

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201990551 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(51) Int. Cl. C07D 413/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.08.22

(54) АНТИБИОТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 1614314.1

(32) 2016.08.22

(33) GB

(86) PCT/GB2017/052478

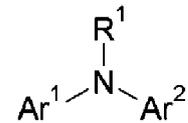
(87) WO 2018/037223 2018.03.01

(71) Заявитель:
ДИСКУВА ЛТД. (GB)

(72) Изобретатель:
Мео Др Пол, Кхан Др. Наваз (GB)

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

(57) Изобретение относится к антибиотическим соединениям формулы (I), к композициям, содержащим данные соединения, и способам лечения бактериальных заболеваний и инфекций. Соединения находят применение в лечении инфекции и заболевания, вызванного грамположительными и/или грамотрицательными бактериями, и, в частности, в лечении инфекции и заболевания, вызванного *Neisseria gonorrhoeae*.



(Формула I)

A1

201990551

201990551

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-555615EA/025

АНТИБИОТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Область техники

Настоящее изобретение относится к новому классу антибиотических соединений, как определено в настоящем изобретении, к композициям, содержащим данные соединения, и к способам лечения бактериальных заболеваний и инфекций, применяя данные соединения. Соединения находят применение в лечении инфекции и заболеваний, вызванных грамположительными и/или грамотрицательными бактериями, и в частности в лечении инфекции и заболеваний, вызванных *Neisseria gonorrhoeae*.

Уровень техники настоящего изобретения

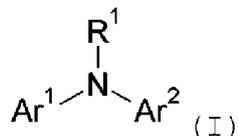
Существует острая необходимость в новых антибиотиках для того, чтобы противостоять возникновению новых бактериальных патогенов и устойчивости к существующим антибактериальным лекарственным средствам. Например, *Neisseria gonorrhoeae* эволюционировала до сверхбактерии с устойчивостью к ранее и в настоящее время рекомендуемым антимикробным агентам для лечения гонореи, и это является в настоящее время основной угрозой здоровью общества в мировом масштабе. Принимая во внимание общемировой характер гонореи, высокий темп применения антимикробных агентов, неоптимальный контроль и отслеживание антимикробной устойчивости и экстраординарной способности гонококков развиваться и сохранять устойчивость, существует риск, что серьезные осложнения гонореи будут возникать как повседневное неблагоприятное воздействие на людей вредных веществ, содержащихся в окружающей среде (Unemo and Schafer (2014) Clin Microbiol Rev. 27(3): 587-613).

Соответственно, существует необходимость в новых агентах для лечения бактериальной инфекции, например, для лечения грамотрицательных инфекций, включая в частности инфекцию *Neisseria gonorrhoeae*.

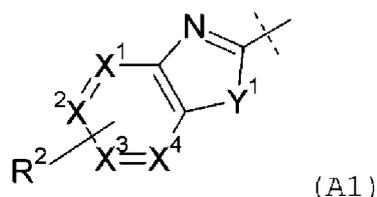
Сущность настоящего изобретения

Следовательно, в первом аспекте настоящего изобретения,

обеспечивают соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, производное, гидрат, сольват, комплекс, изомер, таутомер, биоизомер, N-оксид, эфир, пролекарство, изотоп или защищенную форму:



где Ar¹ имеет формулу (A1)



каждый X¹, X², X³ и X⁴ независимо выбран из N и CH;

Y¹ выбран из O и NR³,

R¹ выбран из водорода и C₁₋₄алкила;

R² представляет собой один или более необязательных заместителей, причем каждый независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, гидроксилC₁₋₄алкила, C₁₋₄алкила, галогенC₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогенC₁₋₄алкилокси, -C₁₋₄алкилC₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкокси, NR^{4A}R^{4B}, NO₂, -CONR^{4A}R^{4B}, -C₁₋₄алкилNR^{4A}R^{4B}, -C₁₋₄алкоксиNR^{4A}R^{4B}, C₃₋₇циклоалкила, морфолинила, C₂₋₄алкинила и -CO₂R⁴, где

R³ представляет собой водород или C₁₋₄алкил,

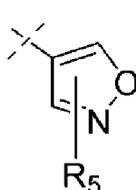
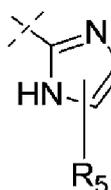
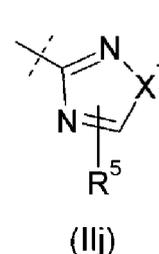
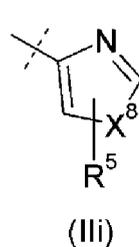
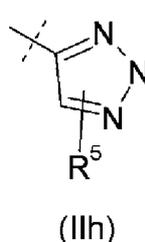
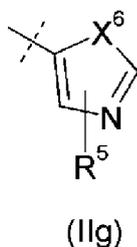
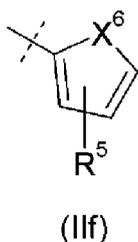
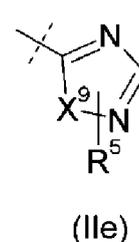
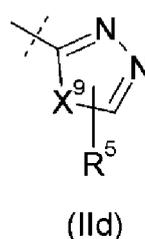
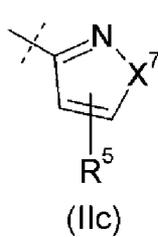
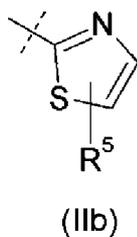
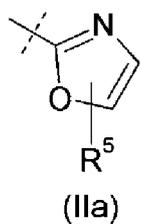
R⁴ представляет собой водород или C₁₋₄алкил,

каждый R^{4A} и R^{4B} независимо выбран из водорода, C₁₋₄алкила, -C₁₋₄алкилC₁₋₄алкокси и COR⁴, или

R^{4A} и R^{4B}, вместе с атомом азота, с которым они соединены, соединены, образуя циклическую аминогруппу, где циклическая аминогруппа необязательно замещена оксо;

Ar² представляет собой кольцевую систему, выбранную из групп (i), (ii) и (iii), где:

Группа (i) представляет собой 5-членную гетероарильную кольцевую систему, выбранную из любого из (IIa)-(IIm):



где каждый X^6 , X^7 , X^8 и X^9 независимо выбран из O, S, и NH, и R^5 представляет собой один или более необязательных заместителей, причем каждый независимо выбран из галогена, циано, C_{1-4} алкила, галоген C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-C_{1-4}$ алкил C_{1-4} алкокси, $-CO_2R^6$ и $-L-Q$, где:

L представляет собой линкерную группу, выбранную из простой связи, C_{1-3} алкилена и $-CO-$; и

Q представляет собой группу, выбранную из $NR^{5A}R^{5B}$, C_3 циклоалкила и 4-7 членного гетероциклила; и где 4-7 членное гетероциклильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и CO_2R^6 ;

каждый R^{5A} и R^{5B} независимо выбран из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, CO_2R^6 , $-C_{1-4}$ алкил- NR^8R^9 , $-C_{1-4}$ алкил C_{1-4} алкокси, фенила и 5 или 6-членного гетероарила, где фенильное или 5 или 6-членные гетероарильные кольца необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; или

R^{5A} и R^{5B} , вместе с атомом азота, с которым они соединены, соединены, образуя циклическую аминогруппу, где циклическая

