при пониженном давлении. Сырой остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью $EtOAc$ /гексан (50%), получали целевое соединение в виде продукта белого цвета (57 мг, 21%). Т.пл. = 96-97°C, HPLC - MS (метод 1): m/z 289 $[M + H]^+$, R_t = 4,16 мин.

Схема 18: (a) n -Non -Br, K_2CO_3 NaI, DMF, 60°C; (b) LiOH, $NaOCH_3$, MeOH, обр.холод.

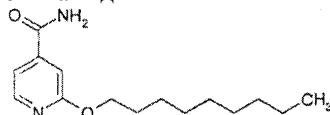


2-(Нонилокси)изоникотинонитрил



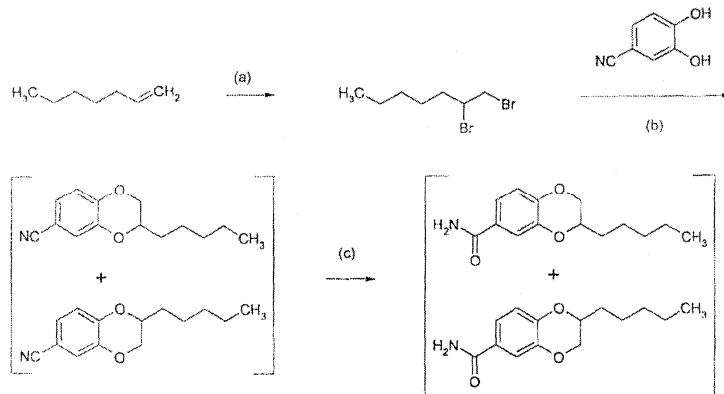
Это соединение получали из коммерчески доступного 2-гидроксиизоникотинонитрила по методу В. Выход составил 30%, полутвердый продукт. HPLC-MS (метод 2): m/z 288 $[M + H + CH_3CN]^+$, R_t = 21,46 мин. Получался также побочный продукт, 1-нонил-2-оксо-1,2-дигидро-4-пиридинкарбонитрил, выход был равен 39%, т.пл. = 46-48°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 288 $[M + H + CH_3CN]^+$, R_t = 4,94 мин.

Пример 94. 2-(Нонилокси)изоникотинамид



Раствор 2- (нонилокси) изоникотинонитрила (250 мг, 1,0 ммоль, 1 экв) и метоксид натрия (10 мг, 0,1 ммоль, 0,1 экв) в сухом CH_3OH (10 мл) перемешивали в течение 2,5 ч при комнатной температуре. Добавляли раствор гидроокиси лития (24 мг, 1,0 ммоль, 1 экв) в воде (1 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в воду (40 мл). Осадок отфильтровывали и сушили под вакуумом при 50°C, получали целевое соединение белого цвета (60 мг, 23%), т. пл. = 108-110°C. HPLC-MS (метод 1): m/z 265 $[M + H]^+$, R_t = 5,08 мин.

Схема 19: (a) Br_2 , CCl_4 ; (b) K_2CO_3 , CH_3CN , 60°C, 5 да.; (c) конц. H_2SO_4 , H_2O , 40°C.



1,2-Дибромгептан



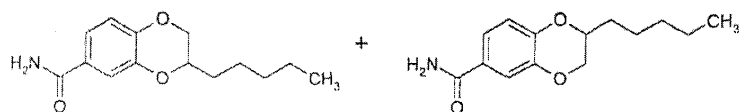
Бром (1,9 мл, 37,28 ммоль, 1,05 экв) медленно по каплям добавляли к раствору 1-гептена (5 мл, 35,5 ммоль, 1 экв) в CCl_4 (7 мл), охлаждали в атмосфере азота при -10°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при выпаривании при пониженном давлении. Остаток распределяли между CH_2Cl_2 (200 мл) и 10%-ным водным раствором метабисульфита натрия (200 мл). Органическую фазу отделяли, промывали рассолом и сушили (Na_2SO_4). Затем ее выпаривали при пониженном давлении досуха, получая целевое соединение в виде бесцветного масла (8,94 г, 98%).

3-Пентил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбонитрил и 2-пентил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбонитрил



1,2-Дибромгептан (5,11 г, 19,8 ммоль, 1,1 экв) добавляли к смеси дигидроксибензонитрила (2,43 г, 18 ммоль, 1 экв) и K_2CO_3 (12,4 г, 90 ммоль, 5 экв) в CH_3CN (100 мл). Реакционную смесь нагревали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (3 × 150 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя смесью $EtOAc$ /гексан (5-10% градиент) с получением целевого соединения в виде бесцветного масла (390 мг, 9%), смеси двух региоизомеров. HPLC-MS (метод 1): m/z 230 $[M - H]^+$, R_t = 5,28 мин.

Пример 95. 3-Пентил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбоксамид и 2-пентил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбоксамид



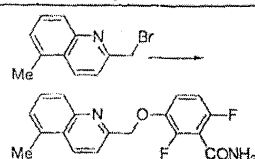
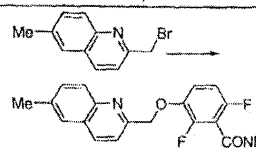
Смесь региоизомеров 3-пентил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбонитрила и 2-пентил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбонитрила (50 мг, 0,22 ммол) энергично перемешивали в конц. H_2SO_4 (0,5 мл) и нагревали до 40°C . По каплям добавляли воду (82 мг) и перемешивали смесь в течение 45 мин при 40°C . Смесь охлаждали при -5°C и быстро добавляли лед (25 мл) при энергичном перемешивании. Смесь перемешивали при комнатной температуре еще 2 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили под вакуумом при 40°C . Полученный продукт очищали методом препаративной ТСХ (Analtech, 2 мм, 20×20), элюируя смесью метил-трет.-бутилового эфира, получая целевое соединение в виде белого вещества (50 мг, 93%), HPLC-MS (метод 1): m/z 291 $[\text{M} + \text{H} + \text{CH}_3\text{CN}]^+$, $R_t = 4,14$ мин.

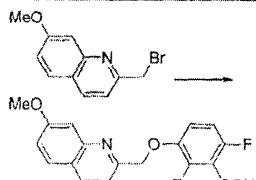
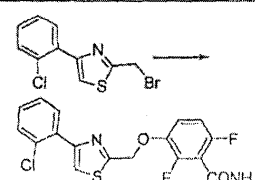
Примеры 96-99, 101-116, 117, 119, 122, 124, 128-134, 137-139, 142, 144-154, 156-159 и 161-163 (Таблица Е)

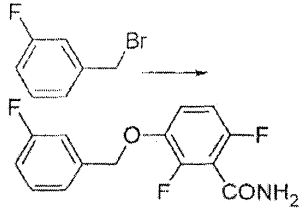
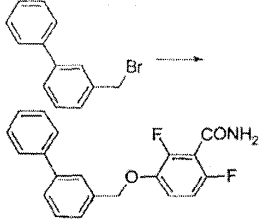
Соединения по примерам 96-99, 101-116, 117, 119, 122, 124, 128-134, 137-139, 142, 144-154, 156-159 и 161-163 получали по следующей общей методике:

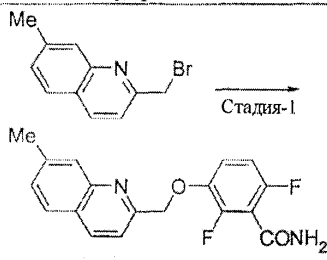
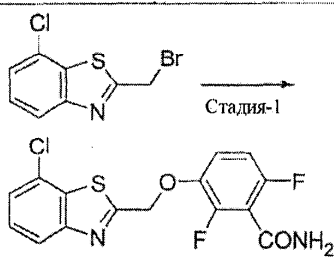
К раствору реагента (А) в безводном DMF (В) добавляли 2,6-дифтор-3-гидроксибензамид (С) и карбонат калия (D). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре или 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении, остаток очищали путем хроматографии на двуокиси кремния (230-400 мк), применяя смесь этилацетат/гексан в качестве элюента, получали нужное соединение.

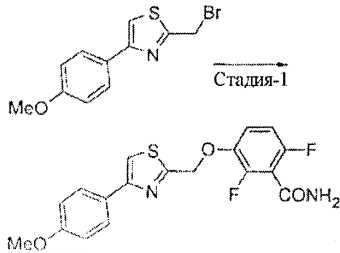
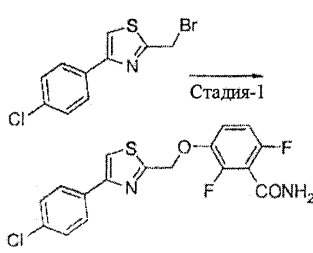
Таблица Е

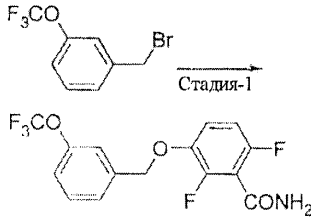
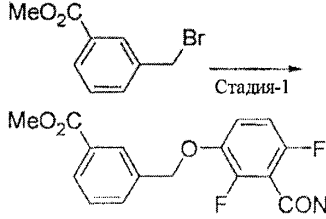
Пример	96	97
Продукт	2,6-дифтор-3-(5-метил-хинолин-2-ил-метокси)-бензамид	2,6-дифтор-3-(6-метил-хинолин-2-илметокси)-бензамид
Схема реакции		
Реагент (А)	2-бром-метил-5-метил-хинолин	2-бром-метил-6-метил-хинолин
Количество А; В; С; D	0.5 г, .0021 мол; 3 мл; 0.366 г, .0021 мол; 0.99 г, .0072 мол	0.05 г, .0002 мол; 1 мл; 0.036 г, .002 мол; 0.1 г, .0007 мол
Время перемеш./время	25°C / 24 ч	25°C / 24 ч
Отношение этилацетат/гексан	35:65	20:80
Выход	0.3 г, 43 %, непр. белый	0.039 г, 56 %, белое вещество
¹ H NMR (DMSO, 400 MHz, если другое не указано)	2.51 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.06 (dt, 1H, J=9.2 Hz (o- соедин.), J=1.6 Hz (m- соедин.), 7.31 (dt, 1H, J=9.2 Hz (o- соедин.), J=5.2 Hz), 7.63 (d, 2H, J=8.4 Hz (o- соедин.), 7.76 (s, 1H), 7.87 (s, 1H) 7.91 (d, 1H, J=8.8 Hz (o- соедин.), 8.16 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, J=8.8 Hz (o- соедин.))	2.51 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.06 (dt, 1H, J=9.2 Hz (o- соедин.), J=1.6 Hz (m- соедин.), 7.31 (dt, 1H, J=9.2 Hz (o- соедин.), J=5.2 Hz), 7.63 (d, 2H, J=8.4 Hz (o- соедин.), 7.76 (s, 1H), 7.87 (s, 1H) 7.91 (d, 1H, J=8.8 Hz (o- соедин.), 8.16 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, J=8.8 Hz (o- соедин.))
MS-ES+	329.05	329.05
HPLC метод no., Rt (мин)	5, 12.63	5, 9.59

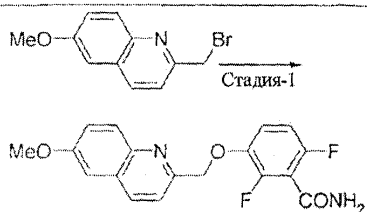
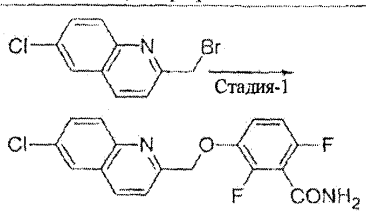
98	99
2,6-дифтор-3-(7-метокси-хинолин-2-ил-метокси)-бензамид	3-[4-(2-хлор-фенил)-тиазол-2-ил-метокси]-2,6-дифтор-бензамид
	
2-бром-метил-7-метокси-хинолин	2-бром-метил-4-(2-хлор-фенил)-тиазол
0.01 г, .00039 мол; 2 мл; 0.068 г, .00039 мол; 0.188 г, .0013 мол	0.35 г, .0012 мол; 15 мл; 0.21 г, .0012 мол; 0.585 г, .0042 мол
25°C / 24 ч	25°C / 24 ч
20:80	20:80
0.012 г 9%, непр. белый	0.80 г, 17%, желто-коричн. вещество
3.92 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 7.06 (m, 1H, J=9.2 Hz (o- соедин.), J=1.2 Hz (m- соедин.), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.39 (1H, J=2.0 Hz (m- соедин.), 7.51 (d, 1H, J=8.4 Hz (o- соедин.), 7.88 (d, 1H, J=4.8 Hz), 7.91 (broad s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, J=8.4 Hz (o- соедин.))	5.59 (s, 2H), 7.13 (dt, 1H, J=8.8 Hz (o- соедин.), J=2.0 Hz (m- соедин.), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.85-7.86 (m, 1H), 7.89 (broad s, 1H), 8.17 (broad s, 2H)
345.06	381.03
5, 8.73	5, 9.99

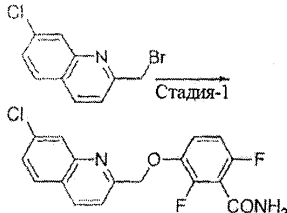
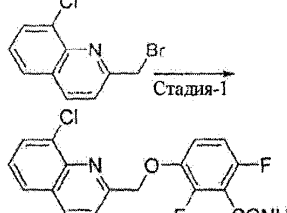
101	102
2,6-дифтор-3-(3-фтор-бензилокси)-бензамид	3-(бифенил-3-илметокси)-2,6-дифтор-бензамид
	
1-бром-метил-3-фтор-бензол	3-бром-метил-бифенил
0.188 г, .001 мол; 2 мл; 0.173 г, .001 мол; 0.485 г, .0035 мол	0.25 г, .001 мол; 2 мл; 0.173 г, .001 мол; 0.5 г, .0035 мол
25 °C, 24 ч	25 °C, 24 ч
20:80	20:80
0.058 г, 18%, непр. белый	0.15 г, 44%, белое вещество
5.21 (s, 2H), 7.07 (dt, 1H, J=8.8 Hz (o-coupling), J=1.6 Hz (m-coupling), 7.18 (dt, 1H, J=8.8 Hz (o-coupling), J=2.4 Hz (m-coupling)), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.86 (broad s, 1H), 8.14 (broad s, 1H)	5.26 (s, 2H), 7.07 (dt, 1H, J=8.8 Hz (o-coupling), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.39 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.43-7.52 (m, 4H), 7.66 (t, 3H, J=8.0 Hz (o-coupling), 7.74 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.13 (broad s, 1H)
282.11	340.08
5, 9.41	5, 10.21

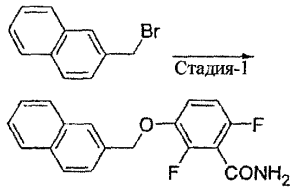
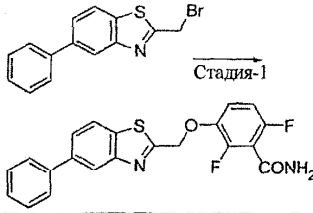
103	104
3-(7-метилхинолин-2-ил-метокси)-2,6-дифтор-бензамид	2,6-дифтор-3-(7-хлор-бензотиазол-2-ил-метокси)-бензамид
	
2-бром-метил-7-метил-хинолин	2-бром-метил-7-хлор-бензотиазол
0.5 г, .002 мол; 3 мл; 0.366 г, .002 мол; 0.99 г, .007 мол	0.3 г, .001 мол; 3 мл; 0.198 г, .001 мол; 0.57 г, .004 мол
25 °C, 24 ч	25 °C, 24 ч
35:65	30:70
0.3 г, 43%, непр. белый	0.02 г, 5%, светло-желтое вещество
2.53 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.05 (t, 1H, J=8.8 Hz (o-coupling), 7.30 (dt, 1H, J=9.2 Hz (o-coupling), J=5.2 Hz), 7.47 (d, 1H, J=8.4 Hz (o-coupling), 7.59 (d, 1H, J=8.4 Hz (o-coupling), 7.80 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J=8.8 Hz (o-coupling), 8.16 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, J=8.4 Hz (o-coupling)	5.73 (s, 2H), 7.12 (dt, 1H, J=8.8 Hz (o-coupling), J=1.2 Hz (m-coupling), 7.41 (dt, 1H, J=9.2 Hz (o-coupling), J=5.2 Hz), 7.61 (dd, 2H, J=7.6 Hz (o-coupling), 7.91 (broad s, 1H), 8.04 (dd, 1H, J=7.2 Hz (o-coupling), J=1.6 Hz (m-coupling), 8.19 (broad s, 1H)
329.17	355.04
5, 11.00	5, 9.85

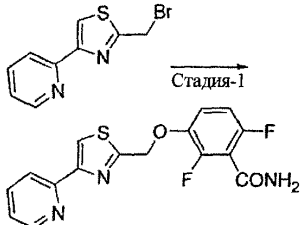
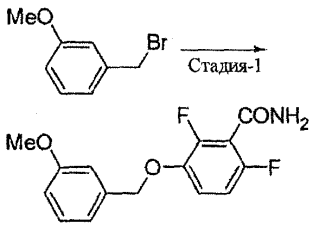
105	106
3-[4-(4-метоксифенил)тиазол-2-илметокси]- 2,6-дифтор-бензамид	3-[4-(4-хлор-фенил)-тиазол-2-илметокси]- 2,6-дифтор-бензамид
	
2-бром-метил-4-(4-метокси-фенил)-тиазол	2-бром-метил-4-(4-хлор-фенил)-тиазол
0.085 г, .0003 мол; 2 мл, 0.052 г, .0003 мол; 0.142 г, .0010 мол	0.45 г, .0015 мол; 5 мл; 0.273 г, .0015 мол; 0.747 г, .0055 мол
25 °C, 24 ч	25 °C, 24 ч
40:60	40:60
0.048 г, 42%, непр. белый	0.35 г, 58%, белый
3.80 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.01 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.12 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.88 (broad s, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.17 (s, 1H)	5.59 (s, 2H), 7.12 (dt, 1H, J=8.8 Hz (o-coupling), J=2.0 Hz (m-coupling), 7.41 (dt, 1H, J=9.2 Hz (o-coupling), J=5.2 Hz), 7.52 (d, 2H, J=8.4 (o-coupling), 7.89 (broad s, 1H), 7.99 (d, 1H, J=8.8 Hz (o-coupling), 8.17 (broad s, 1H), 8.26 (s, 1H)
377.04	381.03
5, 9.63	5, 10.23

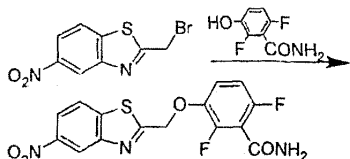
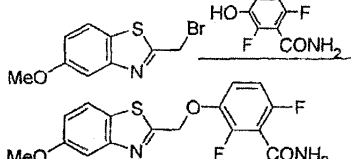
107	108
2,6-дифтор-3-(3-трифторметокси- бензилокси)-бензамид	3-(3-кабамоил-2,4-дифтор-феноксиметил)- метилвый эфир бензойной кислоты
	
1-бром-метил-3-трифторметокси-бензол	3-бром-метил-метилвый эфир бензойной кислоты
0.243 г, .001 мол; 2 мл; 0.173 г, .001 мол; 0.485 г, .003 мол	0.230 г, .001 мол; 2 мл; 0.173 г, .001 мол; 0.485 г, .003 мол
25 °C, 24 ч	25 °C, 24 ч
20:80	20:80
0.058 г, 18.4%, белый	0.055 г, 18.4%, белый
5.25 (s, 2H), 7.09 (dt, 1H, J=8.8 Hz (o-coupling), J=2.0 Hz (m-coupling), 7.29 (dt, 1H, J=9.2 Hz (o-coupling), J=5.2 Hz), 7.36 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.48 (t, 2H, J=8.8 Hz (o-coupling), 7.56 (t, 1H, J=8.0 Hz (o-coupling), 7.86 (broad s, 1H), 8.14 (s, 1H)	3.87 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 7.08 (d, 1H, J=9.2 Hz (o-coupling), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.58 (t, 1H, J=7.6 Hz (o-coupling), 7.73 (d, 1H, J=7.6 Hz (o-coupling), 7.86 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J=8.0 Hz (o-coupling), 8.06 (s, 1H), 8.15 (s, 1H)
348.11	322.13
5, 9.81	5, 9.29

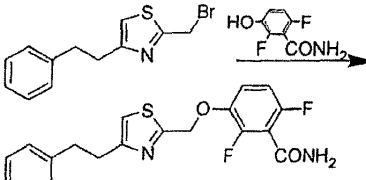
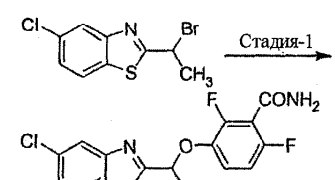
109	110
3-(6-метоксихинолин-2-илметокси)-2,6-дифтор-бензамид	3-(6-хлор-хинолин-2-илметокси)-2,6-дифтор-бензамид
	
2-бром-метил-6-метокси-хинолин	2-бром-метил-6-хлор-хинолин
0.1 г, .0003 мол; 2 мл; 0.068 г, .0003 мол; 0.185 г, .00013 мол	0.09 г, .00038 мол; 2 мл; 0.065 г, .00038 мол; 0.1 г, .0007 мол
25 °C, 24 ч	25 °C, 24 ч
35:65	35:65
0.045 г, 33%, желтый	0.02 г, 16%, белый
3.90 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 7.06 (m, 1H, J=8.8 Hz (o-coupling), J=1.6 Hz (m-coupling), 7.32 (dt, 1H, J=9.2 Hz (o-coupling), J=5.2 Hz), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.61 (d, 1H, J=8.4 Hz (o-coupling), 7.87 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, J=9.2 Hz (o-coupling), 8.16 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, J=8.4 Hz (o-coupling)	5.45 (s, 2H), 7.06 (dt, 1H, J=8.8 Hz (o-coupling) J= 1.6 Hz (m-coupling), 7.31 (dt, 1H, J=9.2 Hz (o-coupling), J=5.2 Hz), 7.73 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.80 (dd, 1H, J=2.4 Hz (m-coupling), J=8.8 Hz (o-coupling), 7.87 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J=9.2 Hz (o-coupling), 8.16 (2H, J=2.4 Hz (m-coupling), 8.44 (d, 1H, J=8.8 Hz (o-coupling)
345.06	349.01
5, 9.28	5, 9.99

111	112
3-(7-хлор-хинолин-2-илметокси)-2,6-дифтор-бензамид	3-(8-хлор-хинолин-2-илметокси)-2,6-дифтор-бензамид
	
2-бром-метил-7-хлор-хинолин	2-бром-метил-8-хлор-хинолин
0.068 г, .00028 мол; 2 мл; .050 г, .00028 мол; 0.139 г, .001 мол	0.1 г, .0004 мол; 2 мл; 0.0733 г, .0004 мол; 0.175 г, .0014 мол
25 °C, 24 ч	25 °C, 24 ч
35:65	50:50
0.015 г 94%, белый	0.038 г, 27%, белый
5.45 (s, 2H), 7.06 (m, 1H, J=9.2 Hz (o-coupling) J=1.6 Hz (m-coupling), 7.31 (dt, 1H, J=9.2 Hz (o-coupling), J=5.2 Hz), 7.68 (dd, 1H, J=2.0 (m-coupling), 8.8 Hz (o-coupling)), 7.69 (d, 1H, J=8.4 Hz (o-coupling), 7.87 (broad s, 1H), 8.06-8.08 (m, 2H), 8.16 (broad s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=8.8 Hz (o-coupling)	7.38 (dt, 1H, J=9.2 Hz (o-coupling), J=5.2 Hz), 7.61 (t, 1H, J=8.0 Hz (o-coupling), 7.78 (d, 1H, J=8.4 Hz (o-coupling), 7.87 (broad s, 1H), 7.98-8.03 (m, 2H), 8.16 (broad s, 1H), 8.55 (d, 1H, J=8.8 Hz (o-coupling)
349.00	349.01
5, 10.01	5, 9.98

113	114
2,6-дифтор-3-(нафтален-2-илметокси)-бензамид	2,6-дифтор-3-(5-фенил-бензотиазол-2-илметокси)-бензамид
	
2-бром-метил-нафтаден	2-бром-метил-5-фенил-бензотиазол
0.5 г, .0022 мол; 5 мл; 0.391 г, .0022 мол; 1.06 г, .0076 мол	0.23 г, .00075 мол; 5 мл; 0.13 г, .00075 мол; 0.36 г, .0026 мол
25 °C, 24 ч	25 °C, 24 ч
35:65	30:70
0.35 г, 49%, непр. белый	0.012 г, 4%, светло-желтый
5.36 (s, 2H), 7.07 (dt, 1H J=9.2 Hz (o-coupling) J=2.0 Hz (m-coupling), 7.34 (dt, 1H, J=9.2 Hz (o-coupling), J=5.2 Hz), 7.53-7.55 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H, J=8.4 Hz (o-coupling) J=2.4 Hz (m-coupling), 7.86 (broad s, 1H), 7.92-7.97 (m, 3H), 7.98 (broad s, 1H) 8.143 (broad s, 1H)	5.73 (s, 2H), 7.11 (t, 1H, J=9.2 Hz (o-coupling), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.51 (t, 2H, J=7.6 Hz (o-coupling), 7.78-7.81 (m, 3H), 7.90 (broad s, 1H), 8.16 (broad s, 1H), 8.29 (d, 1H, J=8.4 Hz (o-coupling), 8.28-8.29 (d, 1H, J=1.6 (m-coupling)
314.06	397.11
5, 9.95	5, 10.28

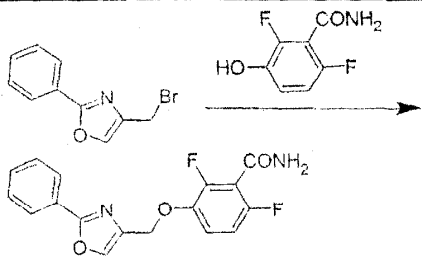
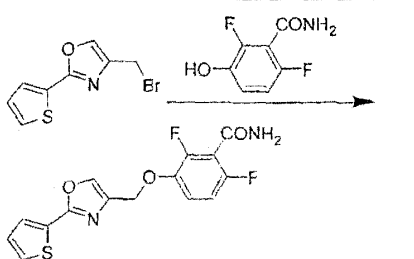
115	116
2,6-дифтор-3-(4-пиридин-2-ил-тиазол-2-илметокси)-бензамид	2,6-дифтор-3-(3-метоксибензилокси)-бензамид
	
2-(2-бром-метил-тиазол-4-ил)-пиридин	1-бром-метил-3-метокси-бензол
0.23 г, .0009 мол; 3 мл; 0.156 г, .0009 мол; 0.424 г, .003 мол	0.2 г, .001 мол; 2 мл; 0.173 г, .001 мол; 0.485 г, .0035
25 °C, 24 ч	25 °C, 24 ч
20:80	20:80
0.058 г, 18%, светло-желтый	0.055 г, 18 %, белый
3.75 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.90 (d, 1H, J=8.0 Hz (o-coupling), 7.00 (broad s, 1H), 7.05 (t, 2H, J=8.8 Hz (o-coupling), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.84 (broad s, 1H), 8.13 (broad s, 1H)	3.75 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.90 (d, 1H, J=8.0 Hz (o-coupling), 7.00 (broad s, 1H), 7.05 (t, 2H, J=8.8 Hz (o-coupling), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.84 (broad s, 1H), 8.13 (broad s, 1H)
294.14	294.14
5, 8.29	5, 9.34

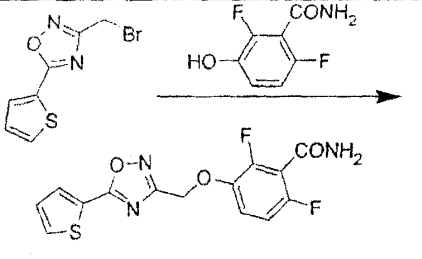
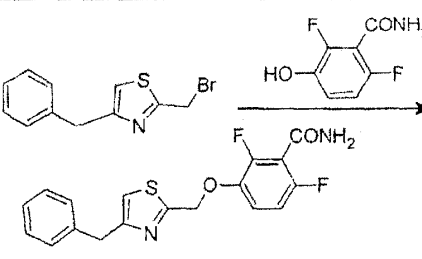
117	119
2,6-дифтор-3-(5-нитро-бензотиазол-2-илметокси)-бензамид	2,6-дифтор-3-(5-метокси-бензотиазол-2-илметокси)-бензамид
	
2-бром-метил-5-нитро-бензотиазол	2-бром-метил-5-метокси-бензотиазол
0.05 г, 0.183 ммол; 2 мл; 0.031 г, 0.183 ммол; 0.088 г, 0.64 ммол	0.045 г, 0.174 ммол; 5 мл; 0.030 г, 0.174 ммол; 0.082 г, 0.609 ммол
25 °С, 24 ч	комн. темп. всю ночь
35:65	35:65
0.040 г, 67%, желтый	0.020 г, 33%, желтый
δ 5.77 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.12 (t, 1H, $J=8.8$ Hz (o-coupling), 7.42 (dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o-coupling), 7.90 (broad s, 1H), 8.18 (broad s, 1H), 8.32 (d, 1H, $J=8.8$ Hz (o-coupling), 8.46 (d, 1H, $J=9.2$ Hz (o-coupling), 8.83 (s, 1H)	δ 3.84 (broad s, 3H), 5.66 (s, 2H), 7.08-7.12 (m, 2H, 7.38 (dt, 1H, $J=8.4$ Hz (o-coupling), 7.55-7.56 (m, 1H), 7.88 (broad s, 1H), 7.99 (d, 3H $J=9.2$ Hz (o-coupling), 8.17 (broad s, 1H)
366.06	351.10
5, 15.63	5, 15.69

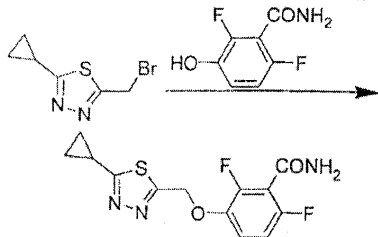
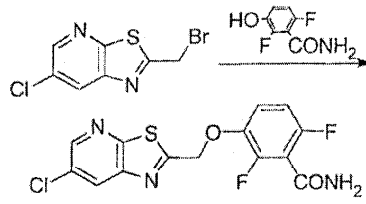
122	124
2,6-дифтор-3-(4-фенилэтил-тиазол-2-илметокси)-бензамид	3-[1-(5-хлор-бензотиазол-2-ил)-этокси]-2,6-дифтор-бензамид
	
2-бром-метил-4-фенилэтил-тиазол	2-(1-бром-этил)-5-хлор-бензотиазол
0.200 г, 0.7 ммол; 5 мл; 0.125 г, 0.7 ммол; 0.300 г, 2.4 ммол	0.3 г, 0.1 ммол; 2 мл; 0.188 г, 0.1 мол; 0.5 г, 0.3 мол
комн. темп. всю ночь	25 °С, 2 ч
35:65	35:65
0.108 г, 41%, белый	0.1 г, 25%, желтый
δ 2.98 (tt, 4H, $J=4.8$ Hz), 5.48 (s, 2H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.17-7.28 (m, 4H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.87 (broad s, 1H), 8.16 (broad s, 1H)	δ 1.76 (d, 3H, $J=6.4$ Hz), 6.01 (q, 1H, $J=6.4$ Hz (o-coupling), 7.06 (dt, 1H, $J=8.8$ Hz (o-coupling), 7.34 (dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o-coupling), 5.2 Hz), 7.52 (dd, 1H, $J=7.2$ Hz (o-coupling), 7.89 (broad s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.17 (d, 2H, $J=8.4$ Hz (o-coupling)
375.14	369.06
5, 15.84	5, 10.5

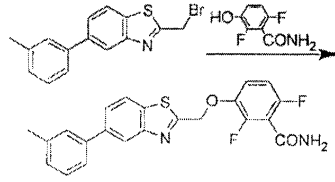
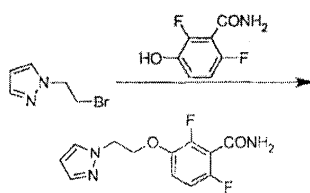
128	129
2,6-дифтор-3-(2-фтор-3-метил-бензилокси)-бензамид	-
1-бром-метил-2-фтор-3-метил-бензол	2-бром-метил-5-(4-хлор-фенил)-бензотиазол
0.19 г, 1.0 ммол ; 2 мл; 0.173 г, 1.0 ммол ; 0.483 г, 3.5 ммол	0.050 г, 0.147 ммол ; 5 мл; 0.025 г, 0.147 ммол; 0.075 г, 0.517 ммол
комн. темп. всю ночь	25 °C, всю ночь
35:65	35:65
0.112 г, 38%, белый	0.020 г, 54%, белый
δ 2.26 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 3H) 7.85 (broad s, 1H), 8.14 (broad s, 1H)	δ 5.72 (s, 2H), 7.11 (dt, 1H, $J=8.0$ Hz (o- coupling) & 8.4 Hz) 7.39 (m, 1H), 7.55 (d, 2H $J=8.4$ Hz (o-coupling), 7.78-7.83 (m, 3H), 7.89 (broad s, 1H), 8.18 (broad s, 1H), 8.23 (d, 2H, $J=8.0$ Hz (o-coupling), 8.30 (s, 1H)
296.13	431.095
5, 11.02	5, 11.02

130	131
5-бром-2-бром-метил-4-о-толил-тиазол	5-бром-2-бром-метил-4-м-толил-тиазол
0.5 г, 1.8 ммол ; 10 мл; 0.313 г, 1.8 ммол ; 0.884 г, 6.5 ммол	0.70 г, 2.61 ммол ; 10 мл; 0.450 г, 2.61 ммол ; 1.2 г, 9.14 ммол
25 °C, всю ночь	25 °C, всю ночь
35:65	35:65
0.281 г, 44%, непр. белый	0.371 г, 40%, желтый
δ 5.53 (s, 2H), 7.11 (dt, 1H, $J=8.8$ Hz (o- coupling), 7.38 (m, 5H), 7.89 (broad s, 1H), 8.16 (broad s, 1H)	^1H NMR (MeOH, 400 MHz); δ 2.70 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 6.93 (dt, 1H, $J=8.8$ Hz (o- coupling) & 2.0 Hz (m -coupling), 7.23 (dt, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.48 (d, 1H, $J=8.0$ Hz (o-coupling), 7.49 (s, 1H), 7.80-7.82 (m, 1H), 7.93 (broad s, 1H)
439.09	439 & 441.08
5, 10.56	5, 10.53

132	133
2,6-дифтор-3-(2-фенил-оксазол-4-илметокси)-бензамид	2,6-дифтор-3-(2-тиофен-2-ил-оксазол-4-ил-метокси)-бензамид
	
4-бром-метил-2-фенил-оксазол	4-бром-метил-2-тиофен-2-ил-оксазол
0.238 г, 1.0 ммол ; 2 мл; 0.173 г, 1.0 ммол ; 0.483 г, 3.5 ммол	0.218 г, 1.0 ммол ; 2 мл; 0.173 г, 1.0 ммол ; 0.483 г, 3.5 ммол
25 °C, 24 ч	комн. темп. всю ночь
35:65	35:65
0.099 г, 30%, белый	0.020 г, 33%, непр. белый
δ 5.15 (s, 2H), 7.12 (dt, 1H, J=8.8 Hz (o-coupling), 7.42 (dt, 1H, J= 9.2 Hz J=5.2 Hz, (m-coupling), 7.55 (t, 3H, J= 3.2 Hz), 7.85 (broad s, 1H), 7.98-8.00 (m, 2H), 8.13 (broad s, 1H), 8.33 (s, 1H)	δ 5.11 (s, 2H), 7.09 (dt, 1H, J=8.8 Hz (o-coupling), 7.23 (t, J=4.8 Hz), 7.39 (dt, 1H, J= 5.2 Hz), 7.73 (d, 1H, J= 5.2 Hz), 7.82 (d, 1H, J= 5.2 Hz), 7.85 (broad s, 1H), 8.13 (broad s, 1H), 8.27 (s, 1H)
331.1	337.1
5, 9.43	5, 9.21

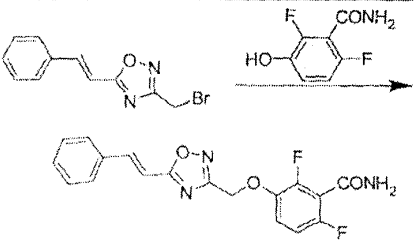
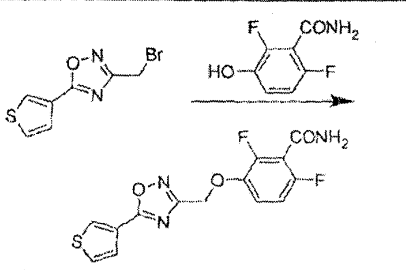
134	137
2,6-дифтор-3-(5-тиофен-2-ил-[1,2,4]оксадназол-3-илметокси)-бензамид	3-(4-бензил-тиазол-2-илметокси)-2,6-дифтор-бензамид
	
3-бром-метил-5-тиофен-2-ил-[1,2,4]оксадназол	4-бензил-2-бром-метил-тиазол
0.245 г, 1.0 ммол; 2 мл; 0.173 г, 1.0 ммол; 0.483 г, 3.5 ммол	0.268 г, 1 ммол ; 2 мл; 0.173 г, 1 ммол ; 0.483 г, 3.5 ммол
комн. темп. всю ночь	25 °C, 24 ч
35:65	40:60
0.020 г, 6%, непр. белый	0.126 г, 35%, белый
δ 5.43 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.12 (dt, 1H, J=9.2 Hz (o-coupling) & 1.6 Hz (m-coupling), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.87 (broad s, 1H), 8.06 (d, 1H, J=4.0), 8.12 (d, 1H, J=4.8 Hz), 8.16 (broad s, 1H)	δ 4.06 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.07 (dt, 1H, J=7.6 Hz (o-coupling), 7.18 (t, 1H, J=6.8 Hz), 7.23-7.36 (m, 5H), 7.37 (s, 1H), 7.86 (broad s, 1H), 8.14 (broad s, 1H)
338.09	361.05
5, 9.2	5, 15.45

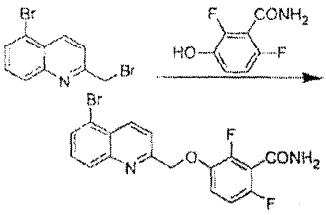
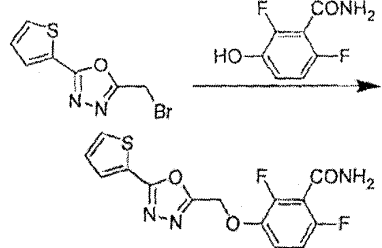
138	139
3-(5-циклопропил-[1,3,4]тиадиазол-2-илметокси)- 2,6-дифтор-бензамид	3-(6-хлор-тиазол[5,4- <i>b</i>]пиридин-2-илметокси)- 2,6-дифтор-бензамид
	
2-бром-метил-5-циклопропил-[1,3,4]тиадиазол	2-бром-метил-6-хлор-тиазол[5,4- <i>b</i>]пиридин
0.219 г, 1 ммол ; 2 мл; 0.173 г, 1 ммол ; 0.483 г, 3.5 ммол	0.1 г, 0.38 ммол ; 5 мл; 0.066 г, 0.38 ммол ; 0.184 г, 1.336 ммол
комн. темп. всю ночь	комн. темп. всю ночь
30:70	35:65
0.118 г, 38%, розовый	0.030 г, 22%, желтый
δ 1.01-1.05 (m, 2H), 1.19-1.24 (m, 2H), 2.51-2.58 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 7.11 (dt, 1H, $J=9.2$ Hz (<i>o</i> - coupling), 7.37 (dt, 1H, $J=9.2$ Hz, (<i>o</i> -coupling), $J=1.2$ Hz (<i>m</i> -coupling), 7.87 (broad s, 1H), 8.15 (broad s, 1H)	δ 5.72 (s, 2H), 7.12 (dt, 1H, $J=8.8$ Hz (<i>o</i> - coupling), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.90 (broad s, 1H), 8.18 (broad s, 1H), 8.68 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, (<i>m</i> -coupling), 8.73 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, (<i>m</i> - coupling)
312.11	356.05
5, 8.79	5, 15.84

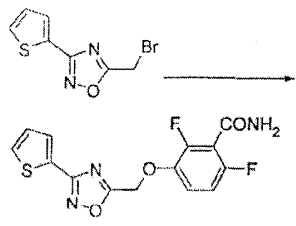
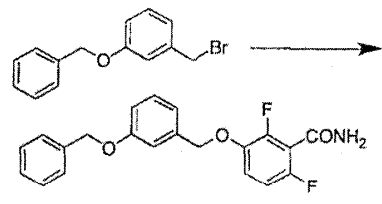
142	144
2,6-дифтор-3-(5- <i>m</i> -толил-бензотиазол-2-илметокси)- бензамид	2,6-дифтор-3-(2-пиразол-1-ил-этокси)- бензамид
	
2-бром-метил-5- <i>m</i> -толил-бензотиазол	2,6-дифтор-3-(2-пиразол-1-ил-этокси)-бензамид
0.160 г, 0.5 ммол ; 5 мл; 0.087 г, 0.5 ммол ; 0.240 г, 1.76 ммол	0.175 г, 1 ммол ; 2 мл; 0.173 г, 1 ммол ; 0.483 г, 3.5 ммол
комн. темп. всю ночь	25 °C, 24 ч
35:65	35:65
0.026 г, 10%, белый	0.112 г, 42%, желтый
δ 2.82 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 7.08 (dt, 1H, $J=8.8$ Hz (<i>o</i> - coupling, $J=1.2$ Hz, (<i>m</i> -coupling), 7.34-7.35 (m, 1H), 7.47 (d, 1H, $J=7.2$ Hz (<i>o</i> -coupling), 7.53 (t, 1H, $J=8.0$ Hz (<i>o</i> -coupling), 7.71 (dd, 1H, $J=8.0$ Hz (<i>o</i> -coupling) $J=1.2$ Hz, (<i>m</i> -coupling), 7.75 (d, 1H, $J=8.0$ Hz (<i>o</i> - coupling), 7.85 (broad s, 2H), 8.13 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 8.18 (d, 1H, $J=1.2$ Hz (<i>m</i> -coupling)	δ 4.39 (d, 2H, $J=4.8$ Hz), 4.50 (d, 2H, $J=4.8$ Hz), 6.24 (m, 1H), 7.03 (dt, 1H, $J=1.6$ Hz (<i>m</i> -coupling), 7.17 (dt, 1H), 7.46 (d, 1H, $J=2.0$ Hz (<i>m</i> -coupling), 7.76 (d, 1H, $J=2.0$ Hz (<i>m</i> -coupling), 7.83 (broad s, 1H), 8.10 (broad s, 1H)
411.17	268.13
5, 17.10	5, 13.38

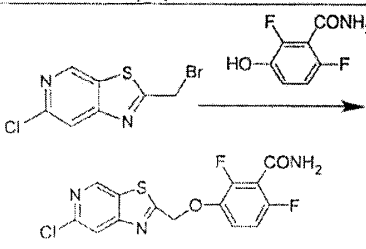
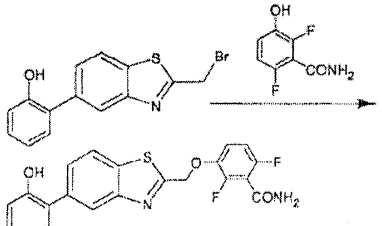
145	146
3-[5-(3,5-диметил-изоксазол-4-ил)-[1,2,4]-оксадиазол-3-илметокси]-2,6-дифтор-бензамид	2,6-дифтор-3-(8-метил-хинолин-2-илметокси)-бензамид
5-(3,5-диметил-изоксазол-4-ил)-3-метил-[1,2,4]оксадиазол	2-бром-метил-8-метил-хинолин
0,179 г, 1,0 ммол; 2 мл; 0,173 г, 1,0 ммол, 0,483 г, 3,5 ммол	0,130 г, 0,550 ммол; 1,5 мл; 0,095 г, 0,550 ммол; 0,265 г, 1,92 ммол
25 °C, 24 ч	комн. темп. всю ночь
40:60	35:65
0,098 г, 28%, белый	0,014 г, 8%, белый
δ 2,49 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 7,11 (dt, 1H, J=8,8 Hz (o-coupling), 7,41 (dt, 1H, J=9,2 Hz (o-coupling), & 5,2 Hz), 7,86 (broad s, 1H), 8,14 (broad s, 1H)	δ 2,71 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 7,06 (dt, 1H, J=9,2 Hz (o-coupling), J=1,6 Hz (m-coupling), 7,36 (dt, 1H, J=9,2 Hz (o-coupling), J=5,2 Hz), 7,51 (t, 1H, J=7,6 Hz (o-coupling), 7,65 (t, 2H, J=7,6 Hz (o-coupling), 7,82 (d, 1H, J=8,0 Hz (o-coupling), 7,86 (broad s, 1H), 8,15 (broad s, 1H), 8,41 (d, 1H, J=8,0 Hz (o-coupling)
351,13	329,09
5, 8,57	5, 10,02

147	148
2,6-дифтор-3-(4-фтор-3-метил-бензилокси)-бензамид	2,6-дифтор-3-(5-метил-бензотиазол-2-илметокси)-бензамид
4-бром-метил-1-фтор-2-метил-бензол	2-бром-метил-5-метил-бензотиазол
0,203 г, 1 ммол; 2 мл; 0,173 г, 1 ммол; 0,483 г, 3,5 ммол	0,06 г, 0,247 ммол; 2 мл; 0,0428 г, 0,247 ммол; 0,119 г, 0,866 ммол
комн. темп. всю ночь	25 °C, 24 ч
30:70	35:65
0,0973 г, 33%, белый	0,023 г, 27%, желтый
δ 2,24 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,06 (dt, 1H, J=8,8 Hz (o-coupling), J=1,6 Hz (m-coupling), 7,15 (t, 1H, J=8,4 Hz (o-coupling), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,36 (d, 1H, J=7,6 Hz (o-coupling), 7,84 (broad s, 1H), 8,12 (broad s, 1H)	δ 2,46 (s, 3H), 5,67 (s, 2H), 7,10 (dt, J=8,4 Hz (o-coupling), 7,30 (d, 1H, J=8,0 Hz (o-coupling), 7,37 (dt, 1H, J=5,2 Hz, J=9,2 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,88 (broad s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=8,4 Hz (o-coupling), 8,17 (broad s, 1H)
296,11	335,09
5, 15,53	5, 15,29

149	150
2,6-дифтор-3-(5-стирил-[1,2,4]оксадиазол-3-илметокси)-бензамид	2,6-дифтор-3-(5-тиофен-3-ил-[1,2,4]-оксадиазол-3-илметокси)-бензамид
	
3-бром-метил-5-стирил-[1,2,4]оксадиазол	3-бром-метил-5-тиофен-3-ил-[1,2,4]оксадиазол
0.265 г, 1.0 ммол ; 2 мл; 0.173 г, 1.0 ммол ; 0.483 г 3.5 ммол	0.245 г, 1.0 ммол ; 2 мл; 0.173 г, 1.0 ммол ; 0.483 г, 3.5 ммол
25 °C, 24 ч	25 °C, 24 ч
40:60	30:70
0.089 г, 25%, белый	0.067 г, 20%, белый
δ 5.41 (s, 2H), 7.11 (dt, 1H, $J=8.4$ Hz (o-coupling), 7.35-7.47 (m, 5H), 7.78- 7.93 (m, 4H), 8.16 (broad s, 1H)	δ 5.43 (s, 2H), 7.11 (dt, 1H, $J=8.8$ Hz (o-coupling), 7.38 (dt, $J=5.2$ Hz, $J=9.2$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J=5.2$ Hz), 7.85-7.87 (m, 2H), 8.15 (broad s, 1H) 8.64 (t, 1H, $J=1.2$)
358.14	338.08
5, 9.2	5, 8.66

151	152
3-(5-бром-хинолин-2-илметокси)-2,6-дифтор бензамид	2,6-дифтор-3-(5-тиофен-2-ил-[1,3,4]оксадиазол-2-илметокси)-бензамид
	
5-бром-2-бром-метил-хинолин	2-бром-метил-5-тиофен-2-ил-[1,3,4] оксадиазол
0.300 г, 1.0 ммол ; 1.5 мл; 0.173 г, 1.0 ммол ; 0.483 г, 3.5 ммол	0.245 г, 1.0 ммол ; 2 мл; 0.173 г, 1.0 ммол ; 0.483 г, 3.5 ммол
комн. темп. всю ночь	комн. темп. всю ночь
35:65	30:70
0.086 г, 22%, белый	0.0842 г, 25%, непр. белый
δ 5.50 (s, 2H), 7.06 (dt, 1H, $J=8.4$ Hz (o-coupling), 7.30-7.31 (m, 1H), 7.73 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J=8.8$ Hz (o-coupling), 7.87 (broad s, 1H), 7.99 (d, 1H, $J=7.6$ Hz (o-coupling), 8.06 (d, 1H, $J=8.8$ Hz (o-coupling), 8.16 (broad s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=8.8$ Hz (o-coupling)	δ 5.55 (s, 2H), 7.14 (dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o-coupling), 7.31 (dd, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.43 (dt, 1H, $J=9.2$ Hz, $J=5.2$ Hz), 7.86 (dd, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.88 (broad s, 1H), 7.99 (d, 1H, $J=5.2$ Hz), 8.15 (broad s, 1H)
393.01	338.1
5, 15.70	5, 8.95

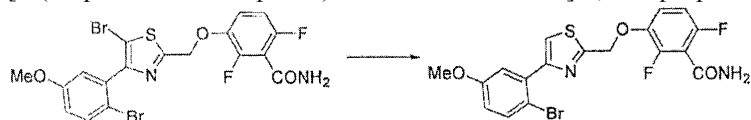
153	154
2,6-дифтор-3-(3-тиофен-2-ил-[1,2,4]оксадиазол-5-илметоксип)-бензамид	3-(3-бензилокси-бензилокси)-2,6-дифтор-бензамид
	
5-бром-метил-3-тиофен-2-ил-[1,2,4]оксадиазол	3-бензилокси-бензилбромид
0.245 г, 1.0 ммол ; 2 мл, 0.173 г, 1.0 ммол ; 0.483 г, 3.5 ммол	0.276 г, 1.0 ммол ; 2 мл; 0.173 г, 1.0 ммол ; 0.483 г, 3.5 ммол
25 °С, 24 ч	25 °С, 24 ч
50:50	45:55
0.045 г, 13%, желтый	0.035 г, 10%, невр. белый
δ 5.67 (s, 2H), 7.13 (dt, 1H, $J=8.8$ Hz (o -coupling), $J=1.6$ Hz (m -coupling)), 7.28 (dd, 1H, $J=4.0$ Hz (o -coupling)), 7.38 (dt, 1H $J=9.2$ Hz (o -coupling), 5.2 Hz), 7.83 (dd, 1H, $J=3.6$ Hz (o -coupling)), 7.91 (broad s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.18 (broad s, 1H)	δ 5.10 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.98-7.09 (m, 4H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.39 (t, 2 H, $J=7.2$, (o -coupling), 7.37 (d, 2H, $J=7.2$ (o -coupling), 7.85 (broad s, 1H), 8.13 (broad s, 1H)
338.13	370.17
5, 9.26	5, 10.18

156	157
3-(6-хлор-тиазол[5,4-с]пиридин-2-ил-метоксип)-2,6-дифтор-бензамид	2,6-дифтор-3-[5-(2-гидрокси-фенил)-бензотиазол-2-ил-метоксип]-бензамид
	
2-бром-метил-6-хлор-тиазол[5,4-с]пиридин	2-(2-бром-метил-бензотиазол-5-ил)-фенол
0.050 г, 0.189 ммол ; 5 мл; 0.0328 г, 0.189 ммол ; 0.0916 г, 0.663 ммол	0.036 г, 0.1 ммол ; 5 мл; 0.020 г, 0.11 ммол ; 0.030 г, 0.385 ммол
25 °С, всю ночь	25 °С, всю ночь
50:50	50:50
0.012 г, 18%, желтый	0.005 г, 10.0 %, желтый
δ 5.78 (s, 2H), 7.12 (dt, 1H, $J=8.8$ Hz (o -coupling), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.91 (broad s, 1H), 8.20 (broad s, 2H), 9.25 (s, 1H)	δ 5.71 (s, 2H), 6.91 (t, 1 H, $J=5.6$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J=8.4$ Hz (o -coupling), 7.11 (dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o -coupling), 7.20 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.35 (d, 1 H, $J=8.8$ Hz (o -coupling), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.64 (d, 1H, $J=8.8$ Hz (o -coupling), 7.89 (broad s, 1H), 8.13 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 8.18 (broad s, 1H)
355.9	413.01
5, 15.25	5, 15.22

158	159
3-[5-бром-4-(4-метокси-фенил)-тиазол-2-ил-метокси]-2,6-дифтор-бензамид	3-[5-бром-4-(4-хлор-фенил)-тиазол-2-ил-метокси]-2,6-дифтор-бензамид
5-бром-2-бром-метил-4-(4-метокси-фенил)-тиазол	5-бром-2-бром-метил-4-(4-хлор-фенил)-тиазол
1.1 г, 3.0 ммол ; 10 мл; 0.524 г, 3.0 ммол ; 1.46 г, 10.2 ммол	0.3511 г, 0.950 ммол ; 10 мл; 0.203 г, 1.1 ммол ; 0.570 г, 4.1 ммол
25 °С, всю ночь	25 °С, всю ночь
35:65	35:65
0.140 г, 10%, непр. белый	0.280 г, 60%, желтый
δ 3.81 (s, 3H), 5.54 (s, 2H), 7.06 (d, 2H, $J=8.4$ Hz (o-coupling), 7.12 (dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o-coupling), 7.40 (dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o-coupling), 7.84 (d, 2H, $J=8.8$ Hz (o-coupling), 7.89 (broad s, 1H), 8.16 (broad s, 1H)	δ 5.55 (s, 2H), 7.13 (dt, 1H, $J=8.8$ Hz (o-coupling), 7.40 (dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o-coupling), 7.59 (d, 2H, $J=8.4$ Hz (o-coupling), 7.91 (d, 2H, $J=8.4$ Hz (o-coupling), 7.89 (s, 1H), 8.16 (broad s, 1H)
455.08 & 457.07	459.05, 461.05
5, 10.49	5, 11.26
161	162
2,6-дифтор-3-(3-пиррол-1-ил-бензилокси)-бензамид	2,6-дифтор-3-(3-фенокси-бензилокси)-бензамид
1-(3-бром-метил-фенил)-1H-пиррол	3-фенокси-бензил-бромид
0.235 г, 1.0 ммол ; 5 мл; 0.173 г, 1.0 ммол ; 0.483 г, 3.5 ммол	0.263 г, 1.0 ммол ; 5 мл; 0.173 г, 1.0 ммол ; 0.483 г, 3.5 ммол
25 °С, всю ночь	25 °С, всю ночь
35:65	35:65
0.120 г, 35%, белый	0.105 г, 31%, белый
δ 5.23 (s, 2H), 6.28 (t, 2H, $J=2.0$ Hz (m -coupling), 7.07 (dt, 1H), 7.30 (d, 2H, $J=8.0$ Hz (o-coupling), 7.37 (t, 2H, $J=2.0$ Hz (m -coupling), 7.48 (t, 1H, $J=8.0$ Hz (o-coupling), 7.56 (d, 1H, $J=9.2$ Hz (o-coupling), 7.66 (s, 1H), 7.85 (broad s, 1H), 8.13 (broad s, 1H)	δ 5.17 (s, 2H), 6.96-7.05 (m, 3H), 7.07 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.16 (t, 1H, $J=7.6$ Hz (o-coupling), 7.20 (d, 1H, $J=7.6$ Hz (o-coupling), 7.25 (dt, 1H, $J=9.2$ Hz (o-coupling), $J=5.2$ Hz), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.85 (broad s, 1H), 8.13 (broad s, 1H)
329.08	356.09
5, 9.90	5, 10.29

163
2,6-дифтор-3-(5-фенил-изоксазол-3-илметокси)-бензамид
4-бром-метил-2-тиофен-2-ил-тиазол
0.260 г, 1 ммоль; 5 мл; 0.173 г, 1 ммоль; 0.483 г, 3.5 ммоль
25 °С, всю ночь
35:65
0.105 г, 30%, белый
δ 5.25 (s, 3H), 7.09 (t, 2H, $J=8.4$ Hz (o-coupling), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.68 (d, 1H, $J=3.6$ Hz (o-coupling), 7.74 (d, 1H, $J=4.8$ Hz (o-coupling), 7.85 (broad s, 1H), 8.13 (broad s, 1H)
353.08
5, 9.02

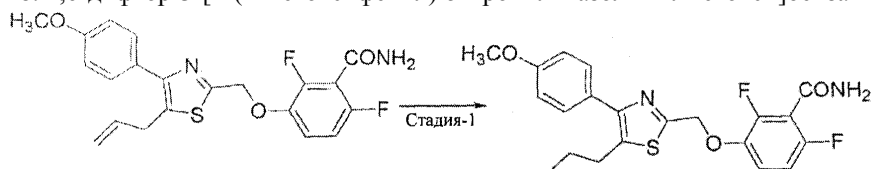
Пример 100. 3-[4-(2-бром-5-метоксифенил)тиазол-2-ил-метокси]-2,6-дифторбензамид



К раствору 3-[5-бром-4-(2-бром-5-метоксифенил)тиазол-2-илметокси]-2,6-дифторбензамида (0,06 г, 0,0001 мол) в 6 мл уксусной кислоты добавляли цинк (0,06 г, 0,0001 мол). Реакционная смесь нагревалась с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционной смеси давали нагреться до 25°C. Затем ее фильтровали через слой целита, продукт осаждали путем добавления воды к фильтрату. Продукт белого цвета отфильтровывали и высушивали (0,006 г, 12%).

^1H NMR (DMSO, 400 MHz), 3,79 (s, 3H), 5,59 (s, 2H), 6,94 (dd, 3H, $J = 8,8$ Hz (o-coupling), $J = 4,0$ Hz), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,27 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,63 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz (o-coupling), 7,89 (broad s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,18 (s, 1H); MS ES+ (455,08 и 457,08). HPLC (метод 5) $R_t = 10,21$ мин.

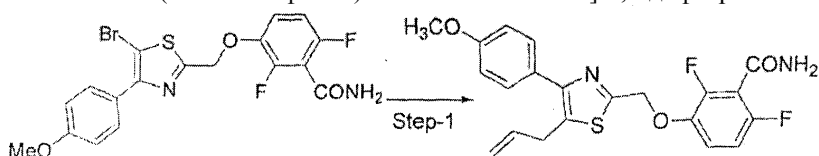
Пример 118. 2,6-дифтор-3-[4-(4-метоксифенил)-5-пропилтиазол-2-илметокси]бензамид



К раствору 3-[5-аллил-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-илметокси]-2,6-дифторбензамида (0,1 г, 0,02 ммоль) в 5 мл безводного метанола добавляли 50 мг сухого Pd-C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении, остаток очищали методом хроматографии на двуокиси кремния (230-400 мк), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (50 : 50), получали целевое соединение в виде твердого вещества белого цвета (0,02 г, 2 %).

^1H NMR (DMSO - d_6 , 400 MHz); δ 0,92 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,63-1,65 (m, 2H), 2,8 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz (o-coupling), 3,79 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 7,02 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz (o-coupling), 7,11 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,53 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz (o-coupling), 7,88 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz (o-coupling); MS ES+ (419,14). HPLC (метод 5) $R_t = 16,58$ мин.

Пример 120. 3-5-Аллил-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-илметокси]-2,6-дифторбензамид

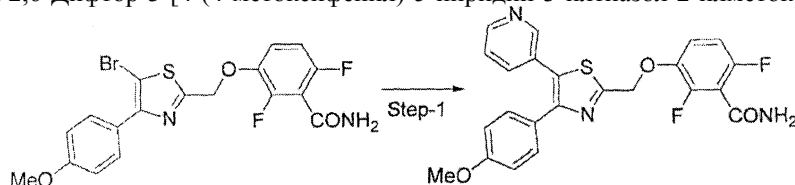


К раствору 3-[5-бром-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-илметокси]-2,6-дифторбензамида (0,1 г, 0,0002 мол) в 5 мл безводного DMF добавляли аллилтрибутилолово (0,072 г, 0,0002 мол) и дегазировали реакционную смесь в течение 10 мин. Затем добавляли тетрафенилфосфин палладия (0) (0,025 г, 0,00002 мол). Смесь нагревали при 120°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Затем реакционную смесь охлаждали

до комнатной температуры. Добавляли в нее 100 мл воды и экстрагировали соединение этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха при пониженном давлении. Полученное соединение очищали методом хроматографии на колонке с двуокисью кремния (230–400 мк), используя в качестве элюента смесь метанол/DCM (2 : 98), получали целевое соединение в виде твердого продукта коричневого цвета (0,120 г, 60%).

^1H NMR (DMSO - d_6 , 400 MHz): δ 3,79 (s, 3H), 5,11–5,14 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,57 (s, 1H), 5,99–6,06 (m, 1H), 7,03 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz (o-coupling)), 7,11 (dt, 1H, $J = 9,2$ Hz (o-coupling)), 7,36–7,42 (m, 1H), 7,56 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz (o-coupling)), 7,88 (broad s, 1H), 8,16 (broad s, 1H). MS ES+ (417,06). HPLC (метод 5) Rt = 16,96 мин.

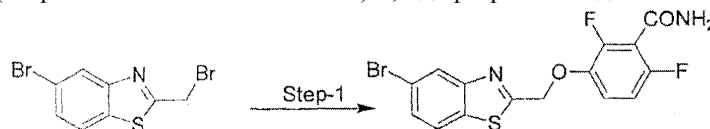
Пример 121. 2,6-Дифтор-3-[4-(4-метоксифенил)-5-пиридин-3-илтиазол-2-илметокси]бензамид



К раствору 3-[5-бром-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-илметокси]-2,6-дифторбензамида (0,1 г, 0,02 ммол) в смеси DMF : H_2O (2 : 1), добавляли 3-пиридинбороновую кислоту (0,054 г, 0,04 ммол), фосфат калия (0,056 г, 0,025 ммол). Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин, добавляли дихлор-бис-[(трифенилфосфин) палладий (II) (0,023 г, 0,003 ммол) и снова дегазировали в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 120 °C в течение 12 ч в атмосфере азота. Отгоняли DMF после охлаждения до комнатной температуры, в реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха при пониженном давлении. Полученное соединение очищали методом хроматографии на двуокиси кремния (230–400 мк), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (50 : 50), получали целевое соединение желтого цвета (0,050 г, 50%).

^1H NMR (DMSO - d_6 , 400 MHz): δ 3,75 (s, 3H), 5,59 (s, 2H), 6,92 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz (o-coupling)), 7,14 (dt, 1H, $J = 9,2$ Hz (o-coupling)), 7,36 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz (o-coupling)), 7,45 (dt, 2H, $J = 9,2$ Hz (o-coupling)), $J = 5,2$ Hz (o-coupling), 7,79 (m, 1H), 7,88 (broad s, 1H), 8,16 (broad s, 1H), 8,53 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz (m-coupling)), 8,57 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz). MS ES+ (454,10), HPLC (метод 5) Rt = 15,26 мин.

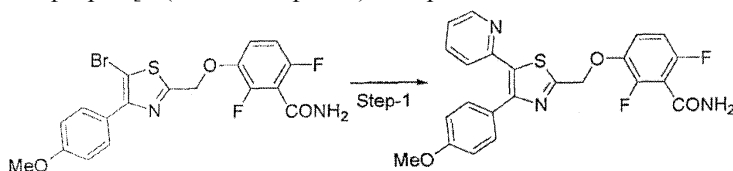
Пример 123. 3-(5-Бромбензтиазол-2-илметокси)-2,6-дифторбензамид



К раствору 5-бром-2-бромметилбензотиазола (1,1 г, 0,358 ммол) в 5 мл безводного DMF добавляли 2,6-дифтор-3-гидроксibenзамид (0,620 г, 0,22 ммол) и карбонат калия (1,73 г, 1,25 ммол). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 24 ч в атмосфере азота. Добавляли к реакционной смеси воду, соединение осаждалось, его отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром, получая целевое соединение желтого цвета (1,1 г, 76%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 5,71 (s, 2H), 7,11 (dt, 1H, $J = 8,8$ Hz (o-coupling)), 7,38–7,39 (m, 1H), 7,65 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz (o-coupling)), 7,90 (broad s, 1H), 8,13 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz (o-coupling)), 8,18 (s, 1H), 8,26 (broad s, 1H). MS ES+ (400,9), HPLC (метод 5) Rt = 16,57 мин.

Пример 125. 2,6-дифтор-3-[4-(4-метоксифенил)-5-пиридин-2-илтиазол-2-илметокси]бензамид

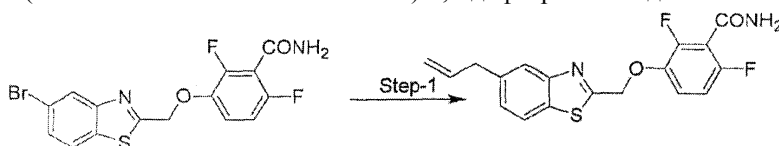


К раствору 3-[5-бром-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-илметокси]-2,6-дифторбензамида (0,1 г, 0,02 ммол) в 5 мл безводного DMF добавляли 2-трибутилстанилпиридин (0,081 г, 0,02 ммол) и дегазировали смесь в течение 10 мин. Добавляли тетраис-(трифенилфосфин)палладий (0) (0,026 г, 0,002 ммол) и снова дегазировали в течение 10 мин, затем нагревали в течение 12 ч при 120 °C в атмосфере азота. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха при пониженном давлении. Полученное соединение очищали методом хроматографии на двуокиси кремния (230–400 мк), используя в качестве элюента этилацетат и гексан (40 : 60), получали целевое соединение белого цвета (0,120 г, 60%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,80 (s, 3H), 5,55 (s, 2H), 6,99 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz (o-coupling)), 7,12 (dt, 1H, $J = 8,8$ Hz (o-coupling)), 7,23 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz (o-coupling)), 7,29–7,32 (m, 1H), 7,44 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz (o-

coupling), 7,62 (m, 1H), 7,69 (dt, 1H, $J = 8,0$ Hz (o-coupling), 7,88 (broad s, 1H), 8,17 (broad s, 1H), 8,60 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz). MS ES + (454,18), HPLC (метод 5) $R_t = 15,6$ мин.

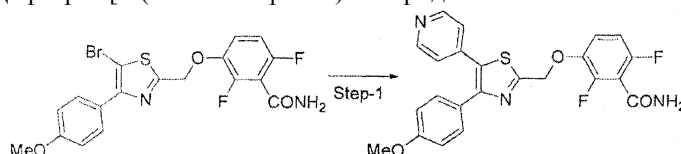
Пример 126. 3-(5-аллилбензотиазол-2-илметокси)-2,6-дифторбензамид



К раствору 3-(5-бромбензотиазол-2-илметокси)-2,6-дифторбензамида (0,1 г, 0,025 мол) в 5 мл безводного DMF добавляли аллилтрибутилолово (0,083 г, 0,025 мол) и дегазировали реакционную смесь в течение 10 мин. Добавляли тетраakis-(трифенилфосфин)палладия (0) (0,029 г, 0,0025 мол) и снова дегазировали смесь в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 1 ч в атмосфере азота, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли к смеси воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха при пониженном давлении. Полученное соединение выкристаллизовывалось из смеси этилацетат/гексан, конечный продукт был коричневого цвета (0,050 г, 55%).

^1H NMR (DMSO - d_6 , 400 MHz): δ 3,52 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 5,07-5,13 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,98-6,05 (m, 1H), 7,10 (dt, 1H, $J = 8,4$ Hz (o-coupling), 7,31 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz (o-coupling), 7,38 (dt, 1H, $J = 9,2$ Hz (o-coupling), $J = 5,2$ Hz), 7,83 (s, 1H), 7,89 (broad s, 1H), 8,05 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz (o-coupling), 8,17 (broad s, 1H). MS ES + (361,05), HPLC (метод 5) $R_t = 16,74$ мин.

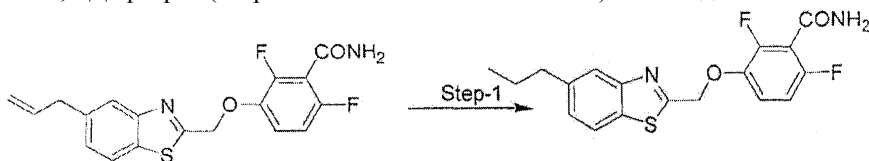
Пример 127. 2,6-Дифтор-3-[4-(4-метоксифенил)-5-пиридин-4-илтиазол-2-илметокси]бензамид



К раствору 3-[5-бром-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-илметокси]-2,6-дифторбензамида (0,2 г, 0,43 ммол) в 5 мл смеси безводный DMF : H_2O (2:1) добавляли 4-пиридинбороновую кислоту (0,108 г, 0,87 ммол) и фосфат калия (0,12 г, 0,51 ммол). Затем смесь дегазировали в течение 10 мин, добавляли дихлорбис-[(трифенилфосфин)палладий (II)] (0,046 г, 0,06 ммол) и снова дегазировали в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 120 °C в течение 12 ч в атмосфере азота. Отгоняли DMF, после охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха при пониженном давлении. Полученное соединение очищали методом хроматографии на двуокиси кремния (230-400 мк), используя в качестве элюента этилацетат и гексан (50:50), получали белое целевое соединение (0,045 г, 49%).

^1H NMR (DMSO - d_6 , 400 MHz): δ 3,80 (s, 3H), 5,59 (s, 2H), 6,94 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz (o-coupling), 7,14 (dt, 1H), 7,34 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz (o-coupling), 7,38 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz (o-coupling), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,89 (broad s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,60 (dd, 1H). MS ES + (454,12), HPLC (метод 5) $R_t = 13,55$ мин.

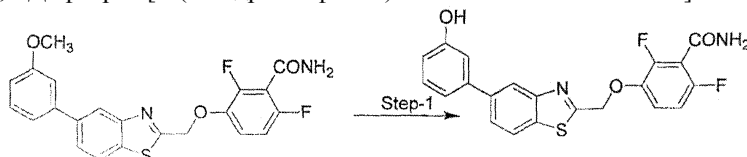
Пример 135. 2,6-Дифтор-3-(5-пропилбензотиазол-2-илметокси)бензамид



К раствору 3-(5-аллилбензотиазол-2-илметокси)-2,6-дифторбензамида (0,1 г, 0,27 ммол) в 5 мл безводного метанола добавляли 20 г сухого Pd-C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целлита. Фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении, соединение кристаллизовалось из смеси этилацетат / гексан, получали целевое соединение в виде светло-желтого вещества (0,014 г, 14%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0,92 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,62-1,68 (m, 2H), 2,71 (2H, $J = 7,2$), 5,67 (s, 2H), 7,12 (dt, 1H, $J = 8,8$ Hz (o-coupling) $J = 1,6$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz (o-coupling), 7,38 (dt, 1H, $J = 9,2$ Hz (o-coupling), $J = 5,2$ Hz), 7,83 (s, 1H), 7,89 (broad s, 1H), 8,01 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz (o-coupling), 8,17 (broad s, 1H). MS ES + (363,08), HPLC (метод 5) $R_t = 17,64$ мин.

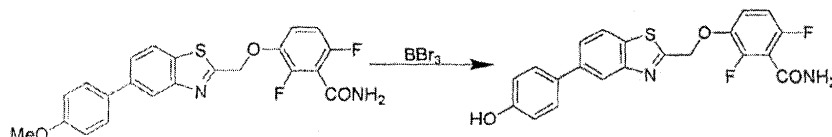
Пример 136. 2,6-Дифтор-3-[5-(3-гидроксифенил)бензотиазол-2-илметокси]бензамид



К суспензии 2,6-дифтор-3-[5-(3-метоксифенил)бензтиазол-2-илметокси]бензамида (0,14 г, 0,3 ммоль) в 15 мл безводного DCM по каплям добавляли трехбромистый бор (0,493 г, 1,9 ммоль) при температуре -78°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Добавляли к реакционной смеси 5 мл воды при температуре 0°C . Полученное соединение экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха при пониженном давлении. Соединение очищали методом хроматографии на колонке с двуокисью кремния (230-400 мк), используя в качестве элюента этилацетат/гексан (40:60), получали целевое соединение желтого цвета (0,020 г, 14 %).

^1H NMR (DMSO - d_6 , 400 MHz): δ 5,71 (s, 2H), 6,80 (dd, 1H, $J = 9,6$ Hz (o-coupling), 7,11 (dt, 1H, $J = 8,0$ Hz (o-coupling), 7,17 (dt, 1H, $J = 8,0$ Hz (o-coupling), 7,29 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz (o-coupling), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,71 (dd, 1H, $J = 9,6$ Hz), 7,89 (broad s, 1H), 8,18-8,22 (m, 2H). MS ES + (413,01), HPLC (метод 5) $R_t = 14,95$ мин.

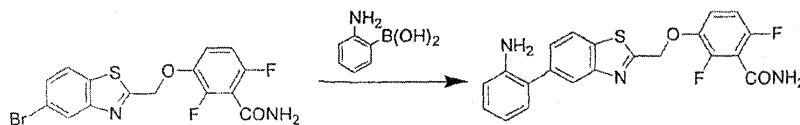
Пример 140. 2,6-Дифтор-3-[5-(4-гидроксифенил)бензотиазол-2-илметокси]бензамид



2,6-дифтор-3-[5-(4-метоксифенил)бензотиазол-2-илметокси]бензамид (0,095 г, 0,223 ммоль) растворяли в 5 мл DCM и охлаждали до температуры -70°C . Добавляли к раствору по каплям BBr_3 (0,1 мл, 0,156 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем смесь резко охлаждали, добавляя MeOH. Полученную смесь концентрировали и очищали методом хроматографии на колонке, получая белое вещество (0,0025 г, 3 %).

^1H NMR (DMSO - d_6 , 400 MHz): δ 5,70 (s, 2H), 6,88 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz (o-coupling), 7,10 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,60 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz (o-coupling), 7,71 (d, 2H), 7,89 (broad s, 1H), 8,13-8,17 (m, 2H), 9,62 (broad s, 1H). MS ES + (413,0).

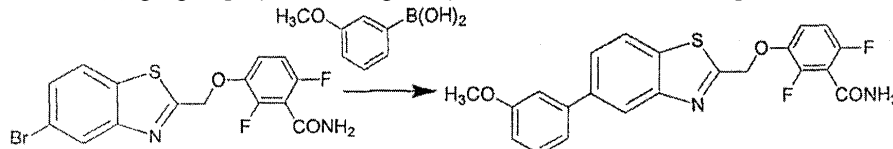
Пример 141. 3-[5-(2-Аминофенил)бензтиазол-2-илметокси]-2,6-дифторбензамид



К раствору 3-(5-бромбензтиазол-2-илметокси)-2,6-дифторбензамида (0,3 г, 0,755 ммоль) в смеси сухой DMF : H_2O (5 мл : 2,5 мл) добавляли в атмосфере азота и при комнатной температуре фениламин-2-бороновую кислоту (0,260 г, 1,5 ммоль) и K_2CO_3 (0,125 г, 0,9 ммоль). Затем реакционную смесь дегазировали в течение получаса. К реакционной смеси добавляли дихлор-бис-[(трифенилфосфин)палладий (II)] (0,080 г, 0,113 ммоль) и снова дегазировали в течение получаса и нагревали смесь при 120°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Отгоняли DMF, после охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и экстрагировали соединение этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха при пониженном давлении. Полученное соединение очищали методом хроматографии на двуокиси кремния (230-400 мк), используя смесь этилацетат/гексан (50 : 50) в качестве элюента, получали целевое соединение желтого цвета (0,025 г, 8%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 4,86 (broad s, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,66 (dt, 1H, $J = 8,4$ Hz (o-coupling), 6,78 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz (o-coupling), 7,04-7,13 (m, 3H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H, $J = 8,4$ Hz (o-coupling), $J = 1,6$ Hz (m-coupling), 7,89 (broad s, 1H), 8,00 (broad s, 1H), 8,18 (d, 2H, $J = 4,0$ Hz). MS ES + (412,16), HPLC (метод 5), $R_t = 15,33$ мин.

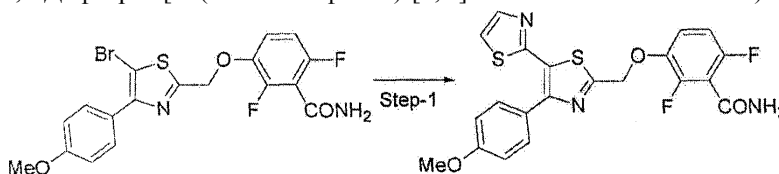
Пример 143. 2,6-Дифтор-3-[5-(3-метоксифенил)бензтиазол-2-илметокси]бензамид



К раствору 3-(5-бромбензтиазол-2-илметокси)-2,6-дифторбензамида (0,300 г, 0,755 ммоль) в смеси сухой DMF : H_2O (5 мл, 2,5 мл) добавляли 3-метоксифенилбороновую кислоту (0,228 г, 1,5 ммоль) и K_3PO_4 (0,190 г, 0,9 ммоль) в инертной атмосфере при комнатной температуре и дегазировали в течение получаса. Затем к реакционной смеси добавляли дихлор-бис-[(трифенилфосфин)палладий (II)] (0,078 г, 0,075 ммоль) и снова дегазировали в течение получаса. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Отгоняли DMF, после охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха при пониженном давлении. Соединение очищали методом хроматографии на двуокиси кремния (230-400 мк), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (50 : 50), получая целевое соединение белого цвета (0,140 г, 43%).

^1H NMR (DMSO - d_6 , 400 MHz): δ 3,85 (s, 3H), 5,72 (s, 2H), 6,97 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz (o-coupling)), 7,11 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz (o-coupling)), 7,11 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz, (o-coupling)), 7,30 (broad s, 1H), 7,34 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz (o-coupling)), 7,40 (dd, 2H, $J = 8,0$ Hz (o-coupling)), 7,79 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz (o-coupling)), 7,90 (broad s, 1H), 8,18 (broad s, 1H), 8,21 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz). MS ES + (427,14), HPLC (метод 5), $R_t = 16,48$ мин.

Пример 155. 2,6-Дифтор-3-[4'-(4-метоксифенил)-[2,5']битазиолил-2'-илметокси]бензамид



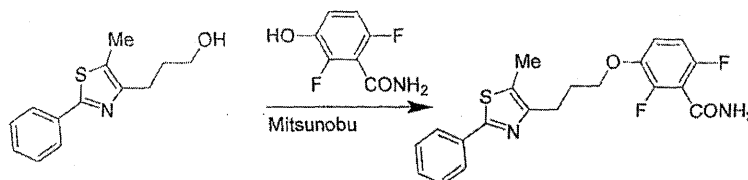
К раствору 3-[5-бром-4-(4-метоксифенил)-тиазол-2-илметокси]-2,6-дифторбензамида (0,1 г, 0,2 ммол) в 5 мл безводного DMF добавляли 2-трибутилстанилтиазол (0,071 г, 0,2 ммол) и дегазировали реакционную смесь в течение 10 мин. Затем добавляли тетрафенилфосфинпалладий (0) (0,026 г, 0,2 ммол). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 100 мл воды и экстрагировали соединение этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха при пониженном давлении. Полученное соединение очищали методом хроматографии на двуокиси кремния (230 -400 мк), используя этилацетат/гексан (40 : 60) в качестве элюента, получали целевое соединение в виде желтого вещества (0,003 г, 3%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,82 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 7,06 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz (o-coupling)), 7,13 (dt, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,51 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz (o-coupling)), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,59-7,86 (m, 2H), 7,68 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 7,89 (broad s, 1H), 8,18 (broad s, 1H), 9,12 (s, 1H). MS ES + (460,01), HPLC (метод 5), $R_t = 15,64$ мин.

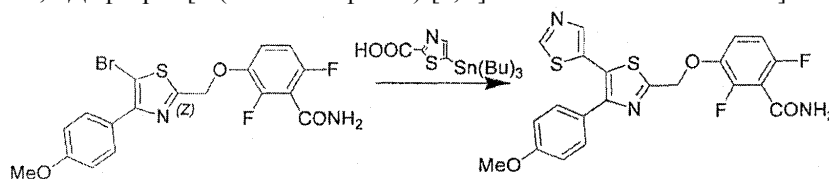
Пример 160. 2,6-Дифтор-3-[3-(5-метил-2-фенилтиазол-4-ил)пропокс]бензамид

К раствору 3-(5-метил-2-фенилтиазол-4-ил)пропан-1-ола (0,219 г, 1,0 ммол) в 5 мл безводного DMF добавляли 2,6-дифтор-3-гидроксибензамид (0,173 г, 1,0 ммол), PPh_3 (0,262 г, 1,0 ммол) и диизопропилазодикарбоксилат (0,202 г, 1,0 ммол). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере азота. Затем смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и очищали остаток методом хроматографии на двуокиси кремния (230-400 мк), применяя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (35 : 65), получали целевое соединение белого цвета (0,050 г, 13%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 2,44 (broad s, 3H), 3,14 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 4,35 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 7,04 (dt, 1H, $J = 9,2$ Hz (o-coupling)), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,83-7,86 (m, 3H), 8,10 (s, 1H). MS ES + (375,15), HPLC (метод 5), $R_t = 10,67$ мин.



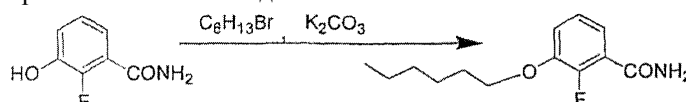
Пример 164. 2,6-Дифтор-3-[4-(4-метоксифенил)-[5,5']битазиолил-2-илметокси]бензамид



К раствору 2,6-дифтор-3-[4-(4-метоксифенил)-[5,5']битазиолил-2-илметокси]бензамида (0,100 г, 0,2 ммол) в 5 мл безводного DMF добавляли 5-трибутилстанилтиазол-2-карбоновую кислоту (0,091 г, 0,2 ммол). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение ночи. Затем смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и очищали остаток методом хроматографии на двуокиси кремния (230-400 мк), применяя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (35:65), получали целевое соединение белого цвета (0,025 г, 25%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,78 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 6,97 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz (o-coupling)), 7,13 (t, 1H), 7,44 (d, $J = 8,8$ (o-coupling), 3H), 7,89 (broad s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,17 (broad s, 1H), 9,12 (s, 1H). MS ES + (459,94), HPLC (метод 5), $R_t = 15,21$ мин.

Пример 165. 2-Фтор-3-гексоксибензамид

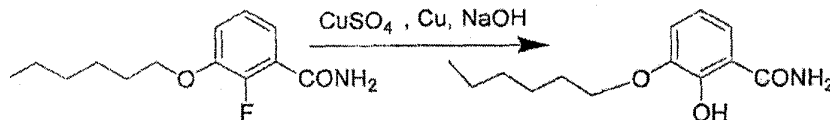


К раствору 2-фтор-3-гидроксибензамида (0,12 г, 0,774 ммол) в 20 мл DMF добавляли 1-бромгексан

(0,13 мл, 1,0 ммол) и карбонат калия (0,213 г, 1,4 ммол). Смесь перемешивали 4 ч при 90°C. Отгоняли DMF и реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Полученное сырое соединение очищали методом хроматографии на колонке с двуокисью кремния (230-400 мк), применяя смесь этилацетат/гексан (50 : 50) в качестве элюента, получали целевое соединение (0,05 г, 28%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz с D_2O): δ 0,82-0,99 (m, 3H), 1,10-1,33 (m, 6H), 1,67-1,71 (m, 2H), 3,99-4,15 (t, 2H, $J = 8,9$ Hz), 7,08-7,24 (m, 2H). MS ES + (214,33), HPLC (метод 6), $R_t = 11,15$ мин.

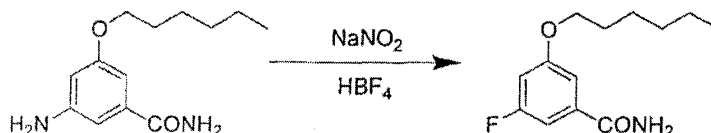
Пример 166. 2-Гидрокси-3-гексоксибензамид



Смесь 2-фтор-3-гексоксибензамида (0,30 г, 1,2 ммол), сульфата меди (0,10 г, 0,4 ммол), меди (0,015 г, 0,2 ммол) и NaOH (2,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 14 ч. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли и обрабатывали EtOAc. Полученное сырое соединение очищали методом хроматографии на колонке с двуокисью кремния (230-400 мк), применяя в качестве элюента смесь этилацетат / гексан (50 : 50), получали целевое соединение желтого цвета (0,15 г, 50%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz с D_2O): δ 3,9 (s, 3H), 7,1-7,18 (m, 2H), 7,3-7,58 (m, 1H). MS ES + (229,0 M + 2H аддукт), HPLC (метод 7), $R_t = 11,16$ мин.

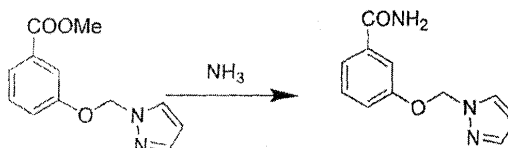
Пример 167. Синтез 3-фтор-5-гексилоксибензамида



К раствору 3-амино-5-гексилокси-бензамида (0,9 г, 3,8 ммол) в тетрафторборной кислоте (20 мл) при 0°C добавляли раствор нитрита натрия (0,315 мг, 4,6 ммол) в воде (5 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Затем давали смеси нагреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 ч и затем нагревали при 60°C в течение 2 ч. Подщелачивали смесь до pH 14 насыщенным раствором NaOH и экстрагировали соединение дихлорметаном (3 × 30 мл). Растворитель выпаривали, получали сырой продукт, очищали его методом хроматографии на силикагеле (230-400 меш), применяя в качестве элюента дихлорметан (выход 100 мг, 11%).

^1H NMR (DMSO - d_6 , 400 MHz с D_2O): δ 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,32 (m, 2H), 1,41 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 4,0 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,52 (br s, 1H), 8,03 (br s, 1H). MS ES + (238,0, 239,0), HPLC (метод 7), $R_t = 11,34$ мин.

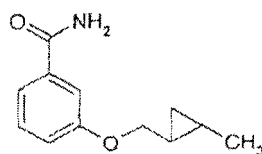
Пример 168. Синтез 3-пиразол-ил-метоксибензамида



Метилловый эфир 3-(пиразол-1-илметокси)бензойной кислоты (250 мг, 1,1 экв) помещали в автоклав вместе с 5 мл водного раствора аммиака, нагревали при 110°C в течение 12 ч. Затем реакционную массу выливали в воду (25 мл), обрабатывали дихлорметаном (25 мл × 4). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением сырого вещества. Этот продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (230-400 меш), применяя в качестве элюента 80% EtOAc-DCM. Чистый продукт представлял собой порошок (50 мг, 19%).

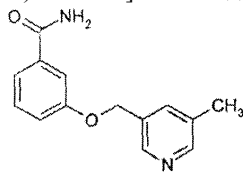
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz с D_2O): δ 6,12 (s, 2H), 6,33 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,95 (br s, 1H), 7,99 (m, 1H). MS ES + (218,0, 235,0 аддукт аммония), HPLC (метод 7), $R_t = 9,08$ мин.

Пример 169. 3-[(2-Метилциклопропил)метокси]бензамид



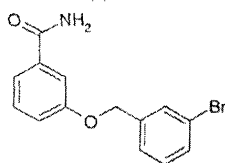
Это соединение получали по методу C, схема 3. Выход 27%, т.пл. = 119-121°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 206 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $R_t = 3,47$ мин.

Пример 170. 3-[(5-Метил-3-пиридинил)метокси]бензамид



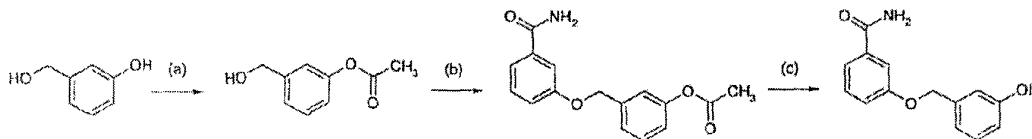
N-бромсукцинимид (2,13 г, 12 ммол) и затем α,α' -азоизобутиронитрил (16 мг, 0,1 ммол) добавляли к раствору 3,5-лутидина (1,14 мл, 10 ммол) в CCl_4 (40 мл). Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения удаляли путем фильтрации сукцинимид и фильтрат выпаривали до небольшого объема (10 мл). К этому фильтрату добавляли смесь 3-гидроксibenзамида (550 мг, 4 ммол) и K_2CO_3 (830 мг, 6 ммол) в DMF (5 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали 24 ч при 60°C. После разбавления CH_2Cl_2 (100 мл) раствор промывали раствором Na_2CO_3 (40 мл) и водой (40 мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха при пониженном давлении. Масло коричневого цвета экстрагировали путем растирания с Et_2O (2×10 мл) и из экстрактов в Et_2O , осадок фильтровали и промывали пентаном, получали 70 мг (выход 7,2%) желаемого продукта. Т.пл. = 152-154°C, HPLC-MS: m/z 243 $[\text{M} + \text{H}]^+$, R_t = 2,28 мин.

Пример 171. 3-[(3-Бромбензил)окси]бензамид

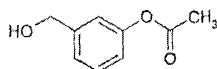


Это соединение получали по методу В, схема 2. Выход был равен 54%, т.пл. = 129-131°C, HPLC - MS (метод 1): m/z 347 $[\text{M} + \text{H} + \text{CH}_3\text{CN}]^+$, R_t = 3,99 мин.

Схема 20: (а) водн. KOH, $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$; (b) 3-гидроксibenзамида, PPh_3 , DIAD, Et_3N , THF, комн.темп.; (с) K_2CO_3 , MeOH, H_2O .

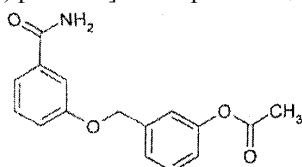


3-(Гидроксиметил)фенилацетат



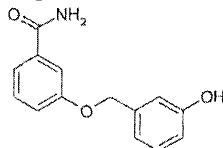
К перемешиваемому раствору 3-гидроксibenзилового спирта (1,0 г, 8 ммол, 1 экв) в 6,4 N растворе KOH (1,86 мл, 12 ммол, 1,5 экв) при комнатной температуре добавляли лед (4 г) и затем уксусный ангидрид (0,95 мл, 10 ммол, 1,25 экв). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду (50 мл) и перемешивали смесь в течение 30 мин перед экстракцией соединения CH_2Cl_2 (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха при пониженном давлении. Полученное прозрачное масло очищали методом хроматографии на колонке с двуокисью кремния, элюируя смесью EtOAc/гексан (1:2), получали желаемый продукт в виде прозрачного масла (714 мг, выход 54%). HPLC-MS (метод 1): m/z 165 $[\text{M} - \text{H}]^-$, R_t = 2,52 мин.

Пример 172. 3-[3-(Аминокарбонил)фенокси]метилфенил-ацетат



Это соединение получали по методу С, схема 3. Выход был равен 32%. HPLC-MS (метод 1): m/z 286 $[\text{M} + \text{H}]^+$, R_t = 3,44 мин.

Пример 173. 3-[(3-Гидроксibenзил)окси]бензамид



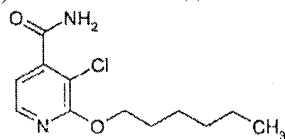
Раствор K_2CO_3 (500 мг, 3,62 ммол, 5,75 экв) в воде (5 мл) добавляли к раствору 3 - [3- (аминокарбонил) фенокси] метилфенилацетата (180 мг, 0,63 ммол, 1 экв) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 3 ч. Смесь подкисляли 10% раствором HCl до pH 1 и экстрагировали соединение $EtOAc$ (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (30 мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха при пониженном давлении, получали в остатке прозрачное масло, которое после растирания с Et_2O отверждалось с получением продукта белого цвета (70 мг, выход 46 %). Т.пл. = 122-123°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 244 $[M + H]^+$, R_t = 2,92 мин.

Схема 21: (а) гексанол, 3 экв. NaN , 100-120 °C; (b) $SOCl_2$, толуол, обр. холод.; (с) водный раствор NH_3 .



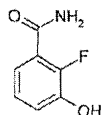
Раствор гидрида натрия (60% в минеральном масле, 600 мг, 15,0 ммол, 3 экв) в гексаноле (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 2,3- дихлоризоникотиновую кислоту (960 мг, 5,0 ммол, 1 экв) и перемешивали полученную смесь при 100 °C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и пентаном (300 мл), разделяли две фазы. Водную фазу нейтрализовали 1 N раствором HCl до pH 6,0 и экстрагировали соединение $EtOAc$ (3×80 мл). Объединенные экстракты в $EtOAc$ сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток растирали с пентаном, охлаждали при 0°C, отфильтровывали осадок, получали 410 мг белого продукта (выход 32%). По данным 1H NMR он состоял из примерно 80% целевого продукта, который применяли на следующей стадии без очистки. HPLC-MS: m/z 256 $[M-H]^-$, R_t = 2,94 мин.

Пример 174. 3-Хлор-2-(гексилокси)изоникотинамид



Это соединение получали из 3-хлор-2-(гексилокси)изоникотиновой кислоты по методу А. Выход составил 85% (сырой), далее соединение очищали методом препаративной TLC, т. пл. = 75-77°C, HPLC-MS: m/z 298 $[M + H + CH_3CN]^+$, R_t = 4,16 мин.

2-Фтор-3-гидроксibenзамид



Это соединение получали из коммерчески доступного 2- фтор-3-метоксибензамида по методу Н. Выход был равен 82%, т.пл. = 196-197°C, HPLC- MS (метод 1): m/z 154 $[M - H]^-$, R_t = 2,24 мин.

Примеры 175-178 (таблица F)

Соединения по примерам 175-178 получали из 2-фтор-3-гидроксibenзамида. Соединения по примерам 175, 176 и 178 получали по методу В, схема 2, а соединение по примеру 177 - по методу С, схема 3.

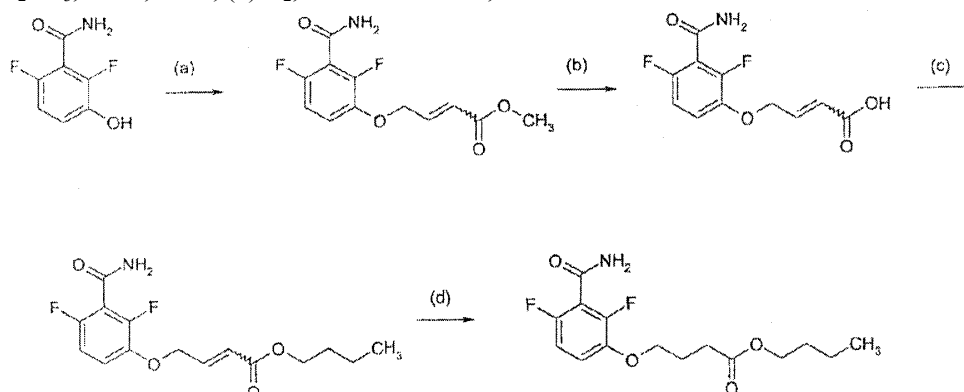
Пример	175	176
Выход (%)	62	70
т.пл. (°C)	76-77	91-92
HPLC-MS: метод N, m/z, ион	1, 282, [M+H] ⁺	1, 270, [M+H] ⁺
Rt (мин)	5.13	3.48

177	178
7	6
98-100	70-72
1, 306, [M+H] ⁺	1, 246, [M+H] ⁺
4.78	3.52

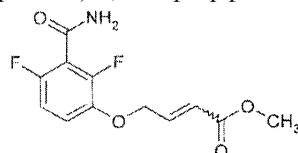
Таблица названий соединений по примерам 175-178

Пример	Название соединения
175	2 – фтор – 3 – (нонилокси) бензамид
176	Бутил – 2 – [3 – (аминокарбонил) – 2- фторфенокси] ацетат
177	2 – фтор – 3 – (10 – ундецилокси) бензамид
178	2,6 – дифтор – 3 – (4 – гидроксибутокси) бензамид

Схема 22: (а) Метил-4-бромкротонат, K₂CO₃, DMF, комн. темп.; (b) NaOH, IPA/H₂O, обр. холод.; (c) n - BuBr, K₂CO₃, DMF, 50°C; (d) H₂, 5% Rh/C. BuOH, комн. темп.

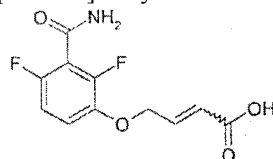


Пример 179. Метил-4-[3-(аминокарбонил)-2,4-дифторфенокси]-2-бутеноат



Это соединение получали из 2,6-дифтор-3-гидроксibenзамид по методу В, схема 2. Выход был равен 41%, т.пл. = 122-123°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 272 [M + H]⁺, Rt = 2,80 мин.

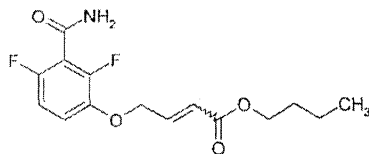
4-[3-(аминокарбонил)-2,4-дифторфенокси]-2-бутеновая кислота



Раствор метил-4-[3-(аминокарбонил)-2,4-дифторфенокси]-2-бутеноата (1,25 г, 4,61 ммоль, 1 экв) и NaOH (0,75 г, 18,44 ммоль, 4 экв) в изопропанол (10 мл) и H₂O (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь подкисляли конц. HCl до pH 1. Белый осадок отфильтровывали и промывали Et₂O (50 мл), получали 568 мг продукта (выход 48 %), т.пл. = 187-188°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 258 [M + H]⁺, Rt = 0,98 мин. По данным ¹H NMR продукт был смесью изомеров E:Z

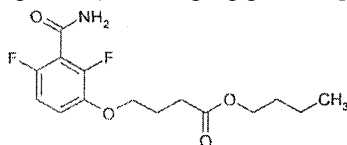
в отношении (3:2). Водную фазу экстрагировали Et₂O (2 × 50 мл) и объединенные экстракты высушивали (Na₂SO₄), выпаривали досуха при пониженном давлении и получали светло-оранжевый продукт, 418 мг, выход 35%, т.пл. = 127-128°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 258 [M + H]⁺, Rt = 0,99 мин. По данным ¹H NMR продукт являлся смесью изомеров E : Z в отношении (3:40).

Пример 180. Бутил-4-[3-(аминокарбонил)-2,4-дифторфенокси]-2-бутеноат



4-[3-(аминокарбонил)-2,4-дифторфенокси]-2-бутеновую кислоту, смесь изомеров E : Z, (3 : 2), (526 мг, 2 ммол, 1 экв) растворяли в сухом DMF (5 мл). Добавляли K₂CO₃ (850 мг, 6 ммол, 3 экв) и н-бутилбромид (0,23 мл, 2,1 ммол, 1,05 экв) и нагревали реакционную смесь в течение 70 ч при 50°C и в течение 1,5 ч при комнатной температуре. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали H₂O (6 × 30 мл), сушили (MgSO₄) и выпаривали досуха при пониженном давлении. Маслянистый остаток очищали методом хроматографии на колонке с двуокисью кремния, элюируя при помощи CH₂Cl₂ и MeOH/CH₂Cl₂ (1%), получали желаемый продукт (364 мг, выход 57%), т.пл. < 40°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 314 [M + H]⁺, Rt = 3,88 мин. По данным ¹H NMR продукт являлся смесью изомеров E:Z в отношении (5:7). Когда эту реакцию проводили на кислой (3:40) смеси изомеров E:Z, полученный продукт представлял собой смесь изомеров E:Z в отношении (1:4).

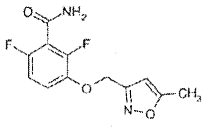
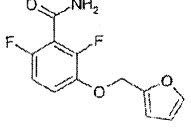
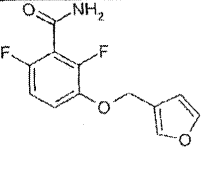
Пример 181. Бутил-4-[3-(аминокарбонил)-2,4-дифторфенокси]бутаноат

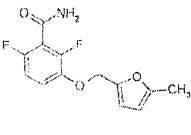
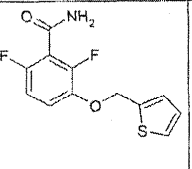
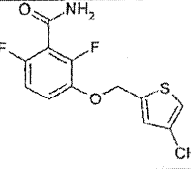
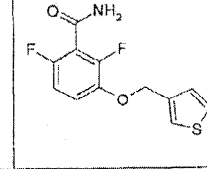


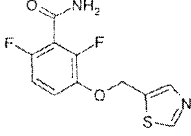
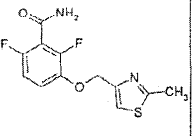
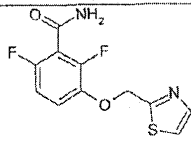
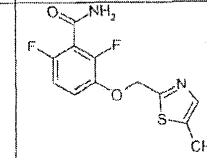
4-[3-(аминокарбонил)-2,4-дифторфенокси]-2-бутеновую кислоту (100 мг, 0,32 ммол) перемешивали с 5% Rh/C (5 мг) в бутаноле (5 мл) в атмосфере H₂ в течение 21 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали CH₂Cl₂ (3 × 5 мл). Фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении, получая 88 мг желаемого продукта (выход 87 %), т.пл. = 53-55°C. HPLC-MS (метод 1): m/z 316 [M + H]⁺, Rt = 3,49 мин.

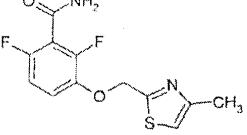
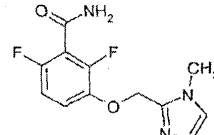
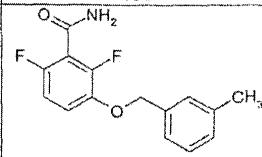
Примеры 182-197 (таблица G).

Соединения по примерам 182-197 получали из 2,6-дифтор-3-гидроксибензамида, соединения по примерам 182, 190, 192 и 195 - по методу B, схема 2, и соединения по примерам 183-189, 191, 194 и 196-197 - по методу C, схема 3.

Пример	182	183	184
Структура			
Выход (%)	11	4	10
Т.пл. (°C)	130-132	86-88	-
HPLC-MS: метод N, m/z, ион	1, 269, [M+H] ⁺	1, 254, [M+H] ⁺	1, 254, [M+H] ⁺
Rt (мин)	2.64	3.15	3.11

185	186	187	188
			
7	30	9	17
92-93	155-156	111-112	161-162
1, 268, [M+H] ⁺	1, 268, [M+H] ⁺	1, 284, [M+H] ⁺	1, 270, [M+H] ⁺
3.49	3.38	3.73	3.42

189	190	191	192
			
8.4	13	8	46
130-132	194-196	175-177	172-174
1, 271, [M+H] ⁺	1, 285, [M+H] ⁺	1, 271, [M+H] ⁺	1, 285, [M+H] ⁺
2.37	2.73	2.51	2.85

193	194	195
		
49	14	30
172-173	167-168	103-105
1, 285, [M+H] ⁺	1, 268, [M+H] ⁺	1, 278, [M+H] ⁺
2.80	1.86	3.89

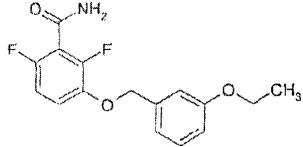
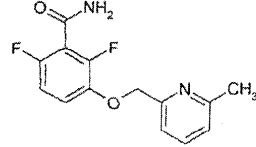
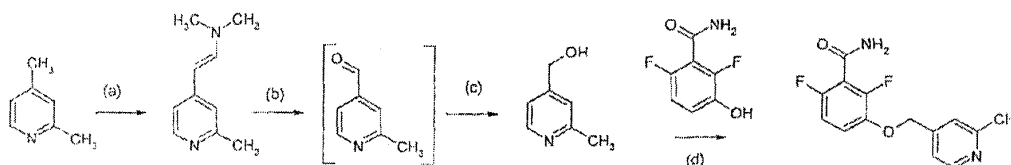
196	197
	
3	57
137-138	201-202
1, 308, [M+H] ⁺	1, 279, [M+H] ⁺
3.51	2.89

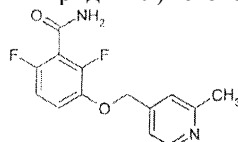
Таблица названий соединений по примерам 182-197

Пример	Название соединения
182	2,6- дифтор- 3 – [(5- метил – 3 – изоксазолил) метокси] бензамид
183	2,6- дифтор – 3- (2- фурилметокси) бензамид
184	2,6- дифтор –3- (3- фурилметокси) бензамид
185	2,6 – дифтор – 3 – [(5 – метил – 2 – фурил) метокси] бензамид
186	2,6 – дифтор – 3 – [(4 – метил – 2 – тиенил) метокси] бензамид
187	2,6 – дифтор – 3 – [(4 – метил – 2 – тиенил) метокси] бензамид
188	2,6 – дифтор – 3 – (3 – тиенилметокси) бензамид
189	2,6 – дифтор – 3 – (1,3 – тиазол – 5 – илметокси) бензамид
190	2,6 – дифтор – 3 – [(2 – метил – 1,3 – тиазол – 4 – ил) метокси] бензамид
191	2,6 – дифтор – 3 – (1,3 – тиазол – 2 – илметокси) бензамид
192	2,6 – дифтор – 3 – [(5 – метил – 1,3 – тиазол – 2 – ил) метокси] бензамид
193	2,6 – дифтор – 3 – [(4 – метил – 1,3 – тиазол – 2 – ил) метокси] бензамид
194	2,6- дифтор- 3- [(1- метил – 1Н – имидазол – 2 – ил) метокси] бензамид
195	2,6- дифтор- 3- [(3- метилбензил)окси] бензамид
196	3 – [(3 – этоксибензил)окси] – 2,6 – дифторбензамид
197	2,6 – дифтор – 3 – [(6 – метил – 2 – пиридинил) метокси] бензамид

Схема 23: (a) $n\text{-BuLi}$, Et_2NH , THF, (b) NaIO_4 , MeOH; (c) NaNH_4 , MeOH; (d) PPh_3 , DIAD, Et_3N , THF, комн. темп.



Пример 198. 2,6-Дифтор-3-[(2-метил-4-пиридинил)метокси]бензамид

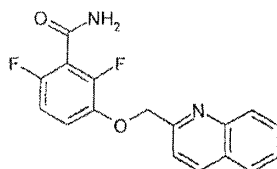


Это соединение получали из 2,6-дифтор-3-гидроксибензамида по методу С, схема 3. Требуемый 4-гидроксиметил-2-метилпиридин был получен согласно литературному источнику, показанному на схеме 23 (Ragan J.A., Jones B.P., Meltz C. N., Teixeira J.J.Jr. Synthesis, 2002, 483-86. Выход составил 34%, т.пл. = 185-186°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 279 $[\text{M} + \text{H}]^+$, R_t = 2,50 мин.

Пример 199. 2,6-дифтор-3-[(1,3]-оксазол-[4,5-*b*]пиридин-2-илметокси)бензамид

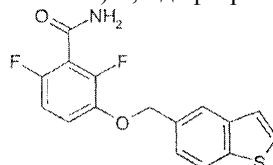
Это соединение получали из 2,6-дифтор-3-гидроксибензамида по методу В, схема 2. Выход был равен 8%, т.пл. = 180-181°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 306 $[\text{M} + \text{H}]^+$, R_t = 2,30 мин.

Пример 200. 2,6-Дифтор-3-(2-хинолинилметокси)бензамид



Это соединение получали из 2,6-дифтор-3- гидроксибензамида согласно методу В, схема 2. Выход составил 48%, т.пл. = 216-218°C. HPLC-MS (метод 1): m/z 315 $[\text{M} + \text{H}]^+$, R_t = 3,43 мин.

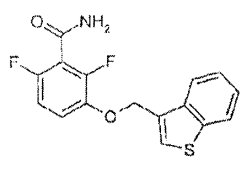
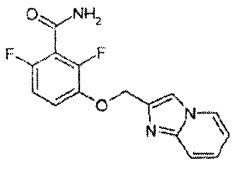
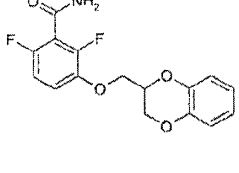
Пример 201. 3-(1-Бензотиофен-5-илметокси)-2,6-дифторбензамид



Это соединение получали 2,6-дифтор-3-гидроксibenзамид по методу В, схема 2. Требуемый 5-(хлорметил)-1-бензотиофен получали хлорированием коммерчески доступного 1-бензотиофен-5-илметанола тионилхлоридом. Выход был равен 10%, т.пл. = 146-148°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 320 $[M + H]^+$, $R_t = 3,95$ мин.

Примеры 202-207 (таблица Н).

Соединения по примерам 202-207 были получены из 2,6-дифтор-3-гидроксibenзамида по методу С, схема 3.

Пример	202	203	204
Структура			
Выход (%)	29	9	13
т. пл. (°C)	154-156	-	84-86
HPLC-MS: метод N, m/z , ион	1, 320, $[M+H]^+$	1, 304, $[M+H]^+$	1, 322, $[M+H]^+$
R_t (мин)	3.97	2.52	3.73

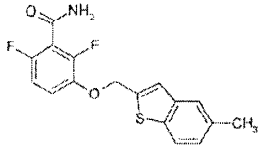
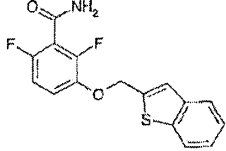
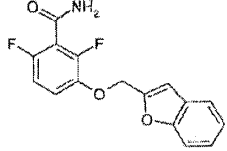
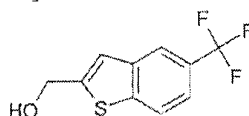
205	206	207
		
23	63	26
149-150	142-143	135-136
1, 334, $[M+H]^+$	1, 320, $[M+H]^+$	1, 304, $[M+H]^+$
3.88	4.02	3.82

Таблица названий соединений по примерам 202-207

Пример	Название соединения
202	3 – (1 – бензотиофен – 3 – илметокси) – 2,6 – дифторбензамид
203	2,6– дифтор –3– (имидазол [1,2 – а] пиридин –2– ил– метокси) бензамид
204	3– (2,3– дигидро –1,4– бензодиоксин –2– илметокси) –2,6– дифторбензамид
205	2,6– дифтор –3– [(5– метил– 1– бензотиофен –2–ил) метокси] бензамид
206	3– (1– бензотиофен – 2 – илметокси) – 2,6 – дифторбензамид
207	3– (1– бензофуран – 2 – илметокси) – 2,6 - дифторбензамид

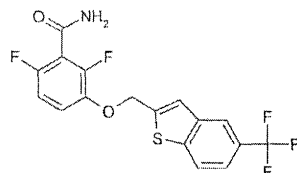
[5-(трифторметил)-1-бензотиофен-2-ил]метанол



Пиридин (0,37 мл, 4,72 ммол, 1,5 экв) и затем фторангидрид циануровой кислоты (0,53 мл, 6,3 ммол, 2 экв) добавляли к перемешиваемому раствору коммерчески доступного 5-(трифторметил)-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (776 мг, 3,15 ммол, 1 экв) в CH_2Cl_2 (16 мл) в атмосфере азота при температуре от -20 до -10°C. Происходило осаждение циануровой кислоты, при этом степень осаждения возрастала по мере протекания реакции. После перемешивания смеси при температуре от -20 до -10°C в течение 2 ч добавляли ледяную воду вместе со 100 мл CH_2Cl_2 . Нерастворившиеся твердые частицы отфильтровывали, из фильтрата выделяли органическую фазу, водный слой один раз обрабатывали CH_2Cl_2 (50 мл). Объединенные органические слои промывали ледяной водой (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении до небольшого объема (15 мл). Одной порцией добавляли $NaNH_4$ (240 мг, 6,3 ммол, 2 экв) и затем по каплям добавляли MeOH (6,5 мл) в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовали 1N H_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении растворители. Остаток отбирали в EtOAc (80 мл) и воде (80 мл). Органический слой отделяли, а водный

слой обрабатывали EtOAc (2 × 60 мл). Объединенные органические слои промывали 1N H₂SO₄ и раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали при пониженном давлении растворитель. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с двуокисью кремния, применяя в качестве элюента EtOAc/гексан (градиент 10-20%), получали требуемый продукт белого цвета (400 мг, выход 54,6%). HPLC-MS (метод 1) показала один пик с Rt = 4,02 мин, но без ионизации.

Пример 208. 2,6-Дифтор-3-[5-(трифторметил)-1-бензотиофен-2-ил]метоксибензамид



Это соединение получали из 2,6-дифтор-3-гидроксibenзамид и [5-(трифторметил)-1-бензотиофен-2-ил]метанола по методу С, схема 3. Выход составил 3%, т.пл. = 150-152°C. HPLC-MS (метод 1): m/z 386 [M - H]⁻, Rt = 4,39 мин.

Примеры 209-217 (таблица I).

Соединения по примерам 209-217 получали из 2,6-дифтор-3-гидроксibenзамид по методу В, схема 2.

Пример	209	210	211
Структура			
Выход (%)	37	62	16
т.пл. (°C)	138-139	-	172-173
HPLC-MS: метод N, m/z, ион	1, 305, [M+H] ⁺	1, 339, [M+H] ⁺	1, 319, [M+H] ⁺
Rt (мин)	3.28	3.72	3.60

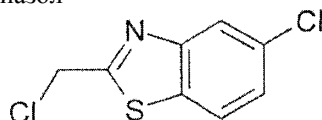
212	213	214
32	50	14
150-151	160-161	153-155
1, 319, [M+H] ⁺	1, 361, [M+H] ⁺	1, 348, [M-H] ⁻
3.60	4.29	3.32

215	216	217
15	25	60
185-186	195-197	223-224
1, 321, [M+H] ⁺	1, 339, [M+H] ⁺	1, 389, [M+H] ⁺
3.46	3.67	4.15

Названия соединений по примерам 209-217

Пример	Название соединения
209	3- (1,3 – бензоксазол – 2 – илметокси) – 2,6 – дифторбензамид
210	3- [(5 – хлор – 1,3 – бензоксазол – 2 – ил) метокси] – 2,6 – дифторбензамид
211	2,6– дифтор –3– [(6– метил –1,3– бензоксазол –2–ил) – метокси] бензамид
212	2,6 – дифтор –3– [(5– метил –1,3– бензоксазол –2–ил) – метокси] бензамид
213	3– [5– (трет. бутил) –1,3– бензоксазол –2–ил] метокси –2,6– дифторбензамид
214	2,6– дифтор –3– [(5– нитро – 1,3 – бензоксазол – 2 – ил) метокси] бензамид
215	3- (1,3– бензотиазол –2– илметокси) –2,6– дифторбензамид
216	2,6– дифтор –3– [(5– фтор –1,3– бензотиазол –2–ил) –метокси] бензамид
217	2,6– дифтор –3 –[5– (трифторметил) –1,3– бензотиазол –2–ил] метоксибензамид

5-Хлор-2-(хлорметил)-1,3-бензотиазол



4-Хлор-2-аминобензотиазол (4,05 г, 25,4 ммол, 1 экв) и 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (5,0 мл, 37 ммол, 1,45 экв) нагревали при перемешивании при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растирали с диэтиловым эфиром (10 мл). Отфильтровывали нерастворившееся вещество и промывали Et₂O и пентаном, получали 1,54 г (выход 28%) желаемого продукта. Маточник выпаривали досуха, твердый продукт оранжевого цвета растворяли в Et₂O (50 мл) и последовательно промывали 1 N HCl (25 мл), водой (25 мл), 5% раствором NaHCO₃ (25 мл) и рассолом (25 мл). Органический слой сушили (MgSO₄) и выпаривали до небольшого объема при пониженном давлении. Осадок отфильтровывали и промывали Et₂O и пентаном, получая вторую фракцию желаемого продукта (1,88 г, выход 34%). Общий выход был равен 62%, т.пл. = 102-104°C. HPLC-MS (метод 1): m/z 260 [M + H + CH₃CN]⁺, Rt = 4,52 мин.

Пример 218-221 (таблица J).

Соединения по примерам 218-221 получали из 2,6-дифтор-3-гидроксибензамида и 5-хлор-2-(хлорметил)-1,3-бензотиазола по методу В, схема 2.

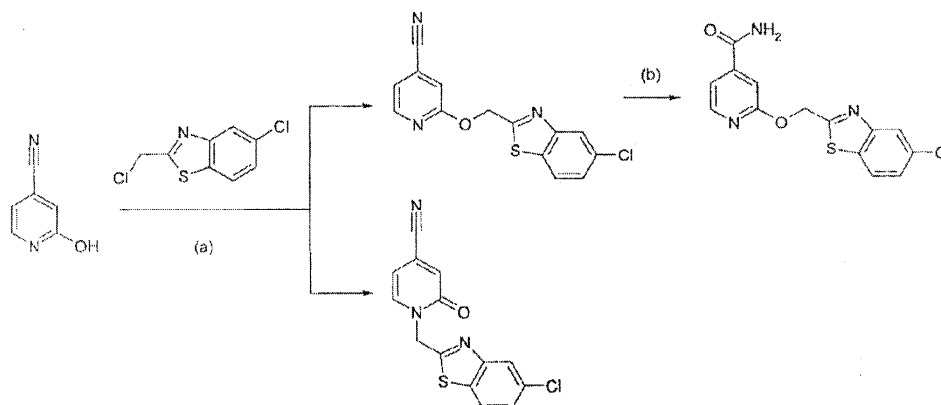
Пример	218	219
Структура		
Выход (%)	81	67
т. пл. (°C)	235-236	204-205
HPLC-MS: метод N, m/z, ион	1, 355, [M+H] ⁺	1, 337, [M+H] ⁺
Rt (мин)	3.89	3.92

220	221
50	35
240-242	218-220
1, 371, [M+H] ⁺	1, 371, [M+H] ⁺
4.02	3.98

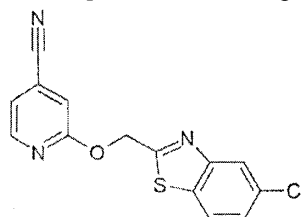
Таблица названий соединений в примерах 218-221

Пример	Название соединения
218	3- [(5- хлор -1,3- бензотиазол - 2 - ил) метокси] -2,6- дифторбензамид
219	3- [(5- хлор - 1,3 - бензотиазол - 2 - ил) метокси] -2- фторбензамид
220	6- хлор -3- [(5- хлор -1,3- бензотиазол -2-ил) -метокси] -2- фторбензамид
221	2- хлор- 3- [(5- хлор -1,3- бензтиазол) -2-ил) -метокси] -6- фторбензамид

Схема 24: (a) K_2CO_3 , NaI, DMF, 60°C; (b) конц. H_2SO_4 , H_2O , 40°C.

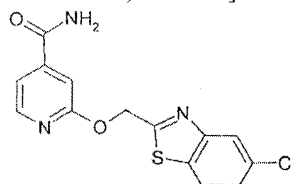


2-[(5-Хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)метокси]изоникотинитрил



2-Гидрокси-4-цианпиридин (240 мг, 2 ммол, 1 экв) растворяли в DMF (6 мл), добавляли K_2CO_3 (415 мг, 3 ммол, 1,5 экв) и NaI (60 мг, 0,4 ммол, 0,2 экв), перемешивали смесь в течение 10 мин при комнатной температуре. Добавляли 5-хлор-2-(хлорметил)-1,3-бензотиазол (436 мг, 2 ммол, 1 экв) и перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 3 ч и при комнатной температуре в течение ночи. При добавлении воды осаждался продукт коричневого цвета, его отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из CH_3CN . Выход был равен 280 мг (46%), т.пл. = 224-227°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 302 $[M + H]^+$, R_t = 3,80 мин. По данным ^{13}C -NMR этот продукт представлял собой N-алкилированное производное (схема 24). Маточники DMF- H_2O выпаривали досуха при пониженном давлении и очищали остаток методом хроматографии на колонке с двуокисью кремния, элюируя смесью EtOAc/гексан (градиент 10-100%), получали 45 мг (выход 7,5%) коричневого вещества. HPLC-MS (метод 1): m/z 302 $[M + H]^+$, R_t = 4,86 мин. По данным ^{13}C -NMR этот продукт являлся желаемым O-алкилированным производным (схема 24).

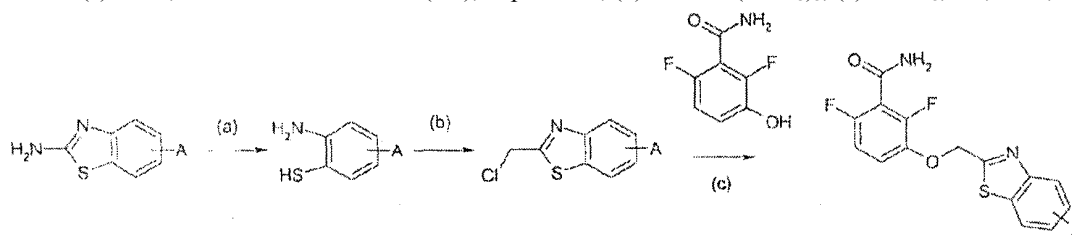
Пример 222. 2-[(5-Хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)метокси]изоникотинамид



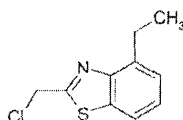
2-[(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)метокси]изоникотинитрил (40 мг, 0,13 ммол) растворяли в конц. H_2SO_4 (0,36 мл) и нагревали раствор при 40°C при энергичном перемешивании. По каплям добавляли воду (50 мг) и перемешивали смесь при 40°C в течение 3 ч. После охлаждения при -5°C быстро добавляли дробленый лед (25 мл) при энергичном перемешивании и перемешивание продолжали еще 2 ч при комнатной температуре. Добавляли раствор аммиака (pH 10) и осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Продукт темно-коричневого цвета очищали методом препаративной TLC, элюируя EtOAc, получали 20 мг (выход 47%) продукта. Т.пл. = 220-222°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 320 $[M + H]^+$, R_t =

3,76 мин.

Схема 25: (a) KOH, 2-метоксиэтанол:H₂O (1:1); обр.холод.; (b) ClCH₂C(OCH₃)₃; (c) K₂CO₃,NaI,DMF,60°C.

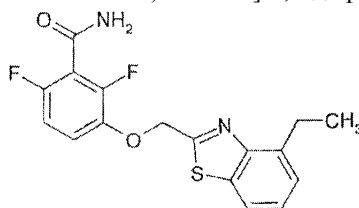


2-(Хлорметил)-4-этил-1,3-бензотиазол



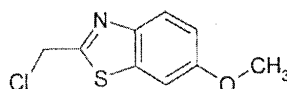
(Метод J). Раствор 4-этил-1,3-бензотиазол-2-амина (1,0 г, 5,6 ммол, 1 экв) и KOH (7,4 г, 112,2 ммол, 20 экв) в 2-метоксиэтаноле (9 мл) и воде (9 мл) перемешивали в атмосфере N₂ с обратным холодильником в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (2 × 40 мл). Водную фазу нейтрализовали конц. HCl и снова экстрагировали соединение CH₂Cl₂ (3 × 70 мл). Объединенные нейтральные экстракты промывали водой (2 × 60 мл), сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха при пониженном давлении. Полутвердый остаток желто-зеленого цвета (790 мг) смешивали с 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтаном (1,62 г, 10,4 ммол) и перемешивали смесь в атмосфере азота при 60°C в течение 4 ч. Летучие удаляли выпариванием при пониженном давлении и коричневый жидкий остаток очищали методом хроматографии на двуокиси кремния, элюируя смесью CH₂Cl₂/гексан (10 и 50%), получали желтую жидкость (406 мг, выход на двух стадиях составил 34%). HPLC-MS (метод 1): m/z 212 [M + H]⁺, Rt = 5,00 мин.

Пример 223. 3-[(4-Этил-1,3-бензотиазол-2-ил)метокси]-2,6-дифторбензамид



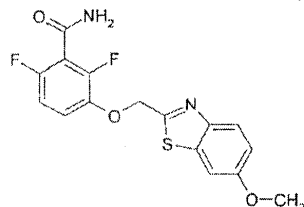
Это соединение получали из 2,6-дифтор-3-гидроксибензамида и 2-(хлорметил)-4-этил-1,3-бензотиазола по методу В, схема 2. Выход составил 17%, т.пл. = 184-186°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 349 [M + H]⁺, Rt = 4,16 мин.

2-(хлорметил)-6-метокси-1,3-бензотиазол



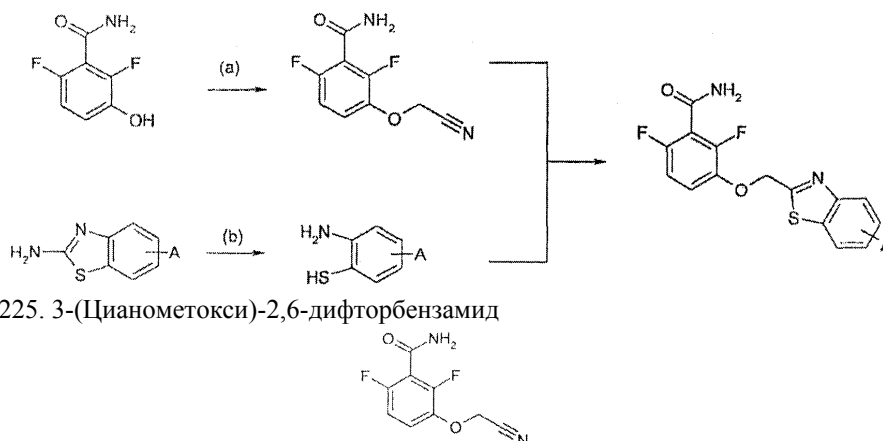
Это соединение получали из коммерчески доступного 6-метокси-1,3-бензотиазол-2-амина по методу J, схема 25. Это соединение применяли без очистки на следующей стадии.

Пример 224. 2,6-Дифтор-3-[(6-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)метокси]бензамид



Это соединение получали из 2,6-дифтор-3-гидроксибензамида и 2-(хлорметил)-6-метокси-1,3-бензотиазола по методу В, схема 2. Выход составил 19%, т.пл. = 190-192°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 351 [M + H]⁺, Rt = 3,50 мин.

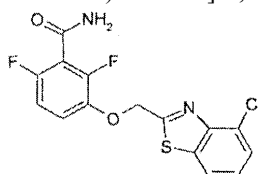
Схема 26: (a) BrCH₂CN, K₂CO₃, NaI, DMF, 60°C; (b) KOH, 2-метоксиэтанол : H₂O (1 : 1), обр. холод.



Пример 225. 3-(3-(2,6-дифторбензамид

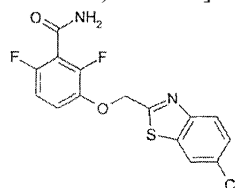
Это соединение получали из 2,6-дифтор-3-гидроксibenзамид по методу В, схема 2. Выход был равен 86%, т.пл. = 122-123°C. HPLC-MS (метод 1): m/z 213 $[M + H]^+$, R_t = 1,97 мин.

Пример 226. 3-[(4-Хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)метокси]-2,6-дифторбензамид



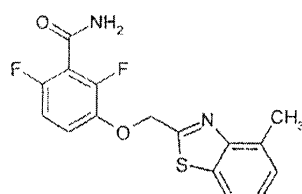
(Метод К). Раствор КОН (15,15 г, 270 ммол, 20 экв) в H_2O (25 мл) добавляли к раствору 4-хлор-1,3-бензотиазол-2-амин (2,5 г, 13,5 ммол, 1 экв) в 2-метоксиэтаноле (25 мл) и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (200 мл), подкисляли 5 N раствором HCl до pH 4 и экстрагировали соединение CH_2Cl_2 (3×150 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (100 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении досуха, получая 1,5 г продукта (выход 70%). Этот сырой продукт (167 г, около 1,05 ммол) смешивали с 3-(цианметокси)-2,6-дифторбензамидом (150 мг, 0,7 ммол) и перемешивали смесь при 120°C в предварительно нагретой масляной бане в атмосфере азота в течение 2 ч. Добавляли этиловый спирт (2 мл) и смесь нагревали еще 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры твердый продукт отфильтровывали, промывали $EtOH$ и перекристаллизовывали из смеси $EtOAc$ /пентан, получая желаемый продукт бледно-желтого цвета (62 мг, 25% на второй стадии). HPLC-MS (метод 1): m/z 355 $[M + H]^+$, R_t = 3,75 мин.

Пример 227. 3-[(6-Хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)метокси]-2,6-дифторбензамид



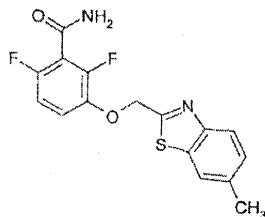
Это соединение получали из 6-хлор-1,3-бензотиазол-2-амин и 3-(цианметокси)-2,6-дифторбензамид по методу К, схема 26. Выход был равен 38% (вторая стадия), т.пл. = 190-191°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 355 $[M + H]^+$, R_t = 3,85 мин.

Пример 228. 2,6-Дифтор-3-[(4-метил-1,3-бензотиазол-2-ил)метокси]бензамид



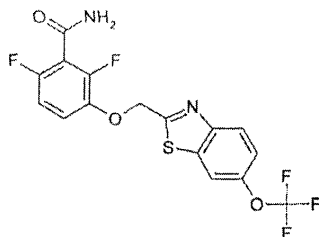
Это соединение получали из 4-метил-1,3-бензотиазол-2-амин и 3-(цианметокси)-2,6-дифторбензамид по методу К, схема 26. Выход был равен 36% (вторая стадия), т.пл. = 201-202°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 355 $[M + H]^+$, R_t = 3,79 мин.

Пример 229. 2,6-Дифтор-3-[(6-метил-1,3-бензотиазол-2-ил)метокси]бензамид



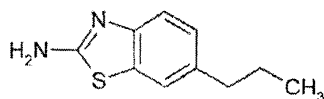
Это соединение получали из 6-метил-1,3-бензотиазол-2-амин и 3-(цианметокси)-2,6-дифторбензамида по методу К, схема 26. Выход был равен 17% (вторая стадия). HPLC-MS (метод 1): m/z 335 $[M + H]^+$, $R_t = 3,70$ мин.

Пример 230. 2,6-Дифтор-3-[6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]метокси]бензамид



Это соединение получали из 6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-амин и 3-(цианметокси)-2,6-дифторбензамида по методу К, схема 26. Выход был равен 34% (вторая стадия), т.пл. = 174-175°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 405 $[M + H]^+$, $R_t = 4,14$ мин.

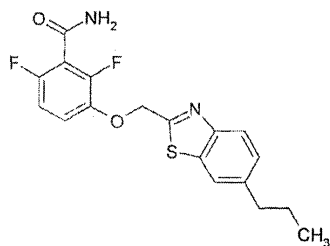
6-Пропил-1,3-бензотиазол-2-амин



Раствор Br_2 (3,8 мл, 74 ммол, 2 экв) в ледяной $AcOH$ (15,8 мл) по каплям добавляли при температуре $< 25^\circ C$ к перемешиваемому раствору 4-пропиламина (5,0 г, 37 ммол, 1 экв) и тиоцианата аммония (5,63 г, 74 ммол, 2 экв) в ледяной $AcOH$ (110 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, разбавляли H_2O (700 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (2×250 мл). Водный слой подщелачивали водным раствором аммиака до pH 10 и экстрагировали $EtOAc$ (3×300 мл).

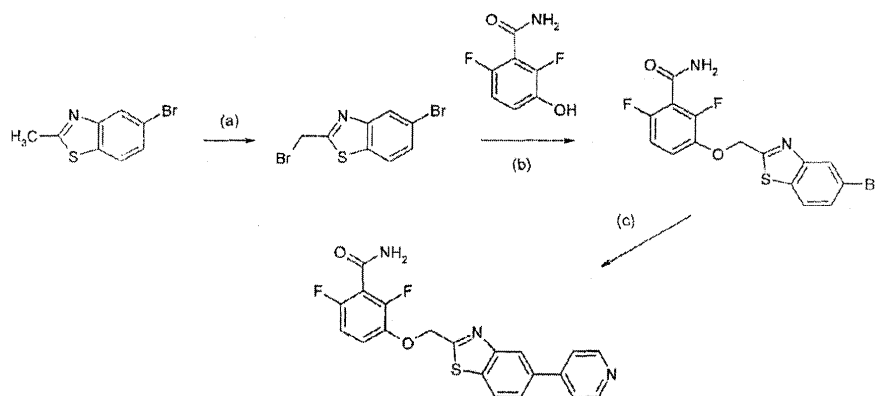
Объединенные щелочные экстракты промывали H_2O (2×200 мл), сушили и выпаривали досуха при пониженном давлении, получая желаемое соединение в виде твердого продукта белого цвета (2,34 г, выход 33%), т.пл. = 120-122°C. HPLC-MS (метод 1): m/z 193 $[M + H]^+$, $R_t = 3,92$ мин.

Пример 231. 2,6-Дифтор-3-[(6-пропил-1,3-бензотиазол-2-ил)метокси]бензамид

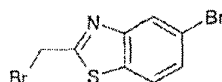


Это соединение из 6-пропил-1,3-бензотиазол-2-амин и 3-(цианометокси)-2,6-дифторбензамида по методу К, схема 26. Выход был равен 18% (вторая стадия), т.пл. = 173-175°C. HPLC-MS (метод 1): m/z 363 $[M + H]^+$, $R_t = 4,35$ мин.

Схема 27: (a) NBS, α, α' -азоизобутиронитрил, CCl_4 ; (b) K_2CO_3 , DMF, $60^\circ C$; (c) 4-пиридинбороновая кислота, Na_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, диоксан.

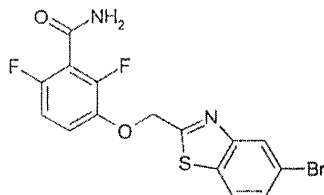


5-Бром-2-(бромметил)-1,3-бензотиазол



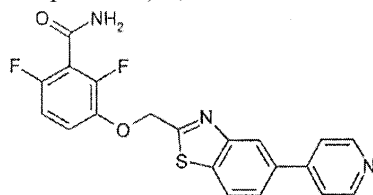
N-бромсукцинимид (4,45 г, 25 ммол, 1,4 экв) и затем α,α' -азоизобутиронитрил (110 мг, 0,7 ммол, 0,04 экв) добавляли к раствору 5-бром-2-метилбензотиазола (4,07 г, 17,85 ммол, 1 экв) в CCl_4 (110 мл). Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 24 ч. После охлаждения удаляли путем фильтрования сукцинимид и промывали смесь CCl_4 (100 мл). Фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении, остаток оранжевого цвета очищали методом хроматографии на двуокиси кремния, элюируя смесью CH_2Cl_2 /гексан (20-70% градиент), получали желаемое соединение белого цвета (2,15 г, 39%). Т.пл. = 116-117°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 308 $[\text{M} + \text{H}]^+$, R_t = 4,84 мин. Образовывался также побочный продукт, 5-бром-2-дибромметилбензотиазол (1,40 г, 20%), а также оставался непрореагировавший исходный продукт (0,89 г, 22%).

3-[(5-Бром-1,3-бензотиазол-2-ил)метокси]-2,6-дифторбензамид



Это соединение получали из 2,6-дифтор-3-гидроксibenзамид и 5-бром-2-(бромметил)-1,3-бензотиазола по методу В, схема 2. Выход был равен 81%, т.пл. = 244-246°C. HPLC-MS (метод 1): m/z 399, 401 $[\text{M} + \text{H}]^+$, R_t = 3,98 мин.

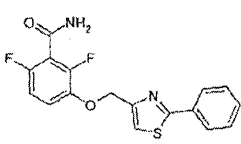
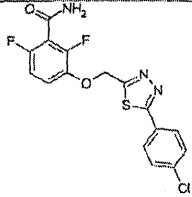
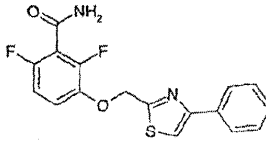
Пример 232. 2,6-дифтор-3-[5-(4-пиридинил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метоксибензамид

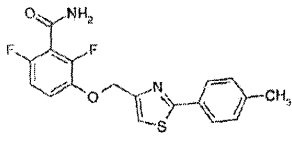
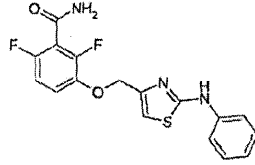
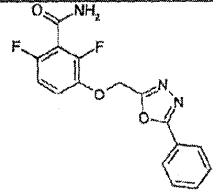


Смесь 3-[(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)метокси]-2,6-дифторбензамид (168 мг, 0,42 ммол, 1 экв), 4-пиридинбороновой кислоты (98 мг, 0,63 ммол, 1,5 экв) и 2 М водный раствор Na_2CO_3 (0,42 мл, 0,82 ммол, 2 экв) суспендировали в диоксане (3,5 мл), дегазировали смесь и промывали азотом. Добавляли тетракис-(трифенилфосфин)палладий (0) (катализатор, 37 мг, 0,031 ммол, 0,075 экв) и нагревали полученную смесь с обратным холодильником в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой, осадок отфильтровывали и промывали H_2O , IMS, IMS / Et_2O и Et_2O . Полученный продукт перекристаллизовывали из CH_3CN , получали желаемый продукт в виде вещества неправильного белого цвета (47 мг, 28%), т. пл. = 255-258°C. HPLC-MS: m/z 398 $[\text{M} + \text{H}]^+$, R_t = 3,28 мин.

Примеры 233-241 (таблица К).

Соединения по примерам 233-241 получали из 2,6-дифтор-3-гидроксibenзамид по методу В, схема 2.

Пример	233	234	235
Структура			
Выход (%)	58	25	63
т.пл. (°C)	207-209	198-199	208-210
НPLC-MS: метод N, m/z, ион	1, 347, [M+H] ⁺	1, 382, [M+H] ⁺	1, 347, [M+H] ⁺
Rt (мин)	3.96	3.89	3.84

236	237	238
		
54	6 (только ~75% чистота)	17
222-224		188-189
1, 361, [M+H] ⁺	1, 362, [M+H] ⁺	1, 332, [M+H] ⁺
4.13	3.75	3.17

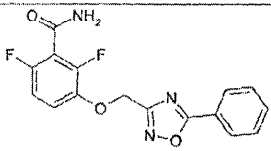
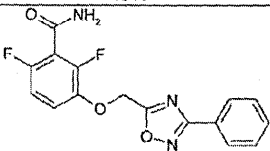
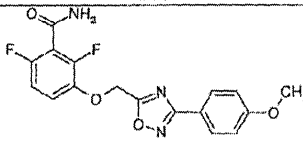
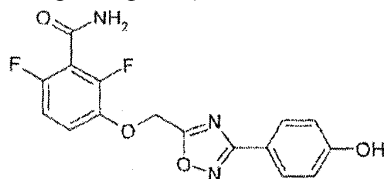
239	240	241
		
60	44	77
177-178	164-165	172-173
1, 332, [M+H] ⁺	1, 332, [M+H] ⁺	1, 362, [M+H] ⁺
3.62	3.65	3.76

Таблица названий соединений по примерам 233-241

Пример	Название соединения
233	2,6-дифтор-3-[(2-фенил-1,3-тиазол-4-ил) метокси] бензамид
234	3-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-тиазол-2-ил] метокси-2,6-дифторбензамид
235	2,6-дифтор-3-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил) метокси] бензамид
236	2,6-дифтор-3-[2-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-4-ил] метоксibenзамид
237	3-[(2-анилин-1,3-тиазол-4-ил) метокси] -2,6-дифторбензамид
238	2,6-дифтор-3-[(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил) метокси] бензамид
239	2,6-дифтор-3-[(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил) метокси] бензамид
240	2,6-дифтор-3-[(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил) метокси] бензамид
241	2,6-дифтор-3-[3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил] метоксибензамид

Пример 242. 2,6-Дифтор-3-[3-(4-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метоксибензамид



Метод L.

Раствор трехбромистого бора (1,0 М в CH_2Cl_2 , 1,5 ммол, 2 экв) медленно по каплям добавляли к перемешиваемой суспензии 2,6-дифтор-3-[3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метоксибензамида (272 мг, 0,75 ммол, 1 экв) в CH_2Cl_2 (5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре и выливали в воду (20 мл). Добавляли CH_2Cl_2 (10 мл) и двухфазную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Нерастворившийся твердый продукт белого цвета отфильтровывали, промывали водой и Et_2O с получением 170 мг (выход 65%) соединения, т.пл. = 209-210°C, HPLC-MS (метод 1): m/z 348 $[\text{M} + \text{H}]^+$, R_t = 3 мин.

Примеры 243-250 (таблица L).

Соединения в примерах 243-250 получали из 2,6-дифтор-3-гидроксибензамида по методу В, схема 2.

Пример	243	244	245
Структура		Примера нет	
Выход (%)	38		81
т.пл. (°C)	168-169		173-174
HPLC-MS: метод N m/z , ион	1, 398, $[\text{M} - \text{H}]^+$		1, 350, $[\text{M} + \text{H}]^+$
R_t (мин)	4.27		3.81

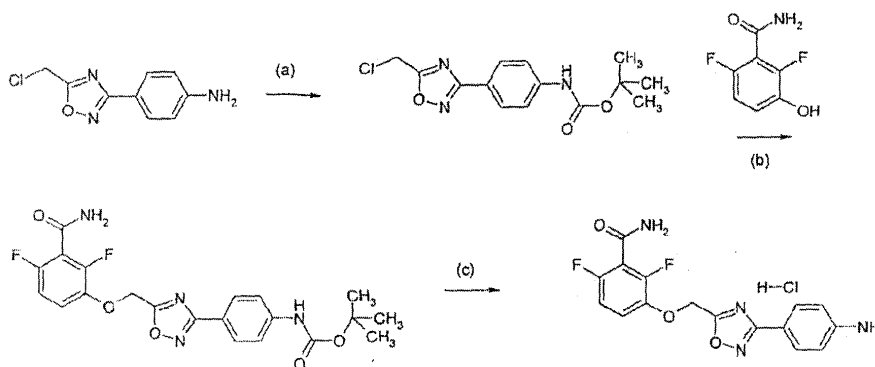
246	247	248
80	82	80
166-168	169-170	134-135
1, 407, $[\text{M} + \text{H} + \text{CH}_3\text{CN}]^+$	1, 346, $[\text{M} + \text{H}]^+$	1, 374, $[\text{M} + \text{H}]^+$
4.10	3.98	4.47

249	250
53	33
132-133	141-142
1, 388, $[\text{M} + \text{H}]^+$	1, 360, $[\text{M} + \text{H}]^+$
4.62	4.24

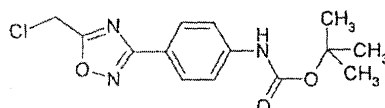
Таблица названий соединений по примерам 243-250

Пример	Название соединения
243	2,6- дифтор- 3- (3- трифторметил) фенил] -1,2,4- оксадиазол -5-ил- метокси) бензамид
245	2,6- дифтор -3- [3- (4- фторфенил) -1,2,4- оксадиазол -5-ил] метоксибензамид
246	3- [3- (4-хлорфенил) -1,2,4- оксадиазол -5-ил] метокси -2,6- дифторбензамид
247	2,6- дифтор- 3- [3- (4- метилфенил) -1,2,4- оксадиазол-5-ил] - метоксибензамид
248	2,6- дифтор -3- [3- (4- изопропилфенил) -1,2,4- оксадиазол -5-ил] метоксибензамид
249	3- (3- [4- (трет. бутил) фенил] -1,2,4- оксадиазол -5-ил-метокси) -2,6- дифторбензамид
250	3- [3- (4- этилфенил) -1,2,4- оксадиазол -5-ил] метокси -2,6- дифторбензамид

Схема 28: (a) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Et_3N , DMAP, THF; (b) K_2CO_3 , NaI, DMF, комн. темп.; (c) 4 N HCl, диоксан, комн. темп.

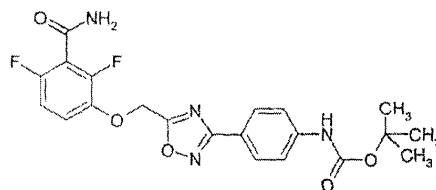


Трет.бутил-N-4-[5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенилкарбамат



К раствору 4-[5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]анилина (950 мг, 4,53 ммол, 1 экв), Et_3N (0,20 мл, 5,44 ммол, 1,2 экв) и диметиламинопиридина (катал. колич.) по частям добавляли Вос ангидрид (1,04 г, 4,75 ммол, 1,05 экв), реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток растирали с Et_2O и удаляли путем фильтрации твердый продукт. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении досуха и очищали остаток методом хроматографии на колонке с двуокисью кремния, элюируя смесью EtOAc /гексан (20%) с получением продукта кремового цвета (780 мг, выход 55%). Степень чистоты составляла около 70% по данным HPLC-MS (метод 1): m/z 308 $[\text{M} - \text{H}]^-$, $R_t = 4,72$ мин. Этот продукт применяли далее без очистки.

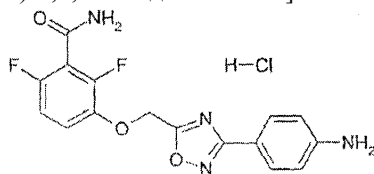
Трет.бутил-N-[4-(5-[3-(аминокарбонил)-2,4-дифторфенокси]метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]карбамат



Это соединение получали из 2,6-дифтор-3-гидроксибензамида и трет.бутил-N-4-[5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенилкарбамата по методу В, схема 2, при комнатной температуре. Выход соста-

вил 42%, т.пл. = 165-166°C. HPLC-MS (метод 1): m/z 447 $[M + H]^+$, R_t = 4,10 мин.

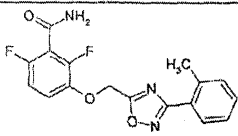
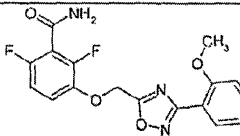
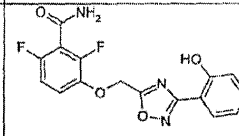
Пример 251. 3-[3-(4-аминофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метокси-2,6-дифторбензамида гидрохлорид

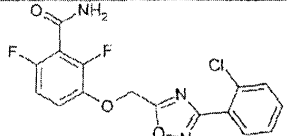
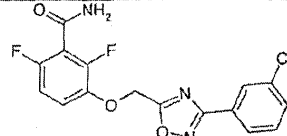
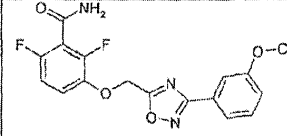


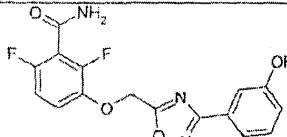
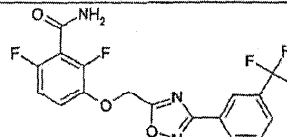
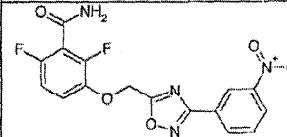
N-[4-(5-[3-(аминокарбонил)-2,4-дифторфенокси]метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]карбамат (300 мг, 0,67 ммоль, 1 экв) растворяли в 4N растворе HCl в диоксане (7 мл, 28 ммоль, 42 экв) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Удаляли при пониженном давлении летучие, остаток растирали с сухим Et₂O, образовавшийся твердый продукт фильтровали и промывали сухим Et₂O. Сырой продукт (200 мг) отбирали EtOH (2 мл) и растирали с 2 N HCl в растворе в Et₂O (0,3 мл) и сухом Et₂O. Отфильтровывали белый продукт и промывали сухим Et₂O, получая 110 мг желаемого продукта (выход 43%). HPLC-MS (метод 1): m/z 347 $[M + H - HCl]^+$, R_t = 2,98 мин.

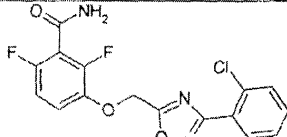
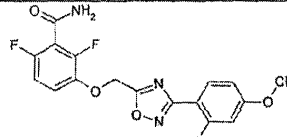
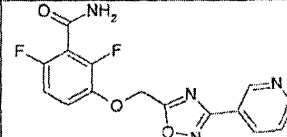
Примеры 252-266 (таблица М).

Соединения по примерам 252, 254-256 и 258-266 получали из 2,6-дифтор-3-гидроксибензамида по методу В, схема 2. Соединения по примерам 253 и 257 получали из 2,6-дифтор-3-[3-(2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метоксибензамида по методу L.

Пример	252	252a	253
Структура			
Выход (%)	60	73	54
т.пл. (°C)	148-149	263-264	164-165
HPLC-MS: метод N, m/z, ион	1, 346, [M+H] ⁺	1, 362, [M+H] ⁺	1, 348, [M+H] ⁺
Rt (мин)	3.95	3.45	3.52

254	255	256
		
56	71	96
173-174	146-148	149-151
1, 366, [M+H] ⁺	1, 367, [M+H] ⁺	1, 362, [M+H] ⁺
3.82	4.10	3.75

257	258	259
		
37	76	62
197-199	155-157	179-180
1, 348, [M+H] ⁺	1, 400, [M+H] ⁺	1, 377, [M+H] ⁺
3.11	4.23	3.78

260	261	262
		
64	24	36
155-157	192-194	195-197
1, 400, [M+H] ⁺	1, 392, [M+H] ⁺	1, 333, [M+H] ⁺
3.92	3.43	2.70

263	264
79	30
137-139	128-130
1, 376, [M+H] ⁺	1, 430, 432, [M+H] ⁺
3.88	4.0

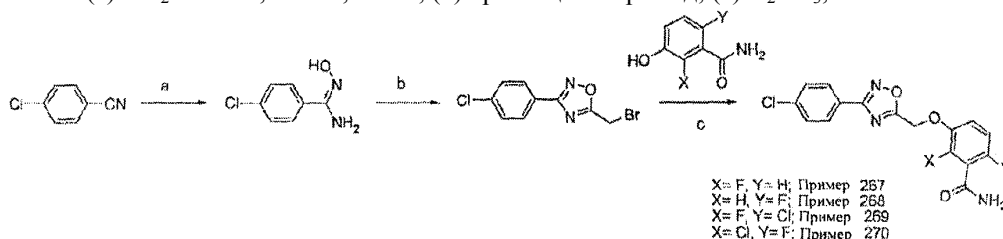
265	266
83	47
123-125	88-89
1, 380, [M+H] ⁺	1, 346, [M+H] ⁺
3.92	3.58

Название соединений по примерам 252-266

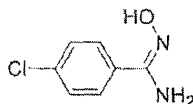
Пример	Название соединения
252	2,6- дифтор -3- [3- (2- метилфенил) -1,2,4- оксадиазол -5-ил] метоксибензамид
252a	2,6- дифтор -3- [3- (2- метоксифенил) -1,2,4- оксадиазол -5-ил] метоксибензамид
253	2,6- дифтор-3 - [3- (2- гидроксифенил) -1,2,4- оксадиазол -5-ил] метоксибензамид
254	3- [3- (2- хлорфенил) -1,2,4- оксадиазол-5-ил] метокси-2,6- дифторбензамид
255	3- [3- (3- хлорфенил) -1,2,4- оксадиазол -5-ил] метокси -2,6- дифторбензамид
256	2,6- дифтор -3- [3- (3- метоксифенил) -1,2,4- оксадиазол -5-ил] метоксибензамид
257	2,6- дифтор- 3- [3- (3- гидроксифенил) -1,2,4- оксадиазол-5-ил] метоксибензамид
258	2,6- дифтор -3- (3- [3- (трифторметил)фенил] -1,2,4- оксадиазол -5- ил] метоксибензамид
259	2,6- дифтор -3- [3- (3- нитрофенил) -1,2,4 -оксадиазол -5 -ил]

	метоксибензамид
260	3- [3- (2,6- дихлорфенил) -1,2,4- оксадиазол -5-ил] метокси -2,6- дифторбензамид
261	3- [3- (2,4- диметоксифенил) -1,2,4- оксадиазол -5- ил] метокси -2,6- дифторбензамид
262	2,6- дифтор -3- [3- (3- пиридинил) -1,2,4- оксадиазол -5-ил] метоксибензамид
263	2,6- дифтор- 3- (3- [(4- метилфенокси)метил] -1,2,4- оксадиазол -5- ил] метокси -2,6- дифторбензамид
264	3- (3- [(2,6 - дихлорфенокси) метил] -1,2,4- оксадиазол -5-ил - метокси) -2,6- дифторбензамид
265	3- [3- (4- хлорбензил) -1,2,4- оксадиазол -5-ил -метокси) -2,6- дифторбензамид
266	3- [(3- бензил -1,2,4- оксадиазол -5-ил) метокси] -2,6- дифторбензамид

Схема 29: (a) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOH , EtOH ; (b) бром-ацетилбромид; (c) K_2CO_3 , DMF

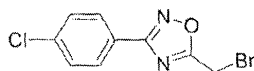


4-Хлор-N-гидроксибензамид



К раствору 4-хлорбензонитрила (10 г, 73,0 ммол) в этиловом спирте (250 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (5,03 г, 73,0 ммол) и NaOH (2,90 г, 73,0 ммол). Полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 15 ч. После завершения реакции (TLC мониторинг) смесь концентрировали, добавляли EtOH и отфильтровывали. Фильтрат выпаривали под вакуумом и применяли далее без очистки (выход сырого продукта 12,0 г, 66%).

5-бромметил-3-(4-Хлорфенил)-[1,2,4]-оксадиазол



Бромацетилбромид (1,50 мл, 17,58 ммол) добавляли к 4-хлор-N-гидроксибензамиду (1,0 г, 5,86 ммол) и K_2CO_3 (3,18 г, 23,44 ммол). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 15 мин. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду (100 мл) и экстрагировали соединение этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали на силикагеле (60-120 М, 1% EtOAc -гексан) с получением желаемого продукта в виде вещества белого цвета (0,44 г, 28 %).

Примеры 267-170 (таблица N).

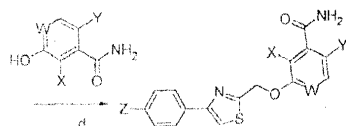
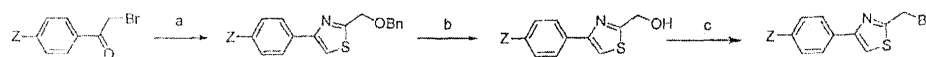
Соединения по примерам 267-270 получали следующим образом. К раствору 5-бромметил-3-(4-хлорфенил)-[1,2,4]-оксадиазола (A) в 2 мл безводного DMF добавляли реагент (B) и карбонат калия (C). Смесь перемешивали в течение 24 ч при температуре 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении, остаток очищали методом хроматографии на двуокиси кремния (230-400 М), применяя смесь этилацетат/гексан (45 : 55) в качестве элюента. Получали желаемое соединение.

Таблица N

Пример	267	268
Продукт	3-[3-(4-хлор-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил-метокси]-2-фтор-бензамид	5-[3-(4-хлор-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил-метокси]-2-фтор-бензамид
Схема реакции		
Реагент (В)	2-фтор-3-гидрокси-бензамид	2-фтор-5-гидрокси-бензамид
Количество А; В; С	0.03 г, 0.10 ммол; 0.017 г, 0.10 ммол; 0.053 г, 0.35 ммол	0.07 г, 0.25 ммол; 0.04 г, 0.25 ммол; 0.124 г, 0.90 ммол
Выход	0.019 г, 50%, непр. белый	0.025 г, 27%, белый
¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz)	δ 5.72 (s, 2H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.80 (br s, 1H) и 8.03 (d, J= 8.80 Hz, 2H)	δ 5.63 (s, 2H), 7.23-7.33 (m, 3H), 7.65-7.73 (m, 4H) и 8.03 (d, J= 8.40 Hz, 2H)
MS-ES+	348.07	348.11
HPLC метод N, Rt (мин)	8, 16.33	8, 16.56

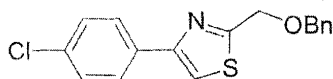
269	270
6-хлор-3-[3-(4-хлор-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил-метокси]-2-фтор-бензамид	2-хлор-3-[3-(4-хлор-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил-метокси]-6-фтор-бензамид
6-хлор-2-фтор-3-гидрокси-бензамид	2-хлор-6-фтор-3-гидрокси-бензамид
0.07 г, 0.25 ммол; 0.048 г, 0.25 ммол; 0.124 г, 0.90 ммол	0.070 г, 0.25 ммол; 0.048 г, 0.25 ммол; 0.124 г, 0.9 ммол
0.070 г, 71%, белый	0.013 г, 13%, белый
δ 5.74 (s, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.67 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.88 (br s, 1H), 8.03 (d, J= 8.40 Hz, 2H) и 8.16 (br s, 1H)	δ 5.73 (s, 2H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.65 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.87 (br s, 1H), 8.03 (d, J= 8.40 Hz, 2H) и 8.14 (br s, 1H)
382.03	382.03
8, 16.53	8, 16.48

Схема 30: (а) 2-бензилокситоацетамид, DMF; (b) BBr₃, DCM; (с) PBr₃, толуол; (d) соответствующие фенолы



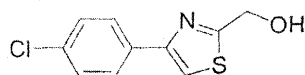
W=CH, X=F, Y=H, Z=Cl; Пример 271
W=CH, X=H, Y=F, Z=Cl; Пример 272
W=CH, X=F, Y=Cl, Z=Cl; Пример 273
W=CH, X=Cl, Y=F, Z=Cl; Пример 274
W=CH, X=H, Y=H, Z=Cl; Пример 275
W=CH, X=F, Y=F, Z=CN; Пример 276

2-Бензилоксиметил-4-(4-хлорфенил)тиазол



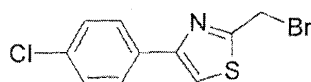
К раствору 2-бензилокситиоацетамида (3,0 г, 16,57 ммол) в 3 мл DMF добавляли 2-бром-1-(4-хлорфенил) этанон (3,0 г, 12,87 ммол). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 24 ч в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Соединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали над силикагелем (230-400 М, 2% EtOAc-гексан) с получением желаемого продукта (2,0 г, 49%). Этим же общим методом получали соответствующее цианопроизводное.

[4-(4-Хлорфенил)тиазол-2-ил]метанол



Раствор 2-бензилоксиметил-4-(4-хлорфенил)тиазола (2,0 г, 6,34 ммол) в 25 мл DCM охлаждали до -78°C, затем добавляли VBr₃ (2,38 мг, 25,30 ммол). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 25°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли при 0°C раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали на силикагеле (60-120 М, 40% этилацетат - гексан), получая желаемый продукт (0,8 г, 57%). Этим же общим способом получали соответствующее цианопроизводное.

2-Бромметил-4-(4-хлорфенил)тиазол



К раствору [4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил]метанола (0,80 г, 3,55 ммол) в 10 мл толуола добавляли PBr₃ (0,51 мл, 5,33 ммол) и нагревали смесь при 120°C в течение 20 мин в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали на силикагеле (60-120 М, 40% этилацетат-гексан), получая желаемый продукт (0,17 г, 17%). Этим же общим способом получали соответствующее цианопроизводное.

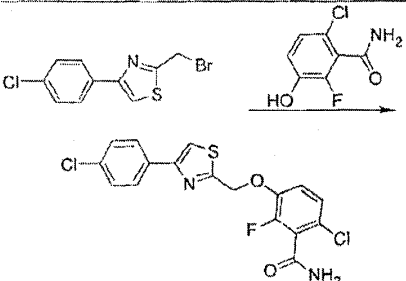
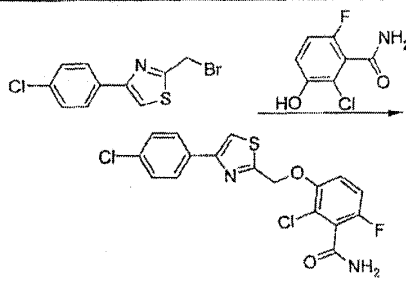
Примеры 271-276 (таблица О).

Соединения по примерам 271-276 получали следующим образом. К раствору реагента (А) в безводном DMF добавляли реагент (В) и карбонат калия (С). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении, остаток очищали методом хроматографии на колонке с двуокисью кремния (60-120 М), применяя этилацетат/гексан в качестве элюента, получали желаемое соединение.

Таблица О

Пример	271	272
Продукт	3-[4-(4-хлор-фенил)-тиазол-2-ил-метокси]-2-фтор-бензамид	5-[4-(4-хлор-фенил)-тиазол-2-ил-метокси]-2-фтор-бензамид
Схема реакции		

Реагент (А)	2-бромметил-4-(4-хлор-фенил)тиазол	2-бромметил-4-(4-хлор-фенил)-тиазол
Реагент (В)	2-фтор-3-гидрокси-бензамид	2-фтор-5-гидрокси-бензамид
Количество А; В; С; объем DMF	0.070 г, 0.24 ммол ; 0.037 г, 0.24 ммол ; 0.116 г, 0.8 ммол ; 2 мл	0.07 г, 0.24 ммол ; 0.037 г, 0.24 ммол ; 0.116 г, 0.84 ммол ; 2 мл
Отношение этилацетат:гексан	30:70	30:70
Выход	0.035 г, 40%, белый	0.020 г, 23%, белый
¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz)	δ 5.60 (s, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.53 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.66 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 8.0 (d, J= 8.40 Hz, 2H) и 8.25 (s, 1H)	δ 5.52 (s, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.53 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.72 (m, 2H), 8.01 (d, J= 8.40 Hz, 2H) и 8.25 (s, 1H)
MS-ES+	363.22	363.04
HPLC метод N, R _t (мин)	9, 16.91	9, 17.06

273	274
6-хлор-3-[(4-хлор-фенил)-тиазол-2-илметокси]-2-фтор-бензамид	2-хлор-3-[(4-хлор-фенил)-тиазол-2-илметокси]-6-фтор-бензамид
	
2-бромметил-4-(4-хлор-фенил)-тиазол	2-бромметил-4-(4-хлор-фенил)-тиазол
6-хлор-2-фтор-3-гидрокси-бензамид	2-хлор-6-фтор-3-гидрокси-бензамид
0.070 г, 0.24 ммол ; 0.045 г, 0.24 ммол ; 0.116 г, 0.8 ммол ; 2 мл	0.07 г, 0.24 ммол ; 0.045 г, 0.24 ммол ; 0.116 г, 0.84 ммол ; 2 мл
30:70	30:70
0.017 г, 17%, белый	0.042 г, 43%, белый
δ 5.62 (s, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.53 d, J= 8.80 Hz, 2H), 7.86 (br s, 1H), 8.0 (d, J= 8.80 Hz, 2H), 8.14 (br s, 1H) и 8.26 (s, 1H)	δ 5.60 (s, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.53 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.86 (br s, 1H), 8.0 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 8.13 (br s, 1H) и 8.24 (s, 1H)
396.99	397.20
8, 17.00	8, 16.98

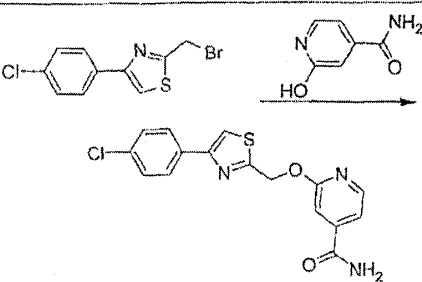
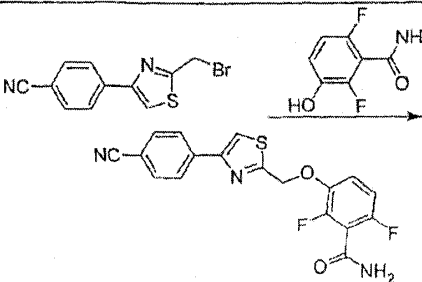
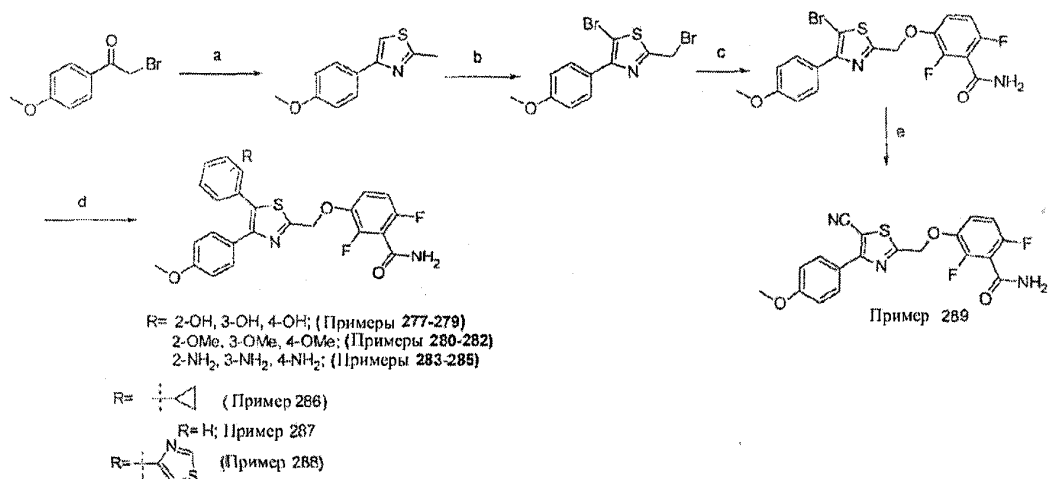
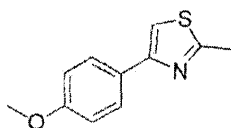
275	276
2-[4-(4-хлор-фенил)-тиазол-2-илметокси]-изоникотинамид	3-[4-(4-циан-фенил)-тиазол-2-илметокси]-2,6-дифтор-бензамид
	
2-бромметил-4-(4-хлор-фенил)-тиазол	4-(2-бромметил-тиазол-4-ил)-бензонитрил
2-гидрокси-изоникотинамид	2,6-дифтор-3-гидрокси-бензамид
0.10 г, 0.34 ммол ; 0.048 г, 0.34 ммол ; 0.167 г, 0.12 ммол ; 2 мл	0.55 г, 1.9 ммол ; 0.34 г, 1.90 ммол ; 0.95 г, 6.92 ммол ; 8 мл
30:70	50:50
0.027 г, 12%, белый	0.41 г, 56%, белый
δ 5.46 (s, 2H), 6.63 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.51 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.98 (m, 3H) и 8.15 (m, 2H)	δ 5.60 (s, 2H), 7.12 (t, J= 8.80 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.94 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 8.17 (m, 3H) и 8.48 (s, 1H)
346.12	372.07
8, 14.96	8, 15.52

Схема 31: (а) тиоацетамид, DMF; (b) NBS, CCl₄; (с) 2,6-дифтор-3-гидроксибензамид, K₂CO₃, DMF; (d) соответствующие бороновые кислоты, условия реакции Suzuki или Stille; (е) CuCN, пиридин.

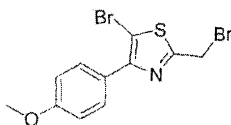


4-(4-Метоксифенил)-2-метилтиазол



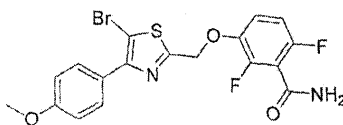
Смесь тиаоацетида (16,0 г, 213 ммол) и 2-бром-1-(4-метоксифенил)этанон (4,0 г, 17,5 ммол) нагревали при 140°C в течение 24 ч в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду (100 мл) и экстрагировали полученное соединение этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали на силикагеле (230-400 М, 1% EtOAc-гексан), получая желаемый продукт (2,5 г, 69%).

5-Бром-2-бромметил-4-(4-метоксифенил)тиазол



К раствору 4-(4-метоксифенил)-2-метилтиазола (5,0 г, 23,3 ммол) в CCl₄ (20 мл) добавляли NBS (7,43 г, 41,74 ммол) и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 2 ч в атмосфере азота. После завершения реакции смеси (TLC мониторинг) ее выпаривали досуха при пониженном давлении и очищали остаток методом хроматографии на колонке с двуокисью кремния (230-400 М), применяя смесь 1% этилацетата/гексан, для получения желаемого продукта (3,0 г, 34%).

3-[5-Бром-4-(4-метоксифенил)тиазол-ил-метокси]-2,6-дифторбензамид



К раствору 5-бром-2-бромметил-4-(4-метоксифенил)тиазола (0,50 г, 1,37 ммол) в 5 мл безводного DMF добавляли 2,6-дифтор-3-гидроксибензамид (0,23 г, 1,37 ммол) и карбонат калия (0,75 г, 5,43 ммол). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь затем выпаривали досуха при пониженном давлении, остаток очищали методом хроматографии на колонке с двуокисью кремния (60-120 М), применяя смесь этилацетат/гексан (30 : 70) в качестве элюента, получая желаемое соединение (0,30 г, 48%).

Примеры 277-287 (таблица Р).

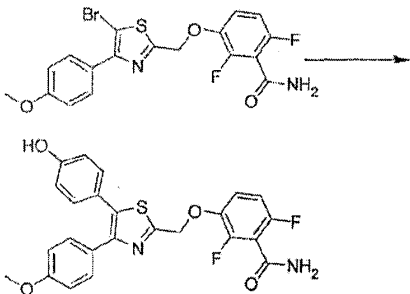
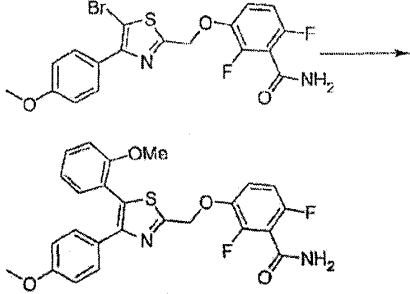
Соединения по примерам 277-287 получали следующим образом. К раствору 3-[5-бром-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил-метокси]-2,6-дифторбензамида (А) в 5 мл безводного DMF и воде (2,5 мл) добавляли реагент (В) и фосфат калия (С).

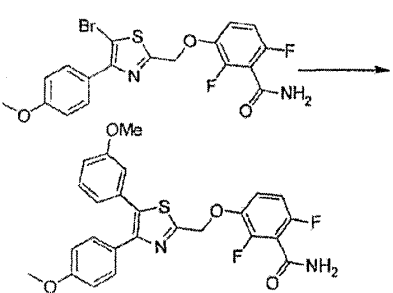
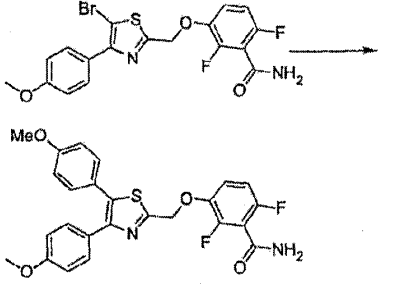
Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин, затем добавляли дихлор-бис-(трифенилфосфин) палладия (II) (реагент D). Смесь нагревали при 120°C в течение 12 ч в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду (25 мл) и экстрагировали полученное соединение этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, рассолом, сушили (Na₂SO₄) фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали на силикагеле (45% этилацетата-гексан) с получением желаемого соединения.

Таблица Р

Пример	277	278
Продукт	2,6-дифтор-3-[5-(2-гидрокси-фенил)-4-(4-метокси-фенил)-тиазол-2-ил-метокси]-бензамид	2,6-дифтор-3-[5-(3-гидрокси-фенил)-4-(4-метокси-фенил)-тиазол-2-ил-метокси]-бензамид
Схема реакции		
Реагент (В)	2-гидроксифенил бороновая кислота	3-гидроксифенил бороновая кислота
Количество А; В; С; D	0.20 г, 0.44 ммол; 0.12 г, 0.88 ммол; 0.11 г, 0.53 ммол; 0.046 г, 0.068 ммол	0.20 г, 0.44 ммол; 0.12 г, 0.88 ммол; 0.11 г, 0.53 ммол; 0.046 г, 0.068 ммол
Силикагель	60-120 М	60-120 М
Выход	0.005 г, 3%, белый	0.02 г, 10%, белый
¹ H NMR	δ 3.72 (s, 3H), 5.54 (s, 2H), 6.80 (m,	δ 3.75 (s, 3H), 5.54 (s, 2H), 6.77 (m,

(DMSO-d ₆ , 400 MHz)	3H), 6.85 (m, 1H), 7.08-7.23 (m, 3H), 7.39-7.46 (m, 3H), 7.88 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H) и 9.90 (br s, 1H)	3H), 6.91 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.89 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H) и 9.64 (br s, 1H)
MS-ES+	469.31	469.30
HPLC метод N, Rt (мин)	8, 16.04	8, 15.70

279	280
2,6-дифтор-3-[5-(4-гидрокси-фенил)-4-(4-метокси-фенил)-тиазол-2-илметокси]-бензамид	2,6-дифтор-3-[5-(2-метокси-фенил)-4-(4-метокси-фенил)-тиазол-2-илметокси]-бензамид
	
4-гидроксифенил бороновая кислота	2-метоксифенил бороновая кислота
0.20 г, 0.44 ммол ; 0.12 г, 0.88 ммол ; 0.11 г, 0.53 ммол ; 0.046 г, 0.068 ммол	0.10 г, 0.20 ммол ; 0.06 г, 0.41 ммол ; 0.05 г, 0.24 ммол ; 0.021 г, 0.03 ммол
60-120 М	60-120 М
0.02 г, 10%, белый	0.019 г, 18%, белый
δ 3.74 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 6.78 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 6.89 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.13 (m, 3H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.89 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H) и 9.79 (br s, 1H)	δ 3.70 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.54 (s, 2H), 6.85 (d, J= 8.80 Hz, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 3H), 7.36 (d, J= 8.80 Hz, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.87 (br s, 1H) и 8.16 (br s, 1H)
469.29	483.40
8, 15.60	9, 16.85


281	282
2,6-дифтор-3-[5-(3-метокси-фенил)-4-(4-метокси-фенил)-тиазол-2-илметокси]-бензамид	2,6-дифтор-3-[5-(4-метокси-фенил)-4-(4-метокси-фенил)-тиазол-2-илметокси]-бензамид
	
3-метоксифенил бороновой кислоты	4-метоксифенил бороновой кислоты
0.10 г, 0.20 ммол ; 0.06 г, 0.41 ммол ; 0.05 г, 0.24 ммол ; 0.021 г, 0.03 ммол	0.10 г, 0.20 ммол ; 0.06 г, 0.41 ммол ; 0.05 г, 0.24 ммол ; 0.021 г, 0.03 ммол
60-120 М	60-120 М
0.025 г, 24%, белый	0.018 г, 17%, желтый

δ 3.69 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 6.89-6.96 (m, 5H), 7.14 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.89 (br s, 1H) и 8.17 (br s, 1H)	δ 3.74 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 6.90 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 6.97 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.28 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.89 (br s, 1H) и 8.16 (br s, 1H)
483.42	483.23
9, 16.97	8, 17.03

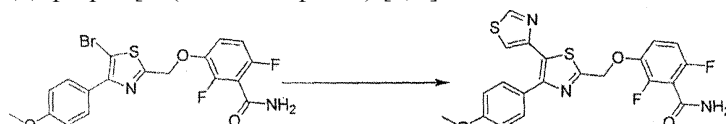
283	284
2,6-дифтор-3-[5-(2-амино-фенил)-4-(4-метокси-фенил)-тиазол-2-илметокси]-бензамид	2,6-дифтор-3-[5-(3-амино-фенил)-4-(4-метокси-фенил)тиазол-2-илметокси]-бензамид
2-аминофенил бороновой кислоты	3-аминофенил бороновой кислоты
0.10 г, 0.20 ммол ; 0.09 г, 0.54 ммол ; 0.10 г, 0.48 ммол ; 0.021 г, 0.03 ммол	0.10 г, 0.20 ммол ; 0.07 г, 0.54 ммол ; 0.102 г, 0.48 ммол ; 0.021 г, 0.03 ммол
60-120 М	60-120 М
0.042 г, 41%, светло-желтый	0.015 г, 14%, светло-желтый
δ 3.72 (s, 3H), 4.94 (br s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.57 (t, J= 7.20 Hz, 1H), 6.75 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.84 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.89 (br s, 1H) и 8.18 (br s, 1H)	δ 3.74 (s, 3H), 5.25 (br s, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.44 (m, 1H), 6.56 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.88 (br s, 1H) и 8.17 (br s, 1H)
468.02	468.03
9, 16.70	9, 16.04

285	286
2,6-дифтор-3-[5-(4-амино-фенил)-4-(4-метокси-фенил)-тиазол-2-илметокси]-бензамид	3-[5-циклопропил-4-(4-метокси-фенил)-тиазол-2-илметокси]-2,6-дифтор-бензамид
4-аминофенил бороновой кислоты	циклопропил бороновой кислоты
0.10 г, 0.20 ммол ; 0.07 г, 0.54 ммол ; 0.102 г, 0.48 ммол ; 0.021 г, 0.03 ммол	0.10 г, 0.20 ммол ; 0.37 г, 0.43 ммол ; 0.05 г, 0.26 ммол ; 0.021 г, 0.03 ммол
60-120 М	230-400 М
0.01 г, 9%, коричневый	0.01 г, 10%, белый

δ 3.74 (s, 3H), 5.42 (br s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.54 (m, 2H), 6.89 (d, J= 8.80 Hz, 2H), 6.99 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.89 (br s, 1H) и 8.17 (br s, 1H)	δ 0.66 (m, 2H), 1.11 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 5.44 (s, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.88 (br s, 1H) и 8.16 (br s, 1H)
468.31	417.11
8, 16.06	9, 17.12

287
2,6-дифтор-3-[4-(4-метокси-фенил)-5-фенил-тиазол-2-илметокси]-бензамид

фенил бороновой кислоты
0.10 г, 0.20 ммол ; 0.05 г, 0.43 ммол ; 0.05 г, 0.26 ммол ; 0.021 г, 0.03 ммол
230-400 М
0.02 г, 22%
δ 3.75 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.90 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 7.36-7.45 (m, 8H), 7.89 (br s, 1H) и 8.17 (br s, 1H)
453.23
9, 13.35

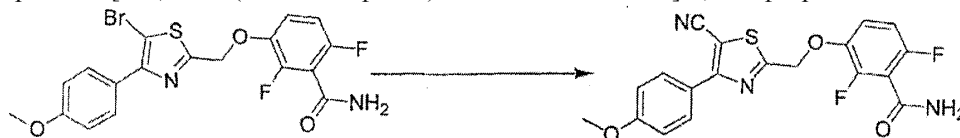
Пример 288. 2,6-Дифтор-3-[4'-(4-метоксифенил)-[4,5']-битазиолил-2'-ил-метокси]бензамид



К раствору 3-[5-бром-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил-метокси]-2,6-дифторбензамида (0,20 г, 0,043 ммол) в 5 мл безводного DMF добавляли 4-трибутил-станнилтаiazол (0,16 г, 0,43 ммол) и дегазировали смесь в течение 10 мин. Добавляли тетракис-(трифенилфосфин)палладия (O) (0,05 г, 0,043 ммол) и нагревали реакционную смесь при 120°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (25 мл) и экстрагировали полученное соединение этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха при пониженном давлении. Соединение очищали методом хроматографии на колонке с двуокисью кремния (230-400 М), применяя смесь этилацетат/гексан (40 : 60) в качестве элюента, получая желаемое соединение в виде белого твердого вещества (0,072 г, 36%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,80 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 4H), 7,90 (br s, 1H), 8,18 (br s, 1H) и 9,18 (s, 1H). MS ES + (460,32), HPLC (метод II), Rt = 16,37 мин.

Пример 289. 3-[5-Циан-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил-метокси]-2,6-дифторбензамид



К раствору 3-[5-бром-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил-метокси]-2,6-дифторбензамида (0,20 г, 0,43 ммол) в пиридине (4,0 мл) добавляли CuCN (0,19 г, 2,19 ммол). Реакционную смесь нагревали до 150°C микроволнами в течение 2 ч. После завершения реакции pH доводили до 3-4 при помощи 1N раствора HCl и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали на силикагеле (60-120 М, 45% этилацетата-гексан), получая желаемый продукт (0,02 г, 11%) в виде вещества коричневого цвета.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,79 (s, 3H), 5,67 (s, 2H), 7,16 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,88 (br s, 1H), 8,03 (d, J = 8,80 Hz, 2H) и 8,19 (br s, 1H). MS ES + (402,07), HPLC (метод I), Rt = 16,60 мин.

Схема 32: (a) Zn/уксусная кислота; (b) BBr₃/DCM

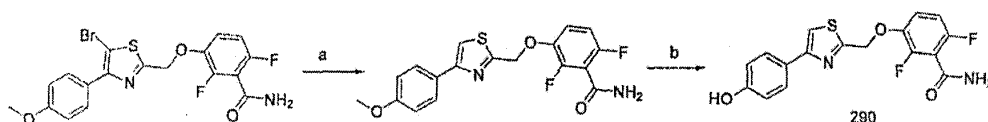
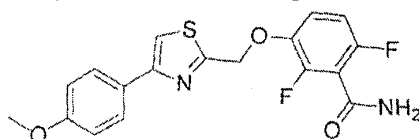


Схема 3

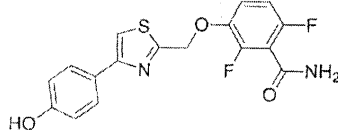
2,6-Дифтор-3-[4-(4-метоксифенил)тиазол-2-илметокси]бензамид



К раствору 3-[5-бром-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил-метокси]-2,6-дифторбензамида (2,0 г, 4,37 ммол) в 50 мл уксусной кислоты добавляли цинковую пыль (2,0 г). Реакционную смесь нагревали при

120°C в течение 1 ч. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду (100 мл), pH устанавливали равным 8-9 при помощи раствора NaOH и экстрагировали полученное соединение этилацетатом (3 × 150 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали, получая желаемый продукт белого цвета (0,8 г, 50%).

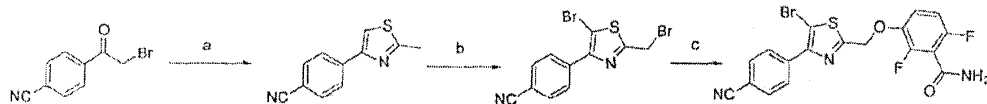
Пример 290. 2,6-Дифтор-3-[4-(4-гидроксифенил)тиазол-2-илметокси]бензамид



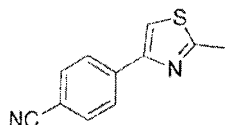
Раствор 2,6-дифтор-3-[4-(4-метоксифенил)тиазол-2-илметокси]бензамида (0,20 г, 0,53 ммол) в 15 мл DCM охлаждали до -78°C, затем добавляли BBr₃ (0,2 мл, 2,14 ммол). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли раствор NaHCO₃ (20 мл) при 0°C и экстрагировали полученное соединение этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали, остаток очищали методом хроматографии на колонке с двуокисью кремния (60-120 М), применяя смесь этилацетат/гексан (50 : 50) в качестве элюента, получали желаемое соединение в виде вещества светло-желтого цвета (0,06 г, 31%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5,55 (s, 2H), 6,83 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,88 (br s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,17 (br s, 1H) и 9,64 (br s, 1H). MS ES + (363,25), HPLC (метод I), Rt = 14,57 мин.

Схема 33: (a) тиоацетамид; (b) NBS; (c) 2,6-дифтор-3-гидроксибензамид, K₂CO₃, DMF.

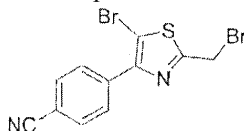


4-(2-Метилтиазол-4-ил)бензамид



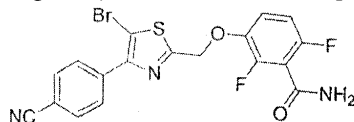
Соединение было получено путем применения общего метода, который был описан при получении 4-(4-метоксифенил)-2-метилтиазола (схема 31).

4-(5-Бром-2-бромметилтиазол-4-ил)бензонитрил



Соединение было получено путем применения общего метода, который был описан при получении 5-бром-2-бромметил-4-(4-метоксифенил)тиазола (схема 31).

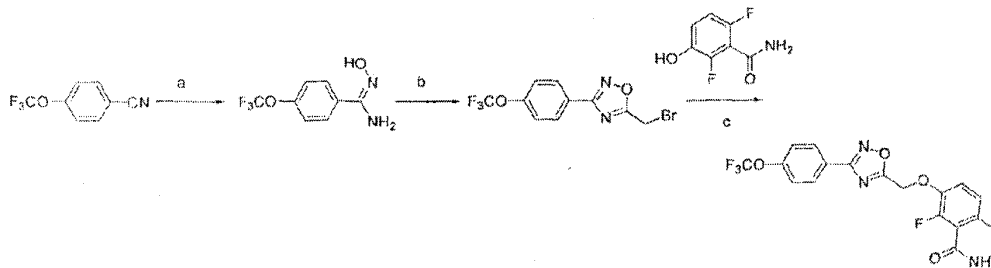
Пример 291. 3-[5-Бром-4-(4-цианофенил)тиазол-2-илметокси]-2,6-дифторбензамид



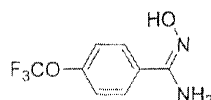
К раствору 4-(5-бром-2-бромметилтиазол-4-ил)бензонитрила (0,43 г, 1,20 ммол) в 5 мл безводного DMF добавляли 2,6-дифтор-3-гидроксибензамид (0,20 г, 1,20 ммол) и карбонат калия (0,58 г, 4,20 ммол). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при температуре 25°C в атмосфере азота. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (60-120 М), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (30:70) для того, чтобы получить целевое соединение в виде твердого вещества белого цвета (0,35 г, 66%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5,57 (s, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,89 (br s, 1H), 8,0 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 8,40 Hz, 2H) и 8,17 (br s, 1H). MS ES + (450,09), HPLC (метод I), Rt = 16,127 мин.

Схема 34: (a) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOH , EtOH ; (b) бромацетилбромид; (c) K_2CO_3 , DMF .

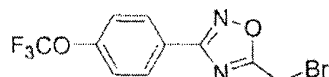


Трифторметоксифенил-N-гидроксibenзамид



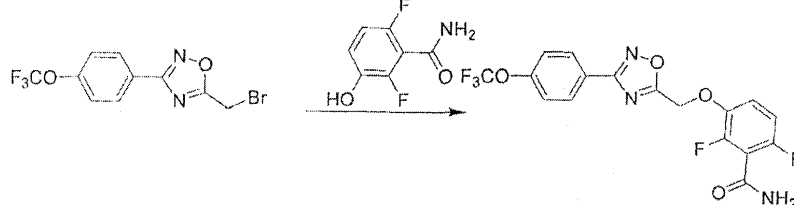
К раствору 4-трифторметоксibenзонитрила (1,0 г, 5,0 ммол) в EtOH (20 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (0,365 г, 5,0 ммол) и NaOH (0,212 г, 5,0 ммол). Получающуюся реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 15 ч. После завершения реакции (TLC мониторинг) смесь концентрировали, добавляли EtOH и фильтровали. Фильтрат выпаривали под вакуумом и в этом виде использовали на следующей стадии (выход сырого продукта 12,0 г, 66%).

5-Бромметил-3-(трифторметоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол



Бромацетил бромид (2,0 мл, 23,12 ммол) добавляли к трифторметокси-N-гидроксibenзамиду (0,40 г, 5,86 ммол) и K_2CO_3 (0,87 г, 6,0 ммол). Реакционную смесь нагревали в течение 15 мин при температуре 100°C . После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду (100 мл) и экстрагировали с этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фракции промывали водой, рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали над силикагелем (60-120 М, 3% EtOAc /гексан), для того, чтобы получить желаемый продукт в виде твердого вещества белого цвета (0,25 г, 43%).

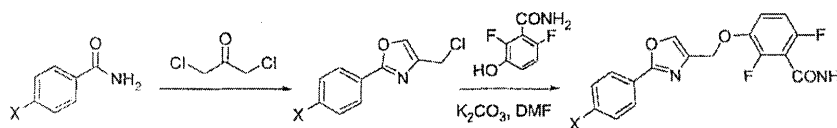
Пример 292. 3-[3-(4-трифторметоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-илметокси]-2-фторбензамид



К раствору 5-бромметил-3-(трифторметоксифенил)-[1,2,4]оксадиазола (0,24 г, 1,0 ммол) в 2,5 мл безводного DMF добавляли 2,6-дифтор-3-гидроксibenзамид (0,18 г, 1,0 ммол) и карбонат калия (0,516 г, 3,7 ммол). Реакционную смесь в течение 24 ч перемешивали в атмосфере азота при температуре 25°C . Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали путем применения хроматографической колонки на силикагеле (60-120 М), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (50:50) для того, чтобы получить целевое соединение в виде твердого вещества белого цвета (0,090 г, 20%).

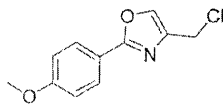
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 5,71 (s, 2H), 7,15 (e, $J = 7,60$ Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,91 (br s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H) и 8,18 (br s, 1H). MS ES + (416,28), HPLC (метод I), $R_t = 16,79$ мин.

Схема 35.



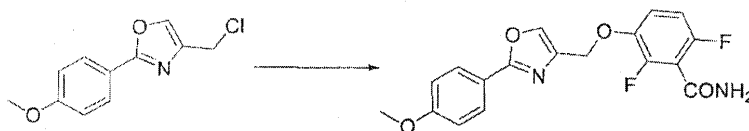
X=Cl, Пример 294
X=OMe, Пример 293
X=Me, Пример 295

4-Хлорметил-2-(4-метоксифенил)оксазол (Общий метод)



К раствору 1,3-дихлорацетона (0,504 г, 3,90 ммол) в толуоле (5 мл) добавляли 4-метоксибензамид (0,30 г, 1,90 ммол). Реакционную смесь нагревали при температуре 120°C в течение 1 ч. После завершения реакции (TLC мониторинг), реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали над силикагелем (230-400 М, 15% EtOAc/гексан) с целью получения желаемого продукта (0,37 г, 83%).

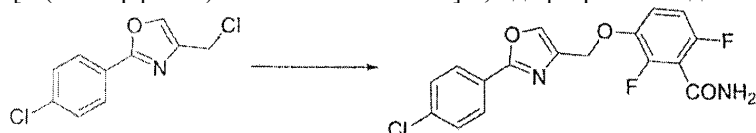
Пример 293. 2,6-Дифтор-3-[2-(4-метоксифенил)оксазол-4-илметокси]бензамид



К раствору 4-хлорметил-2-(4-метоксифенил)оксазола (0,100 г, 0,4 ммол) в 2 мл безводного DMF добавляли 2,6-дифтор-3-гидроксибензамид (0,077 г, 0,40 ммол) и карбонат калия (0,216 г, 1,50 ммол). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч в атмосфере азота при температуре 25°C. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (60-120 М), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (50 : 50) с целью получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,044 г, 27%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4,01 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,93 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 8,13 (br s, 1H) и 8,25 (s, 1H). MS ES + (361,16), HPLC (метод I), Rt = 15,47 мин.

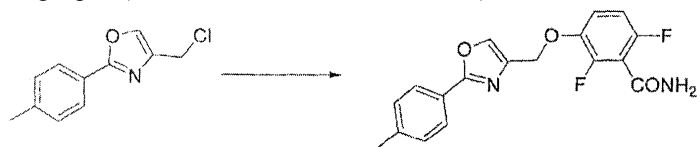
Пример 294. 3-[2-(4-Хлорфенил)оксазол-4-илметокси]-2,6-дифторбензамид



К раствору 4-хлорметил-2-(4-хлорфенил)оксазола (0,20 г, 0,87 ммол) в 2 мл безводного DMF добавляли 2,6-дифтор-3-гидроксибензамид (0,15 г, 0,78 ммол) и карбонат калия (0,363 г, 2,60 ммол). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 24 ч при температуре 25°C. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (60-120 М), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (50 : 50) с целью получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,10 г, 31%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5,14 (s, 2H), 7,12 (e, J = 9,20 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,85 (br s, 1H), 8,0 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 8,13 (br s, 1H) и 8,36 (s, 1H). MS ES + (365,13), HPLC (метод I), Rt = 16,36 мин.

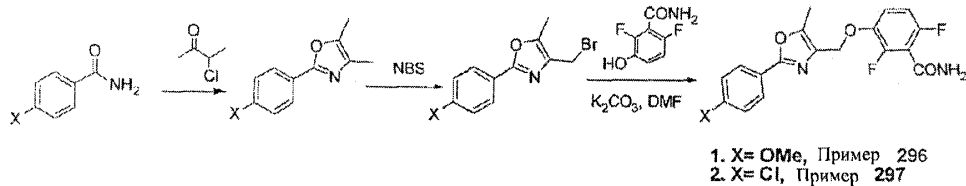
Пример 295. 2,6-Дифтор-3-(2-п-толилоксазол-4-илметокси)бензамид



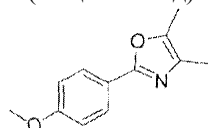
К раствору 4-хлорметил-2-п-толилоксазола (0,10 г, 0,50 ммол) в 2 мл безводного DMF добавляли 2,6-дифтор-3-гидроксибензамид (0,08 г, 0,50 ммол) и карбоната калия (0,233 г, 1,50 ммол). Реакционную смесь в атмосфере азота перемешивали в течение 24 ч при температуре 25°C. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (60-120 М), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (50 : 50) с целью получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,03 г, 18%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2,37 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,88 (m, 3H), 8,12 (br s, 1H) и 8,29 (s, 1H). MS ES + (345,24), HPLC (метод I), Rt = 16,07 мин.

Схема 36.

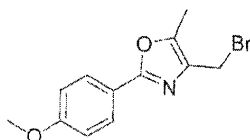


2-(4-Метоксифенил)-4,5-диметилзоксазол (общий метод)



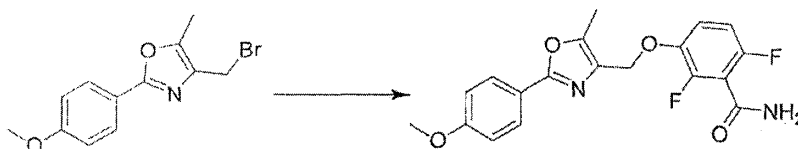
Смесь 3-хлор-2-бутанона (2,1 г, 10,0 ммол) и 4-метоксибензамида (0,30 г, 1,0 ммол) нагревали в атмосфере азота в течение 15 ч при температуре 115°C. После завершения реакции (TLC мониторинг). Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали над силикагелем (230-400 М, 20% EtOAc/гексан) с целью получения целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,17 г, 42%). Соответствующее хлорпроизводное было получено при помощи такого же общего метода.

4-Бромметил-2-(4-метоксифенил)-5-метилоксазол



К раствору 4-бромметил-2-(4-метоксифенил)-5-метилоксазола (0,17 г, 0,80 ммол) в ацетонитриле (4,0 мл) добавляли NBS (7,43 г, 41,74 ммол). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1 ч при температуре 25°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C и добавляли 2 мл воды. Получающийся осадок отфильтровывали и высушивали с целью получения желаемого продукта (0,11 г, 46%). Соответствующее хлорпроизводное также получали с применением этого же общего метода.

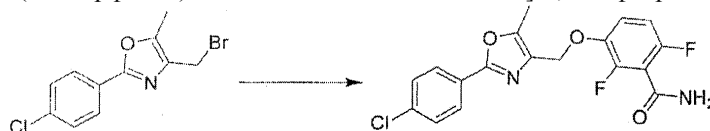
Пример 296. 2,6-Дифтор-3-[2-(4-метоксифенил)-5-метилоксазол-4-илметокси]бензамид



К раствору 4-бромметил-2-(4-метоксифенил)-5-метилоксазола (0,10 г, 0,35 ммол) в 2 мл безводного DMF добавляли 2,6-дифтор-3-гидроксибензамид (0,61 г, 0,35 ммол) и карбонат калия (0,171 г, 1,05 ммол). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 24 ч при температуре 25°C. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (60-120 М), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (50 : 50) с целью получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,117 г, 87%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2,42 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,86 (m, 3H) и 8,13 (br s, 1H). MS ES + (375.12), HPLC (метод I), Rt = 15,78 мин.

Пример 297. 3-[2-(4-Хлорфенил)-5-метилоксазол-4-илметокси]-2,6-дифторбензамид

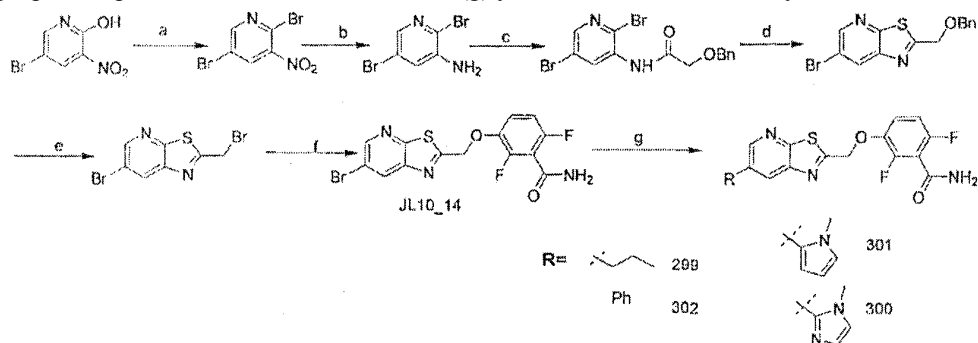


К раствору 4-бромметил-2-(4-хлорфенил)-5-метилоксазола (0,12 г, 0,42 ммол) в 2 мл безводного DMF добавляли 2,6-дифтор-3-гидроксибензамид (0,072 г, 0,42 ммол) и карбонат калия (0,203 г, 1,20 ммол). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 24 ч при температуре 25°C. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (60-120 М), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (50 : 50) с целью получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,01 г, 6%).

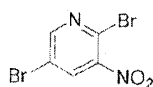
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2,49 (s, 3H), 5,09 (s, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,40

Hz, 2H), 7,85 (br s, 1H), 7,95 (d, J = 8,40 Hz, 2H) и 8,13 (br s, 1H). MS ES + (379,25), HPLC (метод I), Rt = 16,71 мин.

Схема 37: (a) PBr_3 ; (b) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; (c) 2-бензилоксиацетилхлорид; (d) реагент Лавессона; (e) BBr_3 (f) 2,6-дифтор-3-гидроксипиридин, K_2CO_3 , DMF; (g) условия Suzuki или Stannyl.

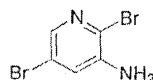


2,5-Дибром-3-нитропиридин



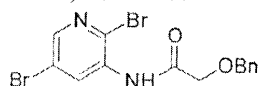
К раствору 5-бром-3-нитропиридин-2-ола (10,0 г, 45,66 ммол) в 70 мл толуола и в 7 мл DMF добавляли PBr_3 (6,60 мл, 68,49 ммол) и реакционную смесь в атмосфере азота нагревали в течение 20 мин при температуре 120°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду (100 мл) и экстрагировали с этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические фракции промывали водой и рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с целью получения желаемого продукта (10,30 г, 80,03%).

2,5-Дибромпиридин-3-иламин



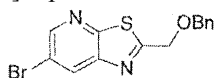
К раствору 2,5-дибром-3-нитропиридина (10,30 г, 35,47 ммол) в 100 мл этанола медленно добавляли SnCl_2 (24,0 г, 106,42 ммол). Реакционную смесь в течение 2 ч нагревали при температуре 80°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Добавляли воду (250 мл), отделяли твердое вещество белого цвета, затем повышали основность реакционной смеси раствором NaOH . К этому добавляли этилацетат (250 мл). Фильтровали и промывали остаток этилацетатом, разделяли слои, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали с целью получения желаемого продукта (6,20 г, 67,39%).

2-Бензилокси-N-(2,5-дибромпиридин-3-ил)ацетамид



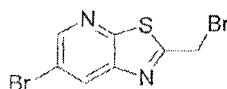
К раствору 2,5-дибромпиридин-3-иламина (8,6 г, 34,12 ммол) в 50 мл DCM добавляли триэтиламин (5,3 мл, 37,53 ммол). Реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C. К этому добавляли раствор 2-бензилоксиацетилхлорида (7,45 г, 40,95 ммол) в 35 мл DCM. Реакционную смесь в течение 12 ч перемешивали при температуре 25°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (60-120 М), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (10 : 90) с целью получения целевого соединения (3,2 г, 24,17%).

2-Бензилоксиметил-5-бромтиазол[5,4-b]пиридин



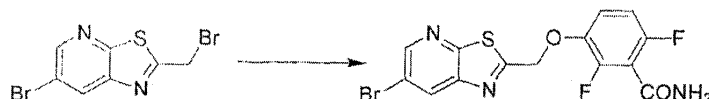
К раствору 2-бензилокси-N-(2,5-дибромпиридин-3-ил)ацетамида (2,5 г, 6,248 ммол) в 30 мл толуола добавляли реагент Лавессона (1,51 г, 3,74 ммол). Реакционную смесь в течение 2 ч нагревали при температуре 120°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (60-120 М), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (5 : 95) с целью получения целевого соединения (1,60 г, 76,5%).

5-Бром-2-бромметилтиазол[5,4-b]пиридин



Раствор 2-бензилоксиметил-5-бромтиазол[5,4-b]пиридина (1,60 г, 4,77 ммол) в 15 мл DCM охлажда-
дали до температуры -78°C с последующим добавлением BBr_3 (2,27 мл, 23,86 ммол). Реакционную смесь
в течение 2 ч перемешивали при температуре 25°C . После завершения реакции (TLC мониторинг) добав-
ляли раствор NaHCO_3 (20 мл) при температуре 0°C и экстрагировали с этилацетатом (3×50 мл). Объе-
диненные органические фракции промывали водой, рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и
концентрировали с целью получения желаемого продукта (2,0 г, выход сырого вещества).

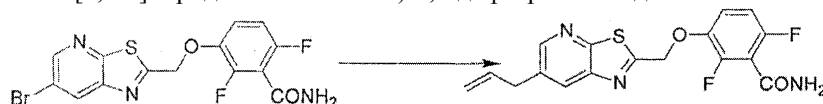
Пример 298. 3-(5-Бромтиазол[5,4-b]пиридин-2-илметокси)-2,6-дифторбензамид



К раствору 5-бром-2-бромметилтиазол[5,4-b]пиридина (2,0 г, 6,493 ммол) в 10 мл безводного DMF
добавляли 2,6-дифтор-3-гидроксibenзамид (1,01 г, 5,84 ммол) и карбонат калия (3,09 г, 22,72 ммол). Ре-
акционную смесь в течение 24 ч перемешивали при температуре 25°C в атмосфере азота. Реакционную
смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали путем применения хроматогра-
фической колонки на двуокиси кремния (60-120 М), используя в качестве элюента смесь этилаце-
тат/гексан (50 : 50) с целью получения целевого соединения (1,80 г, 69%).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 5,72 (s, 2H), 7,12 (t, $J = 7,60$ Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,90 (br s, 1H),
8,18 (br s, 1H) и 8,80 (m, 2H). MS ES + (402,08), HPLC (метод I), $R_t = 15,50$ мин.

3-(5-Аллилтиазол[5,4-b]пиридин-2-илметокси)-2,6-дифторбензамид



К раствору 3-(5-бромтиазол[5,4-b]пиридин-2-илметокси)-2,6-дифторбензамида (0,15 г, 0,37 ммол) в
5 мл безводного DMF добавляли аллилтрибутилолово (0,26 мл, 0,86 ммол) и в течение 10 мин дегазиро-
вали реакционную смесь. Затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин) палладия (O) (0,007 г, 0,0056
ммол) и реакционную смесь в течение 1 ч нагревали при температуре 120°C в атмосфере азота. Затем
реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (25 мл) и экстрагировали
соединение с этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и вы-
паривали досуха при пониженном давлении. Соединение очищали путем применения хроматографи-
ческой колонки на двуокиси кремния (100-200 М), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан
(60 : 40) с целью получения целевого соединения (0,10 г, 75%).

Пример 299. 2,6-Дифтор-3-(5-пропилтиазол[5,4-b]пиридин-2-илметокси)бензамид



К раствору 3-(5-аллилтиазол[5,4-b]пиридин-2-илметокси)-2,6-дифторбензамида (0,018 г, 0,049
ммол) в 5 мл безводного метанола добавляли Pd-C (10%, 5 мг) и реакционную смесь в течение 12 ч пере-
мешивали при температуре 25°C в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через слой це-
лита и фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении с целью получения целевого соединения
в виде твердого вещества белого цвета (0,0078 г, 43%).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 0,91 (m, 3H), 1,65 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 7,12 (m, 1H),
7,39 (m, 1H), 7,90 (br s, 1H), 8,18 (br s, 1H), 8,27 (br s, 1H) и 8,52 (br s, 1H). MS ES + (364,11), HPLC (метод
I), $R_t = 15,85$ мин.

Пример 300. 2,6-дифтор-3-[5-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)тиазол[5,4-b]пиридин-2-илметокси]бен-
замид

К раствору 3-(5-бромтиазол[5,4-b]пиридин-2-илметокси)-2,6-дифторбензамида (0,10 г, 0,24 ммол) в
5 мл безводного DMF добавляли 1-метил-2-трибутилстаннанил-1H-имидазол (0,120 г, 0,32 ммол) и реак-
ционную смесь дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин) палладия
(O) (0,004 г, 0,0037 ммол) и реакционную смесь в течение 12 ч нагревали при температуре 120°C в атмо-
сфере азота. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (25 мл) и

экстрагировали соединение с этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха при пониженном давлении. Соединение очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (230-400 М), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (40 : 60) с целью получения целевого соединения в виде твердого вещества кирпичного цвета (0,020 г, 20 %).

^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 3,14 (s, 3H), 5,67 (s, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,53 (s, 1H) и 8,75 (br s, 1H). MS ES + (402,22), HPLC (метод I), R_t = 12,05 мин.

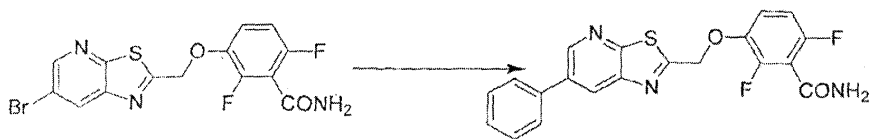
Пример 301. 2,6-Дифтор-3-[5-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)тиазол[5,4-b]пиридин-2-илметокси]бензамид



К раствору 3-(5-бромтиазол[5,4-b]пиридин-2-илметокси)-2,6-дифторбензамида (0,10 г, 0,24 ммоль) в 5 мл безводного DMF добавляли 1-метил-2-трибутилстаннанил-1H-пиррол (0,120 г, 0,32 ммоль) и реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладия (O) (0,004 г, 0,0037 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение 12 ч при температуре 120°C в атмосфере азота. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (25 мл) и экстрагировали соединение с этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха при пониженном давлении. Соединение очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (230-400 М), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (40 : 60) с целью получения целевого соединения в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 3,73 (s, 3H), 5,72 (s, 2H), 6,13 (br s, 1H), 6,40 (br s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,90 (br s, 1H), 8,18 (br s, 1H), 8,48 (s, 1H) и 8,75 (s, 1H). MS ES + (401,26), HPLC (метод I), R_t = 15,61 мин.

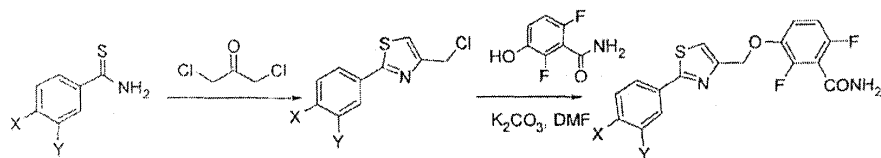
Пример 302. 2,6-Дифтор-3-(5-фенилтиазол[5,4-b]пиридин-2-илметокси)бензамид



К раствору 3-(5-бромтиазол[5,4-b]пиридин-2-илметокси)-2,6-дифторбензамида (0,20 г, 0,49 ммоль) в 4 мл DMF и воды (2,0 мл) добавляли фенилбороновую кислоту (0,12 г, 0,99 ммоль) и фосфат калия (0,13 г, 0,59 ммоль). Реакционную смесь в течение 10 мин дегазировали и затем добавляли дихлорбис(трифенилфосфин) палладия (II) (0,070 г, 0,099 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при температуре 120°C в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC-мониторинг) добавляли воду (25 мл) и экстрагировали с этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали над силикагелем (100-200 М, 60% EtOAc-гексан) с целью получения желаемого продукта (0,080 г, 41%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

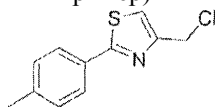
^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 5,74 (s, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,41-7,56 (m, 4H), 7,85 (m, 3H), 8,19 (m, 1H), 8,71 (br s, 1H) и 8,98 (br s, 1H). MS ES + (398,09), HPLC (метод I), R_t = 16,07 мин.

Схема 38.



X=Me, Y=H; Пример 303
X=OH, Y=H; Пример 304
X=F, Y=H; Пример 305
X=OCF₃, Y=H; Пример 307
X=Cl, Y=H; Пример 306
X=H, Y=OH; Пример 308

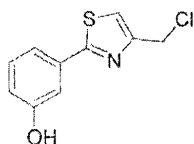
4-Хлорметил-2-п-толилтиазол (Типичный пример)



К раствору 1,3-дихлорацетона (0,84 г, 6,62 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли 4-метилтиобензамид

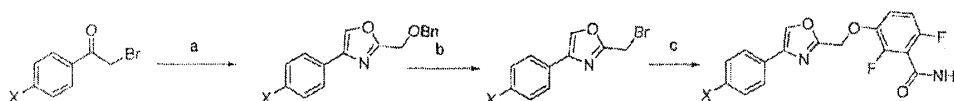
(0,50, 3,31 ммол) и реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при температуре 120°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали над силикагелем (230-400 М, 15% EtOAc/гексан) с целью получения желаемого продукта (0,49 г, 67%). Другие производные получали путем применения того же типичного метода.

3-(4-Хлорметилтиазол-2-ил)фенол



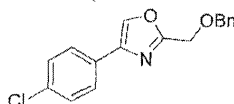
К раствору 1,3-дихлорацетона (0,42 г, 3,26 ммол) в толуоле (5 мл) добавляли 3-гидрокситиобензамид (0,25, 1,63 ммол) и реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при температуре 120°C. После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь выпаривали досуха, добавляли воду и экстрагировали с EtOAc (три раза). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали над силикагелем (230-400 М, 10% EtOAc/гексан) с целью получения желаемого продукта (0,14 г, 38%).

Схема 39: (а) 2-бензилоксиацетамид; (b) BBr₃, DCM; (c) 2,6-дифтор-3-гидрокситиобензамид, K₂CO₃, DMF.



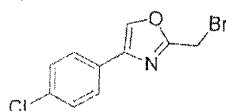
X=H, Пример 310
X=Cl, Пример 309

2-Бензилоксиметил-4-(4-хлорфенил)оксазол (Типичная методика)



К раствору 2-бензилоксиацетамида (1,40 г, 8,56 ммол) в 4 мл DMF добавляли 2-бром-1-(4-хлорфенил) этанон (2,0 г, 8,56 ммол) и реакционную смесь нагревали в течение 6 ч при температуре 130°C в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду (25 мл) и экстрагировали с этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали над силикагелем (230-400 М, 10% EtOAc-гексан) с целью получения желаемого продукта (1,1 г, 44%).

2-Бромметил-4-(4-хлорфенил)оксазол (Типичная методика)



Раствор 2-бензилоксиметил-4-(4-хлорфенил)оксазола (1,10 г, 3,6 ммол) в 10 мл DCM охлаждали до температуры -78°C, затем добавляли BBr₃ (1,76 мл, 18,0 ммол). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре 25°C. После завершения реакции (TLC мониторинг), добавляли раствор NaHCO₃ (20 мл) при температуре 0°C и экстрагировали с этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с целью получения желаемого продукта (0,5 г, 49%, сырое вещество).

Примеры 303-310 (таблица Q).

Соединения, указанные в примерах 303-310, были синтезированы в соответствии со следующей типичной методикой: к раствору реагента (А) в 2 мл безводного DMF добавляли 2,6-дифтор-3-гидрокситиобензамид (В) и карбонат калия (С). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при температуре 25°C в атмосфере азота. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (60-120 М), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (50 : 50) с целью получения соединения.

Таблица Q

Пример	303	304
Продукт	2,6-дифтор-3-(2-п-толил-тиазол-4-ил-метокси)бензамид	2,6-дифтор-3-[2-(4-гидроксифенил)-тиазол-4-ил-метокси]бензамид

Схема реакции		
Реагент (А)	4-хлорметил-2-п-толил-тиазол	4-(4-хлорметил-тиазол-2-ил)-фенол
Количество А; В; С	0.100 г, 0.4 ммоль; 0.069 г, 0.40 ммоль; 0.18 г, 1.30 ммоль	0.25 г, 1.10 ммоль; 0.17 г, 0.99 ммоль; 0.535 г, 3.87 ммоль
Выход	0.022 г, 13%, белый продукт	0.012 г, 3%, белый продукт
¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz)	δ 2.36 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 7.09 (t, J=8.40 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.84 (m, 3H) и 8.13 (br s, 1H)	δ 5.25 (s, 2H), 6.85 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.85 (br s, 1H), 8.13 (br s, 1H) и 10.03 (br s, 1H)
MS-ES+	361.14	363.14
HPLC метод N, Rt (мин)	8, 16.63	8, 14.53

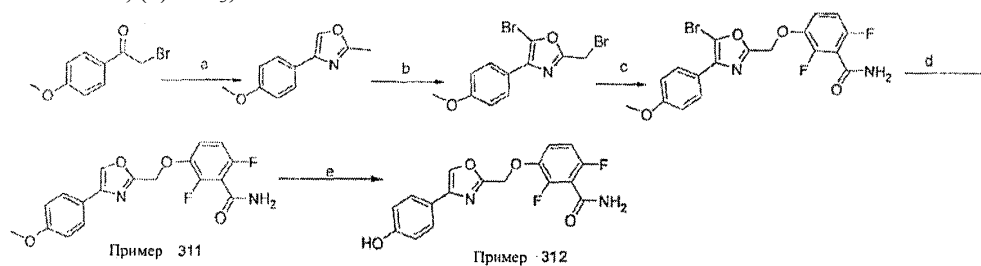
305	306
2,6-дифтор-3-[2-(4-фтор-фенил)-тиазол-4-ил-метокси]-бензамид	3-[2-(4-хлор-фенил)-тиазол-4-илметокси]-2,6-дифтор-бензамид
4-хлорметил-2-(4-фтор-фенил)-тиазол	4-хлорметил-2-(4-хлор-фенил)тиазол
0.15 г, 0.65 ммоль; 0.10 г, 0.59 ммоль; 0.27 г, 1.97 ммоль	0.06 г, 0.27 ммоль; 0.04 г, 0.27 ммоль; 0.12 г, 0.93 ммоль
0.06 г, 25%, белый продукт	0.035 г, 34%, белый продукт
δ 5.29 (s, 2H), 7.11 (t, J=8.80 Hz, 1H), 7.33-7.43 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 8.0 (m, 2H) и 8.13 (br s, 1H)	δ 5.30 (s, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.59 (d, J=8.80 Hz, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.80 Hz, 2H) и 8.14 (br s, 1H)
365.03	381.16
8, 16.18	8, 16.88

307	308
2,6-дифтор-3-[2-(4-трифторметокси-фенил)-тиазол-4-илметокси]-бензамид	2,6-дифтор-3-[2-(3-гидрокси-фенил)-тиазол-4-илметокси]-бензамид

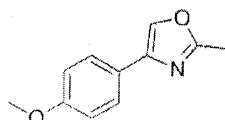
4-хлорметил-2-(4-трифторметокси-фенил)-тиазол	3-(4-хлорметил-тиазол-2-ил)-фенол
0.04 г, 0.11 ммол ; 0.02 г, 0.11 ммол ; 0.056 г, 0.36 ммол	0.12 г, 0.53 ммол ; 0.08 г, 0.49 ммол ; 0.26 г, 1.93 ммол
0.008 г, 16%, ммол	0.014 г, 7%, ммол
δ 5.31 (s, 2H), 7.12 (t, J= 8.80 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.52 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.87 (br s, 2H), 8.09 (d, J= 8.40 Hz, 2H) и 8.15 (br s, 1H)	δ 5.29 (s, 2H), 6.89 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.26-7.41 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 8.13 (br s, 1H) и 9.79 (s, 1H)
431.21	363.12
8, 17.13	8, 14.66

309	310
3-[4-(4-хлор-фенил)оксазол-2-илметокси]-2,6-дифтор-бензамид	2,6-дифтор-3-(4-фенил-оксазол-2-илметокси)-бензамид
2-бромметил-4-(4-хлор-фенил)-оксазол	2-бромметил-4-фенил-оксазол
0.07 г, 0.24 ммол ; 0.037 г, 0.24 ммол ; 0.11 г, 0.84 ммол	0.2 г, 0.84 ммол ; 0.14 г, 0.84 ммол ; 0.405 г, 2.94 ммол
0.02 г, 22%, белый продукт	0.04 г, 14%, белый продукт
δ 5.38 (s, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.52 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.80 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.88 (br s, 1H), 8.16 (br s, 1H) и 8.73 (s, 1H)	δ 5.39 (s, 2H), 7.13 (t, J= 8.80 Hz, 1H), 7.32-7.46 (m, 4H), 7.78 (d, J= 7.20 Hz, 2H), 7.88 (br s, 1H), 8.16 (br s, 1H) и 8.70 (s, 1H)
365.03	331.15
9, 16.25	8, 15.46

Схема 40: (а) Ацетамид; (b) NBS, AIBN, CCl₄; (с) 2,6-дифтор-3-гидроксибензамид, K₂CO₃, DMF; (d) Zn/уксусная кислота; (е) BBr₃, DCM

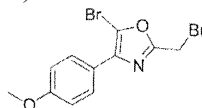


4-(4-Метоксифенил)-2-метилоксазол



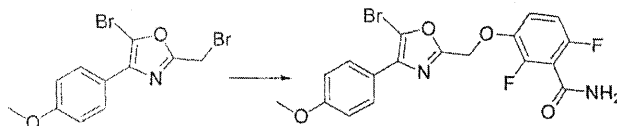
Получены по методу, описанному на схеме 31.

5-Бром-2-бромметил-4-(4-метоксифенил)оксазол



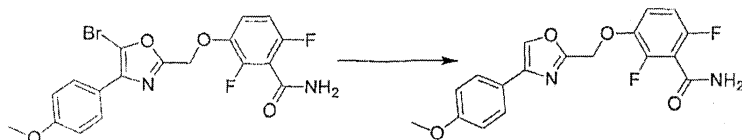
Получен по методу, описанному на схеме 31.

3-[5-Бром-4-(4-метоксифенил)оксазол-2-илметокси]-2,6-дифторбензамид



Получен по методу, описанному на схеме 31.

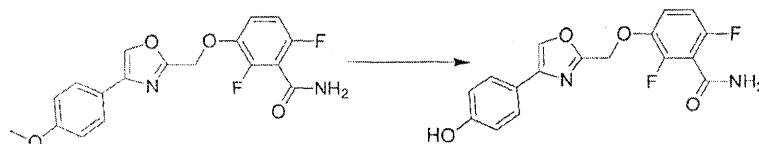
Пример 311. 2,6-Дифтор-3-[4-(4-метоксифенил)оксазол-2-илметокси]бензамид



К раствору 3-[5-бром-4-(4-метоксифенил)оксазол-2-илметокси]-2,6-дифторбензамида (0,06 г, 0,13 ммол) в 5 мл уксусной кислоты добавляли 50 мг цинковой пыли. Реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при температуре 120°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду (25 мл), раствором NaOH устанавливали pH в размере 8-9 и экстрагировали с этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с целью получения желаемого продукта (0,02 г, 40%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,77 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,99 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,87 (br s, 1H), 8,15 (br s, 1H) и 8,56 (s, 1H). MS ES + (361,24), HPLC (метод I), Rt = 15,41 мин.

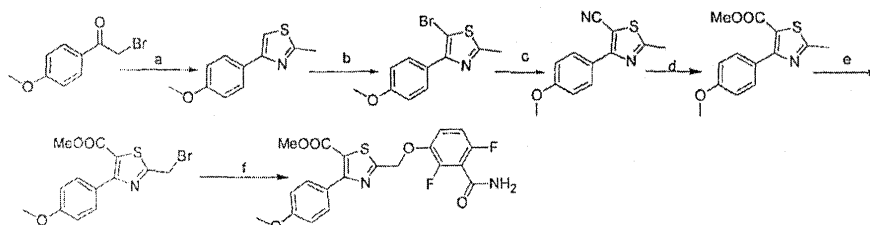
Пример 312. 2,6-Дифтор-3-[4-(4-гидроксифенил)оксазол-2-илметокси]бензамид



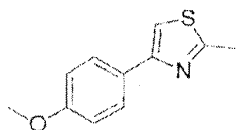
Раствор 2,6-дифтор-3-[4-(4-метоксифенил)оксазол-2-илметокси]бензамида (0,20 г, 0,55 ммол) в 10 мл DCM охлаждали до температуры -78°C, затем добавляли BBr₃ (0,10 мл, 2,20 ммол). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре 25°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли раствор NaHCO₃ (20 мл) при температуре 0°C и экстрагировали с этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (60-120 М), используя в качестве элюента смесь этилацетат / гексан с целью получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,012 г, 6%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5,35 (s, 2H), 6,82 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,87 (br s, 1H), 8,15 (br s, 1H), 8,47 (s, 1H) и 9,63 (s, 1H). MS ES + (347,22), HPLC (метод I), Rt = 14,00 мин.

Схема 41: (a) Тиаоацетамид; (b) NBS, AIBN, CCl₄; (c) CuCN, пиридин; (d) MeOH, сухой HCl; (e) NBS, AIBN, CCl₄; (f) 2,6-дифтор-3-гидроксibenзамид, K₂CO₃, DMF.



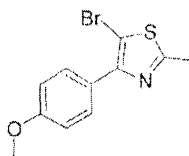
4-(4-Метоксифенил)-2-метилтиазол



Смесь тиаоацетамида (16,0 г, 213 ммол) и 2-бром-1-(4-метоксифенил)этанона (4,0 г, 17,5 ммол) нагревали в течение 24 ч при температуре 140°C в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду (25 мл) и экстрагировали с этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали над силикагелем (230-400 М, 1% EtOAc-гексан) с целью получения желаемого продукта

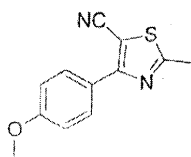
(2,5 г, 69%).

5-Бром-4-(4-метоксифенил)-2-метилтиазол



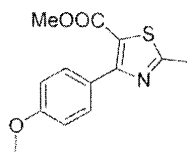
К раствору 5-бром-2-бромметил-4-(4-метоксифенил)тиазола (5,0 г, 24,3 ммол) в 20 мл CCl_4 добавляли NBS (4,32 г, 24,3 ммол) и AIBN (0,4 г, 2,43 ммол). Реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при температуре 100°C в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (230- 400 М), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан с целью получения желаемого продукта (4,0 г, 58%).

4-(4-Метоксифенил)-2-метилтиазол-5-карбонитрил



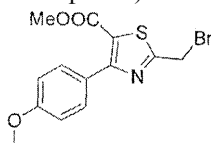
К раствору 5-бром-4-(4-метоксифенил)-2-метилтиазола (2,0 г, 7,0 ммол) в 15 мл пиридина добавляли CuCN (3,10 г, 35,2 ммол) и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи в течение 2 ч до температуры 150°C . После завершения реакции 1 N раствором HCl pH довели до 3-4 и экстрагировали с этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали над силикагелем (60-120 М, 12% EtOAc-гексан) с целью получения желаемого продукта (1,5 г, 92%) в виде твердого вещества белого цвета.

Метилвый эфир 4-(4-метоксифенил)-2-метилтиазол-5-карбоновой кислоты



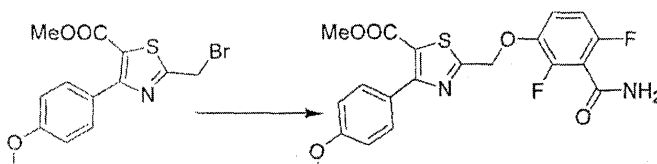
В раствор 4-(4-метоксифенил)-2-метилтиазол-5-карбонитрила (0,50 г, 2,1 ммол) в 15 мл метанола пропускали газообразный сухой HCl при температуре 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при температуре 25°C . После завершения реакции (TLC-мониторинг) реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Добавляли воду (50 мл), раствором NaHCO_3 довели pH до 7-8 и экстрагировали с этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с целью получения желаемого продукта (0,25 г, 44%) в виде твердого вещества белого цвета.

Метилвый эфир 2-бромметил-4-(4-метоксифенил)тиазол-5-карбоновой кислоты



К раствору метилового эфира 4-(4-метоксифенил)-2-метилтиазол-5-карбоновой кислоты (0,25 г, 0,94 ммол) в 20 мл CCl_4 добавляли NBS (0,16 г, 0,94 ммол) и AIBN (0,015 г, 0,094 ммол). Реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при температуре 100°C в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (230-400 М), используя в качестве элюента смесь 10% этилацетат/гексан с целью получения желаемого продукта.

Пример 313. Метилвый эфир 2-(3-карбамоил-2,4-дифторфеноксиметил)-4-(4-метоксифенил)тиазол-5-карбоновой кислоты

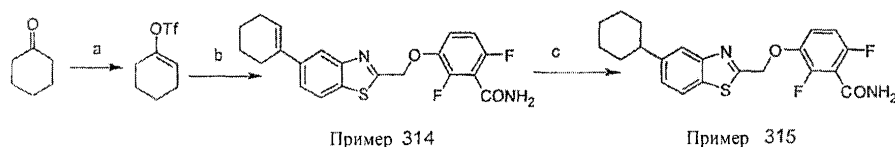


К раствору метилового эфира 2-бромметил-4-(4-метоксифенил)тиазол-5-карбоновой кислоты (0,05 г, 0,14 ммол) в 2 мл безводного DMF добавляли 2,6-дифтор-3-гидроксibenзамид (0,025 г, 0,14 ммол) и

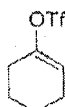
карбонат калия (0,07 г, 0,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при температуре 25°C в атмосфере азота. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (60-120 М), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (50:50) с целью получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,025 г, 40%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 3,76 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,60 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,90 (br s, 1H) и 8,18 (br s, 1H). MS ES + (435,06), HPLC (метод I), R_t = 15,86 мин.

Схема 42: (а) Ангидрид трифторметансульфокислоты, пиридин, DCM; (b) 2,6-дифтор-3-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-инден-2-илметокси]бензамид, Pd-катализатор, фосфат калия; (с) H_2 , Pd-C.

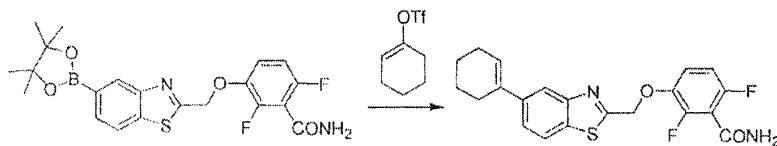


Циклогекс-1-ениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты



К раствору циклогексанона (5,0 г, 51 ммоль) в 80 мл DCM добавляли пиридин (4,48 мл, 56,0 ммоль) и получающуюся реакционную смесь охлаждали до температуры -78°C. К реакционной смеси добавляли в течение около 1 ч раствор ангидрида трифторметансульфокислоты (7,40 мл, 56,0 ммоль) в 30 мл DCM. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при температуре 25°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок с н-пентаном и сливали органический слой, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с целью получения желаемого продукта (5,0 г, 42%).

Пример 314. 3-(5-циклогекс-1-енил-1H-инден-2-илметокси)-2,6-дифторбензамид



К раствору 2,6-дифтор-3-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-диоксаборолан-2-ил)-1H-инден-2-илметокси]бензамида (0,10 г, 0,20 ммоль) в 3 мл безводного DMF и воды (1,5 мл) добавляли циклогекс-1-ениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты (0,15 г, 0,60 ммоль) и фосфат калия (0,057 г, 0,20 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин, затем добавляли дихлорбис(трифенилфосфин) палладия (II) (0,02 г, 0,03 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при температуре 80°C в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду (25 мл) и экстрагировали с этилацетатом (3 \times 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали над силикагелем (230-400 М, 45% EtOAc-гексан) с целью получения желаемого продукта (0,017 г, 19%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 1,63 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 5,67 (s, 2H), 6,29 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,90 (br s, 1H), 8,03 (d, J = 8,40 Hz, 1H) и 8,18 (br s, 1H). MS ES + (401,16), HPLC (метод II), R_t = 14,13 мин.

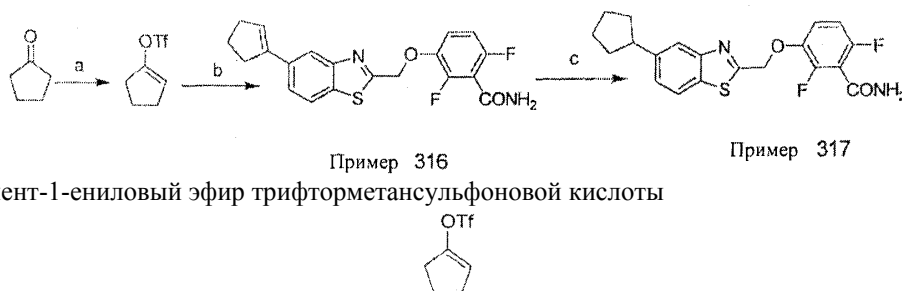
Пример 315. 3-(5-Циклогексил-1H-инден-2-илметокси)-2,6-дифторбензамид



К раствору 3-(5-циклогекс-1-енил-1H-инден-2-илметокси)-2,6-дифторбензамида (0,01 г, 0,25 ммоль) в 5 мл безводного метанола добавляли Pd-C (10%, 100 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при температуре 25°C в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и выпаривали досуха при пониженном давлении с целью получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,01 г, 10%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 1,40 (m, 6H), 1,72 (m, 4H), 2,63 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,83 (br s, 1H), 7,89 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,40 Hz, 1H) и 8,18 (br s, 1H). MS ES + (403,33), HPLC (метод II), R_t = 16,76 мин.

Схема 43: (a) Ангидрид трифторметансульфоновой кислоты, пиридин, DCM; (b) 2,6-дифтор-3-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-диоксаборолан-2-ил)-1H-инден-2-илметокси]бензамид, Pd - катализатор, фосфат калия; (c) H₂, Pd-C.

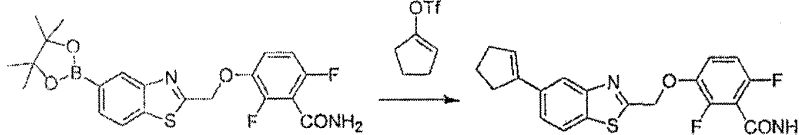


Циклопент-1-ениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты



К раствору цикlopentanона (5,0 г, 59 ммол) в 80 мл DCM добавляли пиридин (5,2 мл, 65,0 ммол) и получающуюся реакционную смесь охлаждали до температуры -78°C. К реакционной смеси в течение около 1 ч добавляли раствор ангидрида трифторметансульфоновой кислоты (9,2 мл, 65,0 ммол) в 30 мл DCM. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при температуре 25°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок с n-пентаном и сливали органический слой, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с целью получения желаемого продукта (2,4 г, 22%).

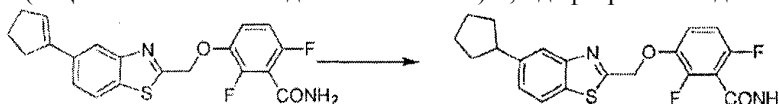
Пример 316. 3-(5-Циклопент-2-енил-1H-инден-2-илметокси)-2,6-дифторбензамид



К раствору 2,6-дифтор-3-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-диоксаборолан-2-ил)-1H-инден-2-илметокси] бензамида (0,25 г, 0,56 ммол) в 7 мл безводного DMF и воде (3,5 мл) добавляли циклопент-1 ениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты (0,37 г, 1,70 ммол) и фосфат калия (0,14 г, 0,60 ммол). Реакционную смесь в течение 10 мин дегазировали и затем добавляли дихлорбис(трифенилфосфин)палладия (II) (0,05 г, 0,08 ммол). Реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при температуре 80°C в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду (25 мл) и экстрагировали с этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали на силикагеле (230-400 М, 45% EtOAc-гексан) с целью получения желаемого продукта (0,14 г, 65%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,22 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,01 (t, J = 9,20 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,40 Hz, 1H) и 8,18 (br s, 1H). MS ES + (387,15), HPLC (метод II), Rt = 13,74 мин.

Пример 317. 3-(5-Циклопентил-1H-инден-2-илметокси)-2,6-дифторбензамид

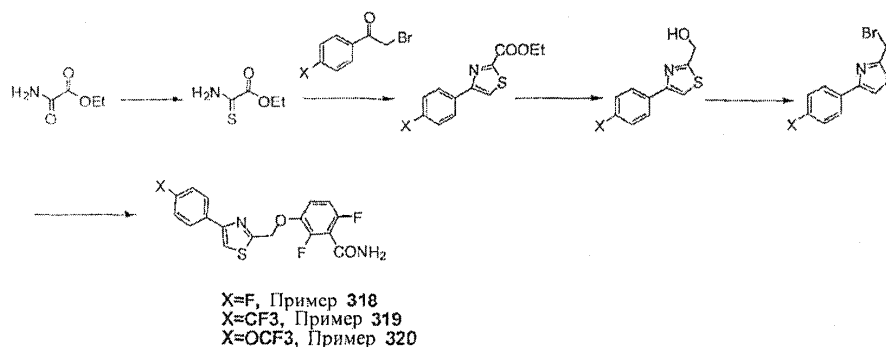


К раствору 3-(5-циклопент-1-енил-1H-инден-2-илметокси)-2,6-дифторбензамида (0,05 г, 0,10 ммол) в 5 мл безводного метанола добавляли Pd-C (10%, 100 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при температуре 25°C в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и выпаривали досуха при пониженном давлении с целью получения целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,005 г, 10%).

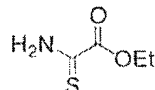
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,22 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 8,0 (m, 1H) и 8,18 (br s, 1H). MS ES + (389,12), HPLC (метод II), Rt = 18,19 мин.

Примеры 318-333

Схема 44. (Примеры 318-320): (a) реагент Лавессона; (b) замещенные бромацетофеноны; (c) LAH, THF; (d) PBr₃, толуол; (e) 2,6-дифтор-3-гидроксибензамид, K₂CO₃, DMF.

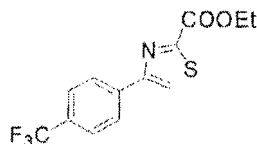


Этилтиооксамат



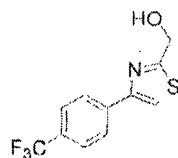
К раствору этилоксамата (10,0 г, 85,30 ммол) в 120 мл толуола добавляли реагент Лавесона (24,15 г, 59,7 ммол) и реакционную смесь нагревали в течение 12 ч при температуре 120°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (230-400 М), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (5 : 95) с целью получения целевого соединения (1,8 г, 16%).

Этиловый эфир 4-(4-трифторметилфенил)тиазол-2-карбоновой кислоты (Типичный пример)



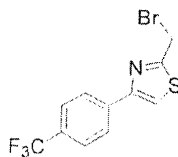
К раствору 2-бром-1-(4-трифторметилфенил)этанона (0,50 г, 0,80 ммол) в 7 мл этанола добавляли этилтиооксамат (0,15 г, 1,14 ммол). Реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при температуре 80°C в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли воду (25 мл) и экстрагировали с этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали на силикагеле (230-400 М, 2% EtOAc/гексан) с целью получения желаемого продукта (0,21 г, 76%). Другие производные были также получены путем применения этого же общего метода.

[4-(4-Трифторметилфенил)тиазол-2-ил]метанол



К ледяной суспензии ЛАН (0,056 г, 1,40 ммол) в 8 мл безводного THF по каплям добавляли раствор этилового эфира 4-(4-трифторметилфенил)тиазол-2-карбоновой кислоты (0,21 г, 0,71 ммол) в 5 мл THF. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре 25°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C и резко охлаждали водой (2,5 мл) с последующим добавлением 15% раствора NaOH (2 мл) и в конце водой (4 мл). Получающийся раствор фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (50 мл) и экстрагировали с этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с целью получения желаемого продукта (0,13 г, 70%). Другие производные также получали путем применения этого же общего метода.

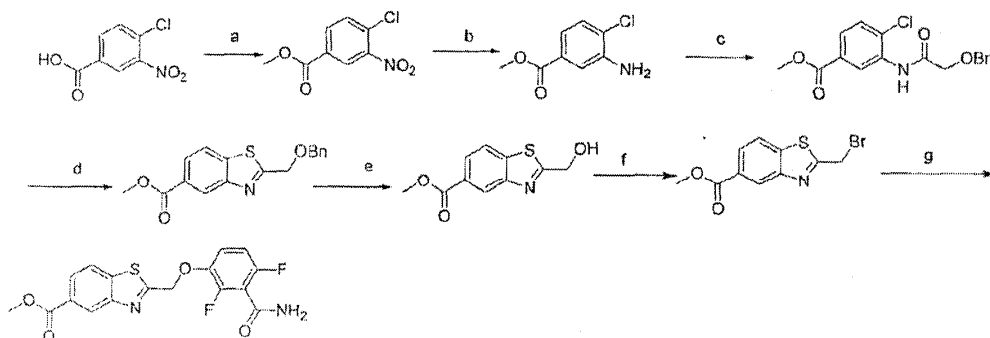
2-Бромметил-4-(4-трифторметилфенил)тиазол



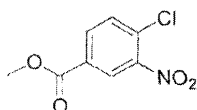
К раствору [4-(4-трифторметилфенил)тиазол-2-ил]метанола (0,13 г, 0,50 ммол) в 2 мл толуола добавляли PBr_3 (0,072 мл, 0,752 ммол) и реакционную смесь нагревали в течение 20 мин при температуре 120°C в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду (25 мл) и экстра-

гировали с этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали на силикагеле (230-400 М, 1% EtOAc-гексан) с целью получения желаемого продукта (0,04 г, 25%). Другие производные получали путем применения этого же общего метода.

Схема 45 (пример 321): (a) MeOH , H_2SO_4 ; (b) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOH ; (c) 2-бензилоксиацетилхлорид; (d) реагент Лавессона; (e) VBr_3 , DCM; (f) PBr_3 , толуол-DMF; (g) 2,6-дифтор-3-гидроксибензамид, K_2CO_3 , DMF.

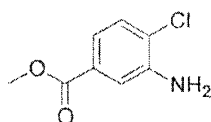


Метилловый эфир 4-хлор-3-нитробензойной кислоты



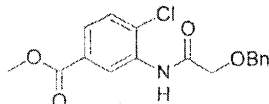
К раствору 4-хлор-3-нитробензойной кислоты (5,0 г, 24,81 ммол) в 50 мл метанола добавляли H_2SO_4 (2 мл, 37,02 ммол) и реакцию в течение 5 ч нагревали при температуре 70°C . После завершения реакции (TLC мониторинг) реакцию смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Добавляли воду (50 мл) и экстрагировали с этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с целью получения желаемого продукта (5,04 г, 94%).

Метилловый эфир 3-амино-4-хлорбензойной кислоты



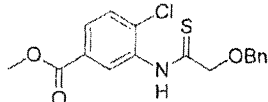
К раствору метилового эфира 4-хлор-3-нитробензойной кислоты (5,0 г, 23,19 ммол) в 100 мл этанола добавляли $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (26,0 г, 115,96 ммол) и реакцию смесь нагревали в течение 2 ч при температуре 80°C . После завершения реакции (TLC мониторинг) реакцию смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Добавляли воду (100 мл), раствором NaOH повышали основность реакционной смеси и экстрагировали с горячим EtOAc (3 × 250 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с целью получения желаемого продукта (3,0 г, 69%).

Метилловый эфир 3-(2-бензилоксиацетиламино)-4-хлорбензойной кислоты



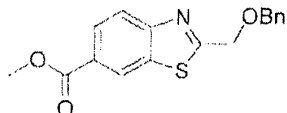
Раствор монобензилового эфира карбоновой кислоты (3,50 г, 21,0 ммол) в 50 мл DCM и 0,50 мл DMF охлаждали до температуры -78°C с последующим добавлением оксалилхлорида (11,79 мл, 105 ммол). Получающуюся реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакцию смесь концентрировали с целью получения 2-бензилоксиацетилхлорида (3,0 г, 96%). К ледяному раствору метилового эфира 3-амино-4-хлорбензойной кислоты в 10 мл DCM добавляли триэтиламин (2,47 мл, 17,78 ммол), затем добавляли 2-бензилоксиацетилхлорид (3,0 г, 17,78 ммол) в 10 мл DCM. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при температуре 25°C . После завершения реакции (TLC мониторинг) реакцию смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (60-120 М), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (5 : 95) с целью получения целевого соединения (1,70 г, 31%).

Метилловый эфир 3-(2-бензилокситиоацетиламино)-4-хлорбензойной кислоты



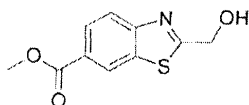
К раствору метилового эфира 3-(2-бензилоксиацетиламино)-4-хлорбензойной кислоты (1,70 г, 5,10 ммол) в 20 мл толуола добавляли реагент Левессона (1,03 г, 2,50 ммол) и реакционную смесь в течение 2 ч нагревали при температуре 120°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния, используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (5 : 95) с целью получения целевого соединения (1,20 г, 67%).

Метилловый эфир 2-бензилоксиметилбензотиазол-6-карбоновой кислоты



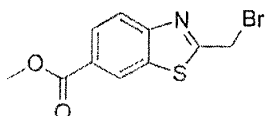
К раствору метилового эфира 3-(2-бензилокситиоацетиламино)-4-хлорбензойной кислоты (1,20 г, 3,40 ммол) в 8 мл NMP добавляли по частям NaH (0,12 г, 5,10 ммол). Реакционную смесь нагревали в течение 3 ч при температуре 160°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь выливали в ледяную воду (150 мл) и экстрагировали с этилацетатом (3 × 150 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с целью получения желаемого продукта (1,07 г, 56%).

Метилловый эфир 2-гидроксиметилбензотиазол-6-карбоновой кислоты



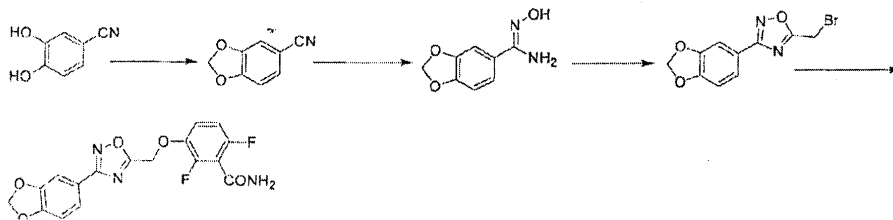
Раствор метилового эфира 2-бензилоксиметилбензотиазол-6-карбоновой кислоты (0,10 г, 0,32 ммол) в 2 мл DCM охлаждали до температуры -78°C, затем добавляли BBr₃ (0,06 мл, 0,64 ммол). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре 25°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли раствор NaHCO₃ (20 мл) при температуре 0°C и экстрагировали с этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с целью получения желаемого продукта (0,08 г, сырое вещество).

Метилловый эфир 2-бромметилбензотиазол-6-карбоновой кислоты

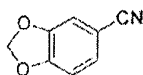


К раствору метилового эфира 2-гидроксиметил-бензотиазол-6-карбоновой кислоты (0,08 г, 0,40 ммол) в 5 мл толуола и 1 мл DMF добавляли PBr₃ (0,06 мл, 0,60 ммол). Реакционную смесь нагревали в течение 20 мин при температуре 120°C в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду (25 мл) и экстрагировали с этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с целью получения желаемого продукта (0,044 г, 36%).

Схема 46 (пример 322):



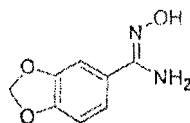
Бензо[1,3]диоксол-5-карбонитрил



К раствору 3,4-дигидроксibenзонитрила (5,0 г, 37,0 ммол) в 20 мл DMF добавляли дибромометан (19,25 г, 110,0 ммол) и карбонат калия (25,50 г, 184,9 ммол). Реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при температуре 120°C в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагиро-

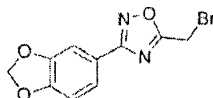
вали соединение с этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха при пониженном давлении с целью получения целевого соединения в виде твердого вещества желтого цвета (5,16 г, 94,8%).

N-Гидроксibenzo[1,3]диоксол-5-карбоксамидин



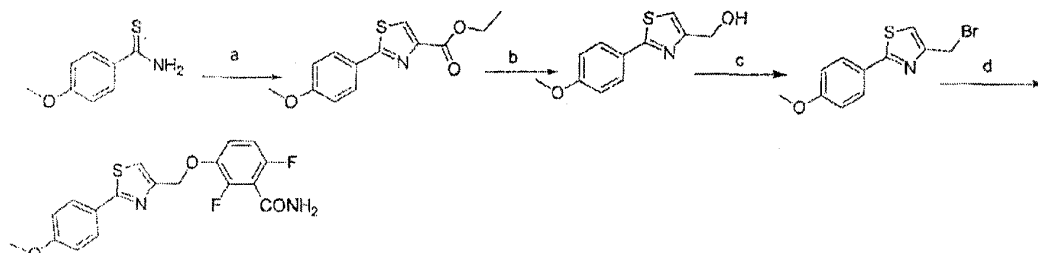
К раствору бензо[1,3]диоксол-5-карбонитрила (5,0 г, 33,9 ммол) в EtOH (100 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (4,68 г, 67,90 ммол) и NaOH (2,71 г, 67,9 ммол). Получающуюся реакцию смесь в течение 12 ч нагревали в сосуде с обратным холодильником. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакцию смесь концентрировали, добавляли EtOH и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и использовали на следующей стадии (4,8 г сырого вещества, 78,68%).

3-Бензо[1,3]диоксол-5-ил-5-бромметил-[1,2,4]оксадиазол

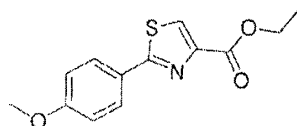


Бромацетил бромид (0,22 г, 1,10 ммол) добавляли к N-гидроксibenzo[1,3]диоксол-5- карбоксамидину (0,40 г, 0,55 ммол) и K_2CO_3 (0,38 г, 0,78 ммол). Реакционную смесь нагревали в течение 15 мин при температуре 100°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду (25 мл) и экстрагировали с этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали на силикагеле (60-120 М, 5% EtOAc-гексан) с целью получения желаемого продукта (0,05 г, 31%).

Схема 47 (пример 323): (a) этилбромпируват, EtOH; (b) LAH, THF; (c) PBr_3 , толуол; (d) 2,6-дифтор-3-гидроксибензамид, K_2CO_3 , DMF.

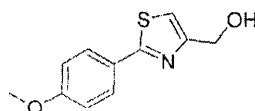


Этиловый эфир 2-(4-метоксифенил)тиазол-4-карбоновой кислоты



К ледяному раствору 4-метокситиобензамида (0,50 г, 2,98 ммол) в этаноле (25 мл) добавляли триэтиламин (0,41 мл, 2,98 ммол), затем по каплям добавляли этилбромпируват (0,56 мл, 4,40 ммол). Реакционную смесь нагревали в течение 12 ч при температуре 65°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакцию смесь выпаривали досуха при пониженном давлении, добавляли воду (25 мл) и экстрагировали с этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали на силикагеле (60-120 М, 10% EtOAc-гексан) с целью получения желаемого продукта (0,38 г, 48%).

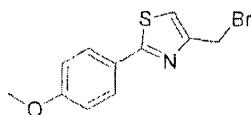
[2-(4-Метоксифенил)тиазол-4-ил]метанол



К ледяной суспензии LAH (0,08 г, 2,07 ммол) в 10 мл безводного THF добавляли раствор этилового эфира 2-(4-метоксифенил)тиазол-4-карбоновой кислоты (0,26 г, 0,98 ммол) в 5 мл THF. Реакционную смесь нагревали в течение 1 ч до температуры 60°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакцию смесь охлаждали до температуры 0°C, добавляли воду (2,0 мл), затем добавляли 15% раствор NaOH и окончательно воду (4 мл). Получающийся раствор фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении; добавляли воду (25 мл) и экстрагировали с этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и

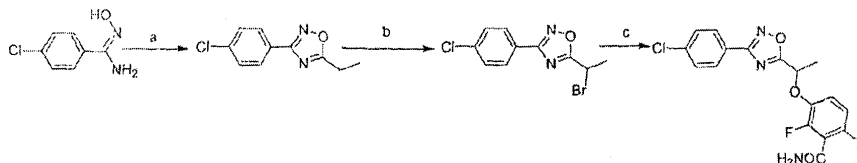
концентрировали с целью получения желаемого продукта (0,14 г, 64%).

4-Бромометил-2-(4-метоксифенил)тиазол

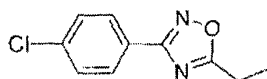


К раствору [2-(4-метоксифенил)тиазол-4-ил]метанола (0,12 г, 0,50 ммол) в 3 мл толуола добавляли PBr_3 (0,078 мл, 0,813 ммол) и реакционную смесь нагревали в течение 20 мин при температуре 120°C в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду (25 мл) и экстрагировали с этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с целью получения желаемого продукта (0,13 г, 84%).

Схема 48 (пример 324): (a) пропионовый ангидрид, K_2CO_3 ; (b) NBS, AIBN, CCl_4 ; (c) 2,6-дифтор-3-гидроксibenзамид, K_2CO_3 , DMF

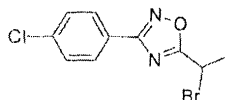


3-(4-Хлорфенил)-5-этил-[1,2,4]оксадиазол



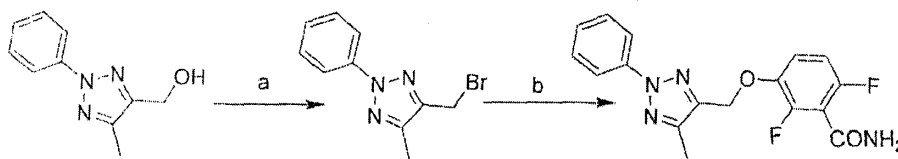
Пропионовый ангидрид (0,75 мл, 5,79 ммол) добавляли к 4-хлор-N-гидроксibenзамиду (0,50 г, 2,89 ммол) и K_2CO_3 (2,0 г, 14,48 ммол). Реакционную смесь нагревали в течение 30 мин при температуре 100°C . После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C , добавляли воду (25 мл) и экстрагировали с этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали на силикагеле (60-120 М, 5% EtOAc-гексан) с целью получения желаемого продукта (0,29 г, 48%).

5-(1-Бромэтил)-3-(4-хлорфенил)-[1,2,4]оксадиазол

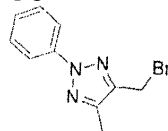


К раствору 3-(4-хлорфенил)-5-этил[1,2,4]оксадиазола (0,29 г, 1,38 ммол) в CCl_4 (10 мл) добавляли NBS (0,24 г, 1,38 ммол) и AIBN (0,02 г, 0,0001 ммол). Реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при температуре 100°C в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (230-400 М), используя в качестве элюента смесь 1% этилацетат/гексан с целью получения желаемого продукта (0,12 г, 30%).

Схема 49 (пример 325): (a) PBr_3 , толуол; (b) 2,6-дифтор-3-гидроксibenзамид, K_2CO_3 , DMF

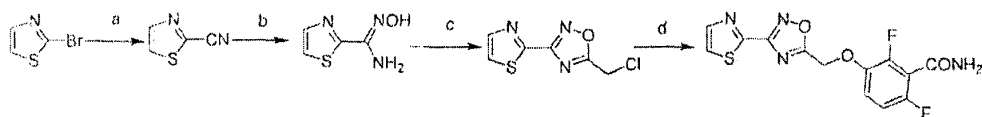


4-Бромметил-5-метил-2-фенил-2Н-[1,2,3]триазол

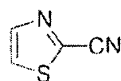


К раствору (5-метил-2-фенил-2Н-[1,2,3]триазол-4-ил)метанола (0,25 г, 1,30 ммол) в 10 мл толуола добавляли PBr_3 (0,53 г, 1,90 ммол) и реакционную смесь нагревали в течение 20 мин при температуре 120°C в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду (25 мл) и экстрагировали с этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с целью получения желаемого продукта в виде твердого вещества желтого цвета (0,30 г, 90%).

Схема 50 (пример 326): (a) CuCN , пиридин; (b) гидрохлорид гидроксилamina, этанол; (c) хлорацетила хлорид, K_2CO_3 ; (d) 2,6-дифтор-3-гидроксibenзамид, K_2CO_3 , DMF

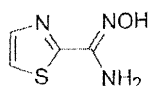


Тиазол-2-карбонитрил



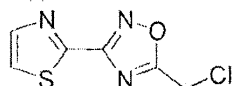
К раствору 2-бромтиазола (1,0 г, 6,09 ммол) в 4 мл пиридина добавляли CuCN (1,09 г, 12,19 ммол). Реакционную смесь нагревали в течение 3 ч при температуре 150°C. После завершения реакции 1 N раствором HCl устанавливали pH до 3-4 и экстрагировали с этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с целью получения желаемого продукта (0,42 г, 63%).

N-Гидрокситиазол-2-карбоксамид



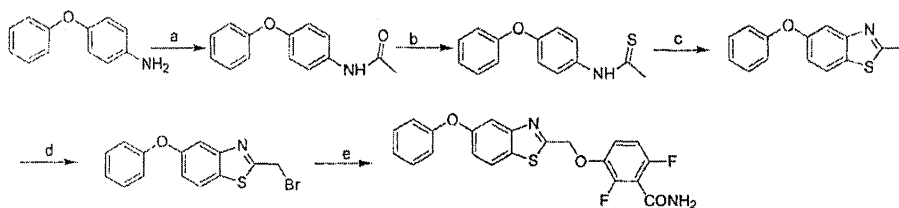
К раствору тиазол-2-карбонитрила (0,42 г, 3,80 ммол) в EtOH (20 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиланамина (0,53 г, 7,60 ммол) и пиридин (0,27 г, 3,40 ммол). Получающуюся реакционную смесь в течение 15 ч нагревали в сосуде с обратным холодильником. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь концентрировали, добавляли EtOH и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и использовали на следующей стадии (сырое вещество 0,50 г, 91%).

5-Хлорметил-3-тиазол-2-ил-[1,2,4]оксадиазол

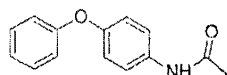


Хлорацетила хлорид (5,0 мл, 44,5 ммол) добавляли к N-гидрокситиазол-2-карбоксамидину (0,50 г, 3,49 ммол) и K₂CO₃ (1,0 г, 7,20 ммол). Реакционную смесь нагревали в течение 15 мин при температуре 100°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду (25 мл) и экстрагировали с этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали на силикагеле (230-400 М, 10% EtOAc-гексан) с целью получения желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета (0,18 г, 25%).

Схема 51 (Пример 327): (a) ацетилхлорид, Et₃N; (b) реагент Лавессона; (c) Br₂, DCM; (d) NBS, AIBN, CCl₄; (e) 2,6-дифтор-3-гидроксифениламин, K₂CO₃, DMF.

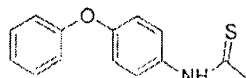


N-(4-феноксифенил)ацетамид



К ледяному раствору 4-феноксифениламина (1,0 г, 5,39 ммол) в 10 мл DCM добавляли триэтиламин (0,90 мл, 5,93 ммол), затем добавляли ацетилхлорид (0,50 г, 6,47 ммол). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре 25°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду и экстрагировали с DCM (3 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с целью получения желаемого продукта (1,20 г, выход сырого продукта).

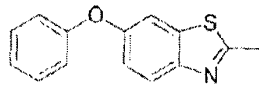
N-(4-Феноксифенил)тиоацетамид



К раствору N-(4-феноксифенил)ацетамида (1,20 г, 5,28 ммол) в 10 мл толуола добавляли реагент Лавессона (1,50 г, 3,70 ммол). Реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при температуре 120°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении.

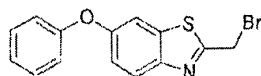
нии. Остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (60-120 М), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (5 : 95) с целью получения целевого соединения (0,78 г, 60,7%).

2-метил-6-феноксипензотиазол



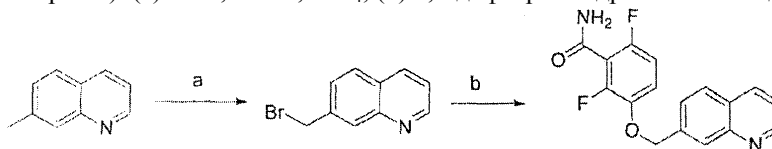
К ледяному раствору N-(4-феноксифенил)тиоацетамида (0,78 г, 3,20 ммол) в 10 мл DCM добавляли по каплям Br_2 (0,32 мл, 6,40 ммол). Реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при температуре 45°C. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении. Раствором NH_4OH повышали основность остатка и экстрагировали с этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (230-400 М), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (3 : 97) с целью получения целевого соединения (0,08 г, 10,3%).

2-Бромометил-6-феноксипензотиазол

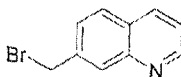


К раствору 2-метил-6-феноксипензотиазола (0,06 г, 0,24 ммол) в 5 мл CCl_4 добавляли NBS (0,039 г, 0,22 ммол) и AIBN (0,004 г, 0,024 ммол). Реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при температуре 100°C в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (230-400 М), используя в качестве элюента смесь 1% этилацетат/гексан с целью получения желаемого продукта (0,005 г, 6,3%).

Схема 52 (Пример 330): (a) NBS, AIBN, CCl_4 ; (b) 2,6-дифтор-3-гидроксипензамида, K_2CO_3 , DMF.



7-Бромометилхинолин

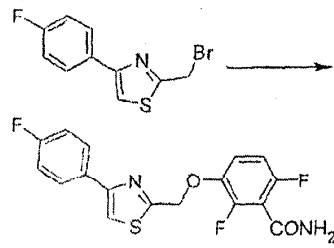
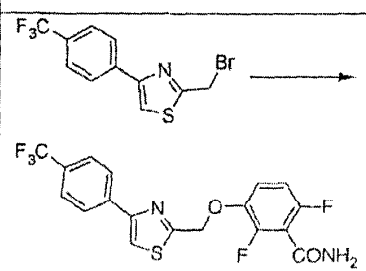


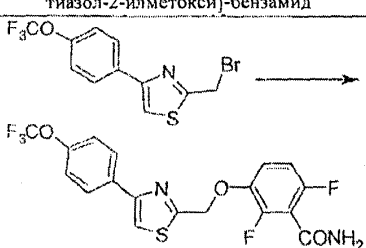
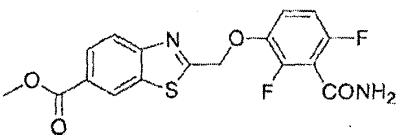
К раствору 7-метилхинолина (0,10 г, 0,70 ммол) в 5 мл CCl_4 добавляли NBS (0,14 г, 0,77 ммол) и AIBN (0,025 г, 0,15 ммол). Реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при температуре 100°C в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния (230-400 М), используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан с целью получения желаемого продукта (0,090 г, 58%).

Примеры 318-333 (таблица R).

Соединения в примерах 318-333 были синтезированы в соответствии со следующим общим методом: К раствору реагента (A) в безводном DMF добавляли 2,6-дифтор-3-гидроксипензамида (B) и карбонат калия (C). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при температуре 25°C в атмосфере азота. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали путем применения хроматографической колонки на двуокиси кремния, используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан с целью получения целевого соединения.

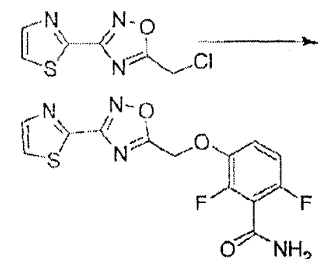
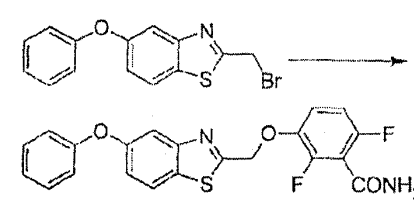
Таблица R

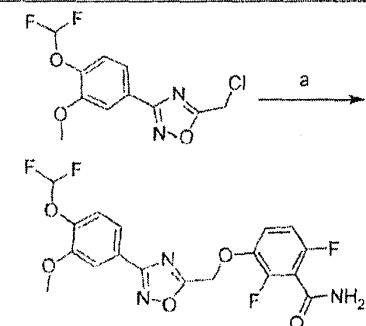
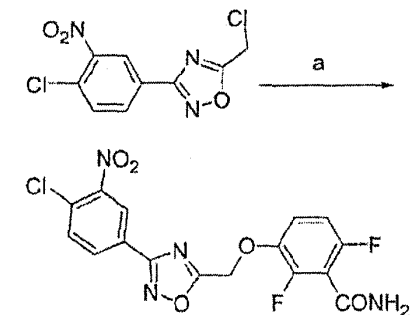
Пример	318	319
Продукт	2,6-дифтор-3-[4-(4-фтор-фенил)- тиазол-2-илметокси]-бензамид	2,6-дифтор-3-[4-(4-трифторметил-фенил)- тиазол-2-илметокси]-бензамид
		
Реагент (A)	2-бромметил-4-(4-фтор-фенил)- тиазол	2-бромметил-4-(4-трифторметил- фенил)-тиазол
Количество A; B; C; объем DMF	0.30 г, 1.10 ммол ; 0.17 г, 0.99 ммол ; 0.52 г, 3.5 ммол ; 2 мл	0.04 г, 0.01 ммол ; 0.02 г, 0.01 ммол ; 0.05 г, 0.30 ммол ; 2 мл
Отношение этилацетат : гексан	50:50	50:50
Кварц	230-400 М	60-120 М
Выход	0.035 г, 8%, белый	0.017 г, 33%, белый
¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz)	δ 5.58 (s, 2H), 7.15 (d, J= 8.80 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.89 (br s, 1H), 8.03 (m, 2H) и 8.18 (s, 2H)	δ 5.61 (s, 2H), 7.15 (t, J= 8.80 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.84 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.89 (br s, 1H), 8.20 (m, 3H) и 8.43 (s, 1H)
MS-ES+	364.97	415.23
HPLC метод N, Rt (мин)	9, 16.50	8, 16.96

320	321
2,6-дифтор-3-[4-(4-трифторметокси-фенил)- тиазол-2-илметокси]-бензамид	Метилвый эфир 2-(3-карбамоил-2,4-дифтор- феноксиметил)-бензотиазол-6-карбоксилвой кислоты
	
2-бромометил-4-(4-трифторметокси-фенил)- тиазол	Метилвый эфир 2-бромометил-бензотиазол- 6-карбоксилвой кислоты
0.14 г, 0.40 ммол ; 0.07 г, 0.04 ммол ; 0.16 г, 1.2 ммол ; 2 мл	1.40 г, 4.89 ммол ; 0.76 г, 4.40 ммол ; 2.37 г, 17.12 ммол ; 15 мл
50:50	50:50
230-400 М	60-120 М
0.005 г, 2%, белый	1.20 г, 64.8%, белый
δ 5.59 (s, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.46 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.87 (br s, 1H), 8.09 (d, J= 8.80 Hz, 2H), 8.16 (br s, 1H) и 8.27 (s, 1H)	δ 3.91 (s, 3H), 5.74 (s, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.90 (br s, 1H), 8.0 (d, J= 8.40 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.32 (d, J= 8.40 Hz, 1H) и 8.52 (s, 1H)
431.28	379.11
8, 17.10	9, 15.22

322	323
3-(3-бензо[1,3]диоксол-5-ил-[1,2,4]оксадиазол-5-илметокси)-2,6-дифтор-бензамид	2,6-дифтор-3-[3-(4-метокси-фенил)-тиазол-4-илметокси]-бензамид
3-бензо[1,3]диоксол-5-ил-5-бромметил-[1,2,4]оксадиазол	4-бромметил-2-(4-метокси-фенил)-тиазол
0.30 г, 1.06 ммол; 0.18 г, 1.06 ммол; 0.312 г, 3.70 ммол; 2 мл	0.11 г, 0.40 ммол; 0.063 г, 0.36 ммол; 0.19 г, 1.40 ммол; 2 мл
50:50	50:50
60-120 М	60-120 М
0.13 г, 32.67%, белый	0.035 г, 23%, белый
δ 5.66 (s, 2H), 6.14 (s, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.90 (br s, 1H) и 8.18 (br s, 1H)	δ 3.82 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 7.07 (d, J= 8.80 Hz, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.89 (m, 3H) и 8.14 (br s, 1H)
376.16	377.21
8, 15.43	8, 15.93

324	325
3-{1-[3-(4-хлор-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-этокси}-2,6-дифтор-бензамид	2,6-дифтор-3-(5-метил-2-фенил-2Н-[1,2,3]триазол-4-илметокси)-бензамид
5-(1-бром-этил)-3-(4-хлор-фенил)-[1,2,4]-оксадиазол	4-бромметил-5-метил-2-фенил-2Н-[1,2,3]триазол
0.11 г, 0.38 ммол; 0.05 г, 0.34 ммол; 0.18 г, 1.33 ммол; 2 мл	0.23 г, 0.90 ммол; 0.15 г, 0.90 ммол; 0.44 г, 3.1 ммол; 5 мл
50:50	50:50
60-120 М	60-120 М
0.06 г, 41%, белый	0.03 г, 9.5%, белый
δ 1.81 (d, J= 6.80 Hz, 3H), 5.98 (q, J= 6.80 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.66 (d, J= 8.40 Hz, 2H), 7.88 (br s, 1H), 8.02 (d, J= 8.40 Hz, 2H) и 8.16 (br s, 1H)	δ 2.39 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.86 (br s, 1H), 7.96 (d, J= 8.0 Hz, 2H) и 8.14 (br s, 1H)
380.09	345.20
8, 16.81	8, 16.18

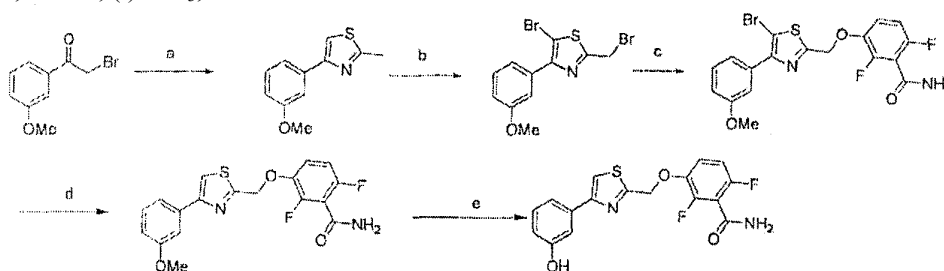
326	327
2,6-дифтор-3-(3-тиазол-2-ил-[1,2,4]оксадиазол-5-илметокси)-бензамид	2,6-дифтор-3-(5-фенокси-бензотиазол-2-илметокси)-бензамид
	
5-хлорметил-3-тиазол-2-ил-[1,2,4]оксадиазол	2-бромметил-5-фенокси-бензотиазол
0.18 г, 0.89 ммол; 0.014 г, 0.89 ммол; 0.36 г, 2.68 ммол; 2 мл	0.005 г, 0.015 ммол; 0.003 г, 0.015 ммол; 0.008 г, 0.054 ммол; 1 мл
45:55	50:50
230-400 М	60-120 М
0.10 г, 33%, лимонно-желтый	0.001 г, 16%, белый
δ 5.73 (s, 2H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.90 (br s, 1H) и 8.16-8.19 (m, 3H)	δ 5.76 (s, 2H), 7.03-7.23 (m, 5H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.90 (br s, 1H) и 8.14-8.18 (m, 2H)
339.20	413.24
8, 13.99	n/a

328	329
3-[3-(4-дифторметокси-3-метокси-фенил)-[1,2,4]-оксадиазол-5-илметокси]-2,6-дифтор-бензамид	3-[3-(4-хлор-3-нитро-фенил)-[1,2,4]-оксадиазол-5-илметокси]-2,6-дифтор-бензамид
	
(а) 2,6-дифтор-3-гидрокси бензамид, K_2CO_3 , DMF	(а) 2,6-дифтор-3-гидрокси бензамид, K_2CO_3 , DMF
5-хлорметил-3-(4-дифторметокси-3-метоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол	5-хлорметил-3-(4-хлор-3-нитро-фенил)-[1,2,4]оксадиазол
0.10 г, 0.34 ммол; 0.059 г, 0.34 ммол; 0.16 г, 1.20 ммол; 2 мл	0.15 г, 0.54 ммол; 0.085 г, 0.49 ммол; 0.26 г, 1.90 ммол; 2 мл
50:50	50:50
60-120 М	60-120 М
0.035 г, 23%, белый	0.06 г, 26%, белый
δ 3.92 (s, 3H), 5.70 (s, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.91 (br s, 1H) и 8.19 (br s, 1H)	δ 5.76 (s, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.90 (br s, 1H), 8.01 (d, J= 8.40 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.29 (m, 1H) и 8.61 (s, 1H)
428.27	411.15
8, 15.96	8, 16.20

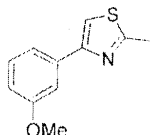
330	331
2,6-дифтор-3-(хинолин-7-илметокси)-бензамид	3-(3-хлор-бензилокси)-2,6-дифтор-бензамид
	 \xrightarrow{a}
7-бромметилхинолин	1-бромметил-3-хлорбензол
0.90 г, 0.40 ммол ; 0.071 г, 0.40 ммол ; 0.19 г, 1.40 ммол ; 2 мл	0.20 г, 0.98 ммол ; 0.17 г, 0.98 ммол ; 0.47 г, 3.45 ммол ; 2 мл
50:50	40:60
60-120 М	60-120 М
0.012 г, 10%, белый	0.14 г, 48%, белый
δ 5.44 (s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.86 (br s, 1H), 8.04 (d, J= 8.40 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.37 (d, J= 8.40 Hz, 1H) и 8.91 (m, 1H)	δ 5.19 (s, 2H), 7.07 (t, J= 9.20 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H) и 8.14 (br s, 1H)
315.02	298.05
9, 12.46	9, 16.37

332	333
2,6-дифтор-3-(3-нитро-бензилокси)-бензамид	2,6-дифтор-3-[2-(5-метил-2-п-толил-оксазол-4-ил)-этокси]-бензамид
 \xrightarrow{a} 	 \xrightarrow{a}
(a) 2,6-дифтор-3-гидрокси бензамид, K ₂ CO ₃ , DMF	(a) 2,6-дифтор-3-гидрокси бензамид, K ₂ CO ₃ , DMF
1-бромметил-3-нитро-бензол	4-(2-бром-этил)-5-метил-2-п-толил-оксазол
0.216 г, 1.0 ммол ; 0.17 г, 1.0 ммол ; 0.48 г, 3.5 ммол ; 2 мл	0.10 г, 0.35 ммол ; 0.061 г, 0.35 ммол ; 0.17 г, 1.24 ммол ; 2 мл
50:50	50:50
60-120 М	60-120 М
δ 5.34 (s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.72 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.15 (br s, 1H), 8.23 (d, J= 8.40 Hz, 1H) и 8.33 (br s, 1H)	δ 2.34 (br s, 6H), 2.93 (t, J= 6.40 Hz, 2H), 4.26 (t, J= 6.40 Hz, 2H), 7.04 (t, J= 8.80 Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.80 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.84 (br s, 1H) и 8.11 (br s, 1H)
0.11 г, 35%, белый	0.022 г, 16%, белый
309.23	373.21
9, 15.32	8, 16.61

Схема 53: (a) тиоацетамид, DMF; (b) NBS, AIBN, CCl₄; (c) 2,6-дифтор-3-гидроксибензамид, K₂CO₃, DMF; (d) Zn, AcOH; (e) BBr₃, DCM

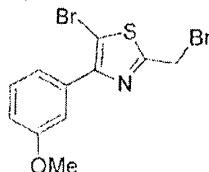


4-(3-Метоксифенил)-2-метилтиазол



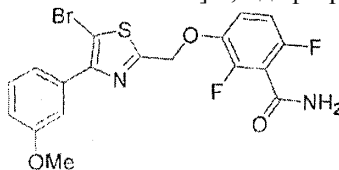
Смесь тиацетамида (8,0 г, 106,0 ммол) и 2-бром-1-(3-метоксифенил)этанона (2,0 г, 8,81 ммол) нагревали при 140°C в течение 6 ч в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду (50 мл) и экстрагировали соединение этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (230-400 М, 2% EtOAc-гексан) с получением желаемого продукта (1,5 г, 83%).

5-Бром-2-бромметил-4-(3-метоксифенил)тиазол



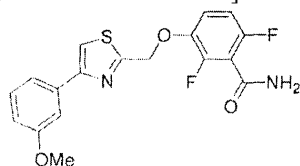
К раствору 4-(3-метоксифенил)-2-метилтиазола (1,50 г, 4,30 ммол) в 20 мл CCl₄ добавляли NBS (2,60 г, 14,60 ммол) и AIBN (0,12 г, 0,73 ммол). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC мониторинг) реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали методом хроматографии на колонке с двуокисью кремния (230-400 М), применяя 2% этилацетата/гексан в качестве элюента, получали желаемый продукт (1,20 г, 45%).

3-[5-Бром-4-(3-метоксифенил)тиазол-2-илметокси]-2,6-дифторбензамид



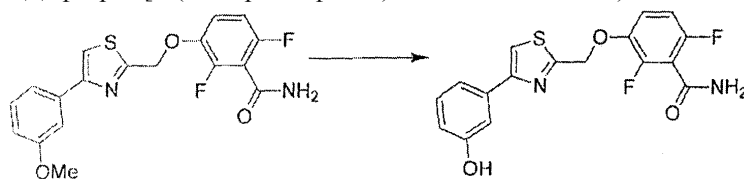
К раствору 5-бром-2-бромметил-4-(3-метоксифенил)тиазола (0,80 г, 2,20 ммол) в 5 мл безводного DMF добавляли 2,6-дифтор-3-гидроксибензамид (0,38 г, 2,20 ммол) и карбонат калия (1,06 г, 7,70 ммол). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь выпаривали досуха при пониженном давлении и остаток очищали методом хроматографии на колонке с двуокисью кремния (60-120 М), применяя смесь этилацетат/гексан (50 : 50) в качестве элюента, получая желаемое соединение белого цвета (0,50 г, 49%).

2,6-Дифтор-3-[4-(3-метоксифенил)тиазол-2-илметокси]бензамид



К раствору 3-[5-бром-4-(3-метоксифенил)тиазол-2-илметокси]-2,6-дифторбензамида (0,50 г, 1,10 ммол) в 10 мл уксусной кислоты добавляли цинковую пыль (0,50 г, вес/вес). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 1 ч. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли воду (50 мл) и устанавливали pH, равный 8-9 при помощи раствора NaOH, полученное соединение экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (0,22 г, 53%).

Пример 334. 2,6-Дифтор-3-[4-(3-гидроксифенил)тиазол-2-илметокси]бензамид



Раствор 2,6-дифтор-3-[4-(3-метоксифенил)тиазол-2-илметокси]бензамида (0,20 г, 0,53 ммол) в 15 мл DCM охлаждали до -78 °C с последующим добавлением BBr₃ (0,20 мл, 2,14 ммол). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции (TLC мониторинг) добавляли раствор

NaHCO₃ (20 мл) при 0°C и экстрагировали полученное соединение этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии в колонке с двуокисью кремния (60-120 М), применяя смесь этилацетат/гексан (50 : 50) в качестве элюента, получали желаемое соединение белого цвета (0,065 г, 33%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5,60 (s, 2H), 6,74 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 3H), 7,90 (br s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,17 (br s, 1H) и 9,55 (s, 1H). MS ES + (362.99), HPLC (метод II), Rt = 14,95 мин.

Определение минимальной ингибирующей концентрации (МИС)

Соединения по изобретению испытывали на антимикробную активность при испытании в жидкой среде. МИС соединений в отношении каждого штамма определяли путем микроразбавления бульона в соответствии с инструкцией National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). (NCCLS. 2000. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically - fifth edition. Approved standard M7 -A5. NCCLS, Wayne, Pa.).

Вкратце метод состоял в следующем. Испытуемые соединения растворяли в 100 мкл 1,6% раствора DMSO в микропланшете с множеством лунок. Несколько колоний бактерий из планшета с посевом штрихом переносили в соответствующий концентрированный бульон, такой как Mueller Hinton. Регулировали плотность клеточной суспензии до 0,09 и затем разбавляли 1 : 100 теплым 2х бульоном. Эту клеточную суспензию помещали в лунки, содержащие раствор испытуемого соединения, конечный объем составлял 200 мкл. Планшеты инкубировали в течение ночи (16-20 ч) при температуре 37°C и на глаз оценивали мутность и определяли ее количественное значение при помощи спектрофотометра. МИС определялась как наименьшая концентрация, ингибирующая видимый рост бактерий.

Соединения по изобретению обладают антимикробной активностью, как показывает определение МИС, описанное выше.

Результаты

В табл. 1 приведены величины минимальной ингибирующей концентрации (МИС) соединений, полученных в примерах в отношении *Bacillus subtilis* 168_{СА}. Активность оценивалась как "А", если МИС составляла < 8 мкг/мл, как "В", если МИС составляла от 16 до 64 мкг/мл и как "С", если МИС была больше 64 мкг/мл.

Таблица 1. MIC по отношению к *Bacillus subtilis*

Пример	Активность	Пример	Активность	Пример	Активность
1	A	33	C	65	A
2	C	34	B	66	A
3	C	35	B	67	A
4	C	36	A	68	A
5	B	37	C	69	A
6	C	38	A	70	A
7	C	39	B	71	A
8	B	40	A	72	B
9	C	41	B	73	A
10	A	42	B	74	A
11	C	43	B	75	A
12	B	44	A	76	A
13	B	45	A	77	B
14	B	46	A	78	A
15	B	47	A	79	B
16	C	48	A	80	B
17	B	49	A	81	A
18	C	50	A	82	A
19	A	51	A	83	A
20	A	52	A	84	A
21	B	53	C	85	A
22	B	54	B	86	A
23	B	55	A	87	A
24	A	56	A	88	A
25	C	57	A	89	A
26	C	58	A	90	A
27	C	59	A	91	A
28	A	60	B	92	A
29	B	61	A	93	A
30	C	62	A	94	A
31	B	63	A	95	B
32	A	64	A		

Пример	Активность	Пример	Активность	Пример	Активность
96	B	153	A	210	A
97	A	154	A	211	A
98	A	155	A	212	A
99	A	156	A	213	A
100	A	157	A	214	B
101	B	158	A	215	A
102	A	159	A	216	A

103	A	160	A	217	A
104	A	161	A	218	A
105	A	162	A	219	A
106	A	163	A	220	A
107	A	164	A	221	A
108	B	165	A	222	A
109	A	166	C	223	A
110	A	167	B	224	B
111	A	168	C	225	C
112	A	169	C	226	B
113	A	170	C	227	A
114	A	171	B	228	A
115	B	172	C	229	A
116	B	173	C	230	A
117	A	174	B	231	A
118	A	175	A	232	B
119	A	176	A	233	A
120	A	177	A	234	A
121	A	178	B	235	A
122	A	179	C	236	A
123	A	180	A	237	B
124	A	181	A	238	B
125	A	182	C	239	B
126	A	183	B	240	A
127	A	184	B	241	A
128	A	185	C	242	A
129	C	186	A	243	A
130	A	187	B	244	
131	B	188	B	245	A
132	A	189	C	246	A
133	A	190	B	247	A
134	B	191	B	248	A
135	A	192	C	249	A
136	A	193	B	250	A
137	B	194	C	251	B
138	C	195	A	252	A
139	A	196	A	253	B
140	C	197	B	254	A
141	A	198	B	255	A
142	A	199	C	256	A
143	C	200	A	257	A
144	C	201	A	258	A
145	B	202	A	259	A
146	A	203	C	260	A
147	B	204	B	261	B
148	A	205	A	262	B
149	A	206	A	263	A
150	A	207	A	264	B
151	A	208	A	265	A
152	B	209	B	266	B

Таблица 1 (продолжение). МИС по отношению к *Bacillus subtilis*

Пример	Активность	Пример	Активность	Пример	Активность
267	A	290	A	314	A
268	A	291	A	315	A
269	A	292	A	316	A
270	A	293	A	317	A
271	A	294	A	318	A
272	A	295	A	319	A
273	A	296	A	320	A
274	A	297	A	321	A
275	B	298	A	322	A
276	A	299	A	323	A
277	A	301	A	324	A
278	A	302	A	325	A
279	A	303	A	326	B
280	A	304	A	327	A
281	A	305	A	328	A
282	A	306	A	329	A
283	A	307	A	330	B
284	A	308	A	331	A
285	A	309	A	332	B
286	A	310	A	333	A
287	A	311	A	334	B
288	A	312	B		
289	A	313	A		

Некоторые соединения, полученные в примерах, испытывали на активность в отношении патогенного организма *Staphylococcus aureus* ATCC29213. В табл. 2 приведены величины МИС соединений по примерам в отношении *Staphylococcus aureus*. Активность оценивалась как "А", если МИС составляла < 8 мкг/мл, как "В", если МИС составляла от 16 до 64 мкг/мл и как "С", если МИС была больше 64 мкг/мл.

Таблица 2. МИС в отношении *Staphylococcus aureus*

Пример	Активность	Пример	Активность	Пример	Активность
1	A	46	A	72	B
5	B	47	B	73	A
8	B	49	A	74	A
12	A	51	B	75	A
15	B	52	A	76	A
17	B	53	C	77	B
18	C	54	B	78	A
19	A	55	A	79	B
24	A	56	A	80	B
26	C	57	B	81	A
27	C	58	A	82	A
28	C	59	B	83	B
29	B	60	B	84	A
30	C	61	A	85	A
31	B	62	A	86	A
32	B	64	A	87	A
36	C	65	A	88	A
39	B	66	A	89	A
40	A	67	A	90	A
41	B	68	A	91	A
42	B	69	A	93	B
43	B	70	A	94	A
45	A	71	A	95	C

Таблица 2 (продолжение). МИС в отношении *Staphylococcus aureus*

Пример	Активность	Пример	Активность	Пример	Активность
98	A	153	A	208	A
99	A	155	A	209	C
100	A	156	A	210	A
101	B	157	A	211	B
102	A	158	A	212	B
103	A	159	A	213	B
104	A	161	A	214	B
105	A	162	A	215	A
106	A	163	A	216	A
107	A	164	A	217	A
108	B	165	A	218	A
109	B	166	C	219	A
111	A	167	B	220	A
114	A	168	C	221	A
115	A	169	C	222	A
116	B	170	C	223	A
117	A	171	B	224	C
118	A	172	C	225	C
119	A	173	C	226	B
120	A	174	B	227	A
121	A	175	A	228	B
122	A	176	B	229	A
123	A	177	A	230	A
124	A	178	B	231	A
125	A	179	C	232	A
126	A	180	B	233	A
127	A	181	B	235	A
128	B	182	C	236	A
129	B	183	B	237	B
130	A	184	B	239	B
132	A	185	C	240	A
133	A	186	B	241	A
134	B	187	B	242	A
135	A	188	B	243	A
136	A	189	C	245	A
137	B	190	B	246	A
138	C	191	B	247	A
139	A	192	C	248	A
140	A	193	B	249	A
141	A	194	C	250	A
143	A	195	B	251	B
144	C	196	B	252	A
145	C	197	B	256	B
146	B	200	B	257	A
147	B	201	B	260	A
148	A	202	B	262	B
149	B	204	B	263	B
150	B	205	A	265	B
151	B	206	C	266	B
152	B	207	B		

Таблица 2 (продолжение). МИС в отношении *Staphylococcus aureus*

Пример	Активность	Пример	Активность	Пример	Активность
267	A	289	A	311	A
268	B	290	A	312	A
269	A	291	A	313	A
270	A	292	A	314	B
271	A	293	A	315	A
272	A	294	A	316	A
273	A	295	A	317	A
274	A	296	A	318	A
275	B	297	A	319	A
276	A	298	A	320	A
277	A	299	A	321	A
278	A	300	B	322	A
279	A	301	B	323	A
280	A	302	A	324	A
281	A	303	A	325	B
282	A	304	A	326	B
283	A	305	A	327	A
284	A	306	A	331	B
285	A	307	A	333	A
286	A	308	B	334	A
287	A	309	A		
288	A	310	B		

Некоторые из соединений по примерам испытывали также на активность в отношении других видов бактерий. В табл. 3 приведены МИС этих соединений в отношении различных видов бактерий. Активность оценивалась как "А", если МИС составляла < 8 мкг/мл, как "В", если МИС составляла от 16 до 64 мкг/мл и как "С", если МИС была больше 64 мкг/мл.

Таблица 3. МИС соединений в отношении различных видов бактерий

Пример	Активность			
	<i>Bacillus cereus</i> ATCC 14579	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ATCC 29970	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ATCC 15305
46		A		
84		A		
87		A		
88		A		
175		A		
215		A		
177		A		
217	A	A		A
218	A	A	A	A
236	A			A
111				A
208	A			A
114	A			A
106	A	A	A	A
246	A	A	A	A
242		A	A	
135			A	
139		A	A	
287			A	
271		A		
282		A		
311		A		

Некоторые из соединений по примерам испытывали также на активность в отношении стафилококковых клинических изолятов. В табл. 4 приведены величины МИС в отношении различных клинических изолятов. Активность оценивалась как "А", если МИС составляла < 8 мкг/мл, как "В", если МИС составляла от 16 до 64 мкг/мл и как "С", если МИС была больше 64 мкг/мл.

Таблица 4. MIC в отношении различных клинических изолятов

Организм	N	Оксациллин (S/R ¹)	Восприимчивость к антибиотикам ²	Другая информация	Пример - активность		
					217	236	218
<i>S. aureus</i>	0100	S		ATCC 29213	A	A	A
	1134	S		Клиника	A	A	A
	753	S		Клиника	A	A	A
	1662	S		Клиника	A	A	A
	1015	R	Van-S, LZD-S	Клиника	A	A	A
	1135	R	Van-S, LZD-S	Клиника	A	A	A
	2012	R	Van-I, LZD-S	Клиника	A	A	A
	2018	R	Van-I, LZD-S	Клиника	A	A	A
	1651	R	Van-S, LZD-R	Клиника (G2576T,G)	A	A	A
	1652	R	Van-S, LZD-R	Клиника (T2500T,A)	A	A	A
	1725	R	Van-S, LZD-R	Клиника (G2576T)	A	A	A
	2011	R	Tet-R, MI-S	Клиника (tetK)	A	A	A
	757	R	Tet-R, MI-R	Клиника (tetM)	A	A	A
	1729	R	Tet-R, MI-R	Клиника	A	A	A
	2147	R	CC-S, SXT-S	Сообщество	A	A	A
	2142	R	CC-S, SXT-S	Сообщество	A	A	A
	2158	R	CC-R, Doxy-I	Сообщество	A	A	A
	2150	R	CC-R, SXT-S	Сообщество	A	A	A
	2149	R	CC-R (iMLS), SXT-S	Сообщество	A	A	A
	2175	R	TMP-R	Сообщество	A	A	A
	2143	R	Rif-R	Сообщество	A	A	A
<i>S. epidermidis</i>	835	S			A	A	A
	1139	S			A	A	A
	831	R			A	A	A
	1142	R			A	A	A
	1144	R			A	A	A

¹S, восприимчивый; I, промежуточный; R, стойкий²Van, ванкомицин; LZD, линезолид; Tet, тетрациклин; MI, миноциклин; CC, клиндамицин; SXT, тримето-прим/сульфаметоксазол; Doxy, доксициклин; iMLS, резистентность к индуцируемому макролиду-линкозамиду-стрептограмину B; TMP, триметоприм, Rif, рифампин.

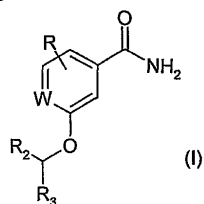
Некоторые из соединений, полученных в примерах, испытывали также на активность в мышинной модели инфекции *Staphylococcus aureus* septicemia. В табл. 5 приведены данные о выживаемости на 7 день инфицированных мышей, получивших однократную интраперитонеальную дозу равную 100 мг/кг соединения через 1 ч после интраперитонеальной инокуляции с летальной дозой *Staphylococcus aureus*.

Таблица 5. Выживаемость грызунов

Пример	% выживаемости
Контроль с носителем	0
218	100
106	100
241	100
247	100
246	100

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения, которое представляет собой замещенный бензамид или пиридиламид формулы (I), или его соли, гидрата или сольвата для изготовления лекарственного препарата, используемого для лечения бактериальной инфекции



где R обозначает водород или 1, 2 или 3 заместителя, выбранных из водорода, галогена, OH и NH₂;

W обозначает C(R₁)- или =N-;

R₁ обозначает водород или фтор и R₂ обозначает метил, водород или фтор;

R₃ обозначает радикал формулы (Alk¹)_m-(Z)_p-(Alk²)_n-Q, где m, p и n независимо равны 0 или 1, при условии, что по меньшей мере один из m, n и p равен 1,

Z обозначает -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -S(O₃)-, NH-, -N(CH₃)-, -N(CH₂CH₃)-, -C(=O)-, -O-C(=O)-, -C(=O)-O-, или возможно замещенный двухвалентный моноциклический карбоциклический или гетероциклический радикал, содержащий 3-6 атомов в кольце; или возможно замещенный двухвалентный бициклический гетероциклический радикал, содержащий 5-10 атомов в кольце, или нафтил;

Alk¹ и Alk² обозначают возможно замещенные C₁-C₆алкилен, C₂-C₆алкенилен или C₂-C₆алкинилен, которые могут заканчиваться или прерываться -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -S(O₃)-, -NH-, -N(CH₃)- или -N(CH₂CH₃)-; и

Q обозначает водород, галоген, нитрил (CN) или гидроксил, или возможно замещенный моноциклический карбоциклический или гетероциклический радикал, содержащий 3-7 атомов в кольце, или возможно замещенный двухвалентный бициклический гетероциклический радикал, содержащий 5-10 атомов в кольце; при этом,

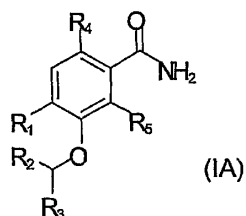
возможно замещенный означает замещенный 1-4 совместимыми заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкокси, гидроксид, гидроксид (C₁-C₆)алкила, меркапто, меркапто(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкилтио, галогена, полностью или частично фторированного (C₁-C₃)алкила, (C₁-C₃)алкокси или (C₁-C₃)алкилтио, нитро, нитрила (-CN), оксо (=O), фенила, фенокси, моноциклического гетероарила или гетероарилокси, содержащего 5 или 6 атомов в кольце, -COOR^A, -COR^A, -OCOR^A, -SO₂R^A, -CONR^AR^B, -SO₂NR^AR^B, -NR^AR^B, OCONR^AR^B, -NR^BCOR^A, -NR^BCOOR^A, -NR^BSO₂OR^A или -NR^ACONR^AR^B, где R^A и R^B независимо обозначают водород или (C₁-C₆)алкил или, в случае когда R^A и R^B соединены с одним и тем же атомом N, R^A и R^B, взятые вместе с этим атомом азота, могут образовать циклическое азотсодержащее кольцо, и

где гетероцикл включает гетероарил и означает моно- или бициклический неароматический радикал, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из S, N и O, и гетероарил относится к моно- или бициклическому ароматическому радикалу, содержащему один или более гетероатомов, выбранных из S, N и O.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что галоген представляет собой фтор, бром или хлор.

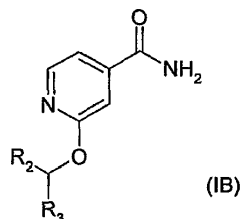
3. Применение по п.1, отличающееся тем, что полностью или частично фторированный (C₁-C₃)алкил, (C₁-C₃)алкокси или (C₁-C₃)алкилтио представляют собой трифторметил, трифторметокси или трифторметилтио.

4. Применение по п.1, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (IA)



где R₄ и R₅ независимо обозначают фтор или хлор или один из R₄ и R₅ обозначает водород, а другой обозначает фтор или хлор и R₁, R₂ и R₃ указаны в п.1.

5. Применение по п.1, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (IB)



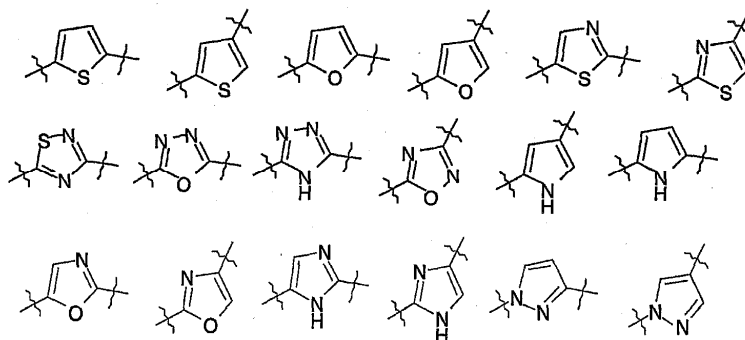
где R₂ обозначает водород, метил или фтор и R₃ указан в п.1.

6. Применение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что R₁ и R₂ обозначают водород.

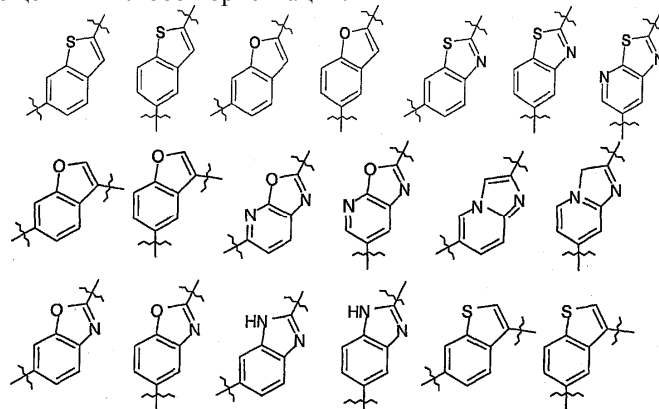
7. Применение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что p равен 0 и m и/или n равен 1.

8. Применение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что p равен 1, Z обозначает возможно замещенный гетероарил, содержащий от 3 до 6 атомов в кольце, или возможно замещенный бициклический гетероарильный радикал, содержащий от 5 до 10 атомов в кольце, который соединен с -(Alk¹)_m- частью R₃ и с -(Alk²)_n-Q частью R₃ через атомы углерода или азота.

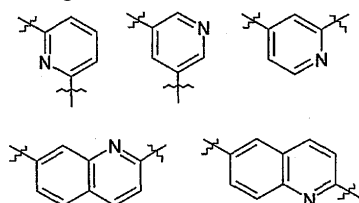
9. Применение по п.8, отличающееся тем, что двухвалентный радикал Z выбран из следующих радикалов, возможно замещенных в любой ориентации:



10. Применение по п.8, отличающееся тем, что двухвалентный радикал Z выбран из следующих радикалов, возможно замещенных в любой ориентации:

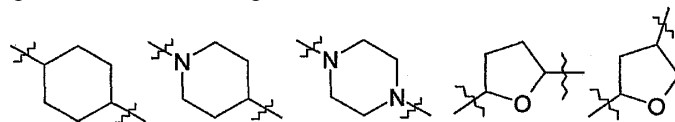


11. Применение по п.8, отличающееся тем, что двухвалентный радикал Z выбран из следующих радикалов, возможно замещенных в любой ориентации:



12. Применение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что r равен 1 и Z обозначает возможно замещенный моноциклический неароматический карбоциклический или гетероциклический радикал с 3-6 атомами в кольце или возможно замещенный бициклический неароматический карбоциклический или гетероарильный радикал, содержащий от 5 до 10 атомов в кольце, который соединен с $-(Alk^1)_m-$ частью R_3 и с $-(Alk^2)_n-Q$ частью R_3 через атомы углерода или азота.

13. Применение по п.12, отличающееся тем, что двухвалентный радикал Z выбран из возможно замещенных следующих радикалов в любой ориентации:



14. Применение по любому из пп.8-13, отличающееся тем, что Q является водородом.

15. Применение по любому из пп.1-13, отличающееся тем, что Q обозначает радикал, выбранный из любых двухвалентных радикалов, указанных в любом из пп.8-11 с одной ненасыщенной валентностью, насыщенной водородом или возможным заместителем.

16. Применение по любому из пп.8-15, отличающееся тем, что n равен 0.

17. Применение по любому из пп.8-16, отличающееся тем, что m равен 0.

18. Применение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что длина радикала R_3 не превышает длину неразветвленной насыщенной углеводородной цепи с 14 атомами углерода.

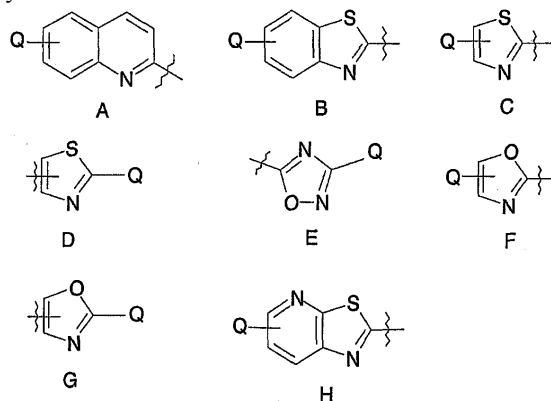
19. Применение по любому из пп.1-17, отличающееся тем, что длина радикала R_3 эквивалентна длине неразветвленного насыщенного углеводородного радикала, содержащего от 6 до 12 или от 9 до 12 атомов углерода.

20. Применение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что Alk^1 и Alk^2 , если они имеются, являются возможно замещенными линейным C_1 - C_6 алкиленом, C_2 - C_6 алкениленом или C_2 - C_6 алкиниленом, каждый из которых может оканчиваться или прерываться $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O_2)-$, $-NH-$,

$-N(CH_3)-$ или $-N(CH_2CH_3)-$, $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$.

21. Применение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что R и любые возможные заместители, содержащиеся в Alk^1 , Alk , Z и Q, выбраны из метила, этила, циклопропила, оксо, гидроксиль, галогена, циано, ацетила, amino, метиламино, диметиламино, ацетиламино, карбаматной группы и CH_2OH .

22. Применение по п.4, отличающееся тем, что R_2 обозначает водород и R_3 обозначает радикал, выбранный из радикалов формул A-H:



где Q указан в п.1 и где любой незамещенный атом углерода в кольце может быть замещен.

23. Применение по п.22, отличающееся тем, что Q представляет собой водород или возможно замещенный фенил.

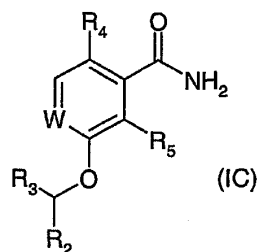
24. Применение по п.4, отличающееся тем, что R_2 является водородом и R_3 является возможно замещенным хинолин-2-илом, бензотиазол-2-илом, тиазолпиридин-2-илом, тиазол-2-илом, тиазол-4-илом, тиазол-5-илом, оксазол-2-илом, оксазол-4-илом, оксадиазол-3-илом или оксадиазол-5-илом.

25. Применение по п.24, отличающееся тем, что R_3 замещен возможно замещенным фенилом.

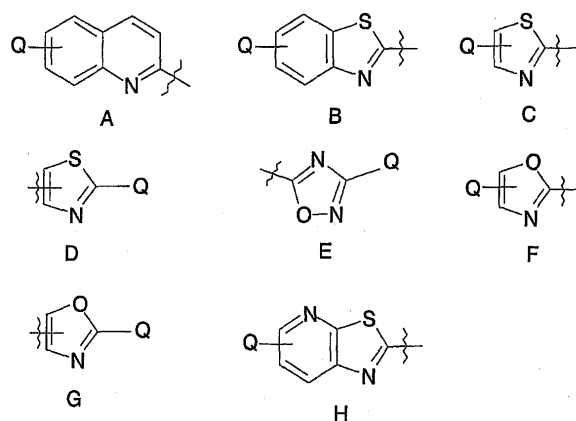
26. Применение по любому из пп.22-24, отличающееся тем, что любой возможный заместитель в R_3 выбран из метила, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, этила, циклопропила, оксо, гидроксиль, $-F$, $-Cl$, $-Br$, циано, ацетила, amino, метиламино, диметиламино, ацетиламино, карбаматной группы, $-CONH_2$, нитро, $-COOH$ и $-CH_2OH$.

27. Применение по любому из пп.8-13, 15, 20, 22-25, отличающееся тем, что возможные заместители, содержащиеся в Alk^1 , Alk^2 , Z и Q, выбраны из 1-4 совместимых заместителей, каждый из которых может независимо означать (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_1-C_6) алкокси, гидроксиль, (C_1-C_6) алкил, меркапто, меркапто (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкилтио, галоген, полностью или частично фторированный (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) алкокси или (C_1-C_3) алкилтио, нитро, нитрил $(-CN)$, оксо $(=O)$, фенил, фенокси, моноциклический гетероарил или гетероарилокси, содержащие 5 или 6 атомов в кольце, $-COOR^A$, $-COR^A$, $-OCOR^A$, $-SO_2R^A$, $-CONR^AR^B$, $-SO_2NR^AR^B$, $-NR^AR^B$, $CONR^AR^B$, $-NR^BCOR^A$, $-NR^BCOOR^A$, $-NR^BSO_2OR^A$ или $-NR^AONR^AR^B$, где R^A и R^B независимо обозначают водород или (C_1-C_6) алкил или, в случае когда R^A и R^B соединены с одним и тем же атомом N, R^A и R^B , взятые вместе с этим атомом азота, могут образовать циклическое азотсодержащее кольцо.

28. Соединение, которое представляет собой замещенный бензамид или пиридиламид формулы (IC), или его соль, гидрат или сольват



где W обозначает $=C(R_1)-$ или $=N-$; R_1 обозначает водород или фтор и R_2 обозначает водород, метил или фтор; R_4 и R_5 независимо обозначают фтор или хлор или один из R_4 и R_5 обозначает водород, в то время как другой является фтором или хлором; и R_3 обозначает радикал, выбранный из радикалов следующих формул A-H, где каждое свободное положение в кольце может быть замещено:



где Q обозначает водород, галоген, нитрил или гидроксил; или возможно замещенный моноциклический карбоциклический или гетероциклический радикал, содержащие 3-6 атомов в кольце, или возможно замещенный бициклический гетероциклический радикал, содержащий 5-10 атомов в кольце, причем возможно замещенный означает замещенный 1-4 совместимыми заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкокси, гидроксид, гидроксид(C₁-C₆)алкила, меркапто, меркапто(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкилтио, галогена, полностью или частично фторированного (C₁-C₃)алкила, (C₁-C₃)алкокси или (C₁-C₃)алкилтио, нитро, нитрила (-CN), оксо (=O), фенила, фенокси, моноциклического гетероарила или гетероарилокси, содержащего 5 или 6 атомов в кольце, -COOR^A, -COR^A, -OCOR^A, -SO₂R^A, -CONR^AR^B, -SO₂NR^AR^B, -NR^AR^B, OCONR^AR^B, -NR^BCOR^A, -NR^BCOOR^A, -NR^BSO₂OR^A или -NR^ACONR^AR^B, где R^A и R^B независимо обозначают водород или (C₁-C₆)алкил или, в случае когда R^A и R^B соединены с одним и тем же атомом N, R^A и R^B, взятые вместе с этим атомом азота, могут образовать циклическое азотсодержащее кольцо.

29. Соединение по п.28, отличающееся тем, что W обозначает =CH- и R₂ является водородом.

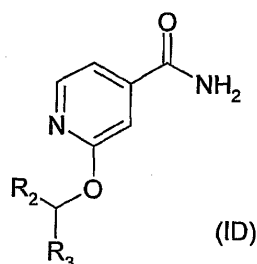
30. Соединение по п.28, отличающееся тем, что Q в радикале R₃ является водородом или возможно замещенным фенилом.

31. Соединение по п.28 или 29, отличающееся тем, что R₃ является возможно замещенным хинолин-2-илом, бензотиазол-2-илом, тиазолпиридин-2-илом, тиазол-2-илом, тиазол-4-илом, тиазол-5-илом, оксадиазол-3-илом, оксадиазол-5-илом, оксазол-2-илом, оксазол-4-илом, оксазол-5-илом.

32. Соединение по п.30, отличающееся тем, что R₃ замещен возможно замещенным фенилом.

33. Соединение по любому из пп.28-32, отличающееся тем, что любой возможный заместитель в R₃ выбран из метила, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, этила, циклопропила, оксо, гидроксид, -F, -Cl, -Br, циано, ацетила, amino, метиламино, диметиламино, ацетиламино, карбаматной группы, -CONH₂, нитро, -COOH и -CH₂OH.

34. Соединение, которое представляет собой пиридиламид формулы (ID) или его соль, гидрат или сольват



где R₂ обозначает водород, метил или фтор и R₃ имеет значения, указанные в п.28.

35. Соединение по п.34, отличающееся тем, что R₂ обозначает водород.

36. Соединение по п.34 или 35, отличающееся тем, что Q в радикале R₃ является водородом или возможно замещенным фенилом.

37. Соединение по п.34 или 35, отличающееся тем, что R₃ является возможно замещенным хинолин-2-илом, бензотиазол-2-илом, тиазолпиридин-2-илом, тиазол-2-илом, тиазол-4-илом, тиазол-5-илом, оксадиазол-3-илом, оксадиазол-5-илом, оксазол-2-илом, оксазол-4-илом, оксазол-5-илом.

38. Соединение по п.37, отличающееся тем, что R₃ замещен возможно замещенным фенилом.

39. Соединение по любому из пп.34-38, отличающееся тем, что любой возможный заместитель в R₃ выбран из метила, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, этила, циклопропила, оксо, гидроксид, -F, -Cl, -Br, циано, ацетила, amino, метиламино, диметиламино, ацетиламино, карбаматной группы, -CONH₂, нитро, -COOH и -CH₂OH.

40. Соединение по любому из пп.28, 30-32 или 36-38, отличающееся тем, что возможные заместители, содержащиеся в Q, выбраны из 1-4 совместимых заместителей, каждый из которых может независи-

мо означать (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)алкокси, гидроксигруппы, гидроксигруппы (C₁-C₆)алкил, меркапто, меркапто(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкилтио, галоген, полностью или частично фторированный (C₁-C₃)алкил, (C₁-C₃)алкокси или (C₁-C₃)алкилтио, нитро, нитрил (-CN), оксо (=O), фенил, феноксигруппы, моноциклический гетероарил или гетероарилокси, содержащие 5 или 6 атомов в кольце, -COOR^A, -COR^A, -OCOR^A, -SO₂R^A, -CONR^AR^B, -SO₂NR^AR^B, -NR^AR^B, OCONR^AR^B, -NR^BCOR^A, -NR^BCOOR^A, -NR^BSO₂OR^A или -NR^ACONR^AR^B, где R^A и R^B независимо обозначают водород или (C₁-C₆)алкил или, в случае когда R^A и R^B соединены с одним и тем же атомом N, R^A и R^B, взятые вместе с этим атомом азота, могут образовать циклическое азотсодержащее кольцо.

41. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.28-39, и фармацевтически приемлемый носитель.

42. Антибактериальная композиция, содержащая соединение по любому из пп.28-39 в количестве, эффективном для ингибирования роста бактерий, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

43. Применение соединения по любому из пп.28-39 для лечения бактериальной инфекции.

44. Способ лечения бактериальной инфекции, включающий введение субъекту страдающему от такой инфекции, соединения по любому из пп.28-39 в количестве, достаточном для ингибирования роста бактерий.

45. Способ обработки бактериального загрязнения субстрата, включающий нанесение на участок такого загрязнения соединения по любому из пп.28-39 в количестве, достаточном для ингибирования роста бактерий.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
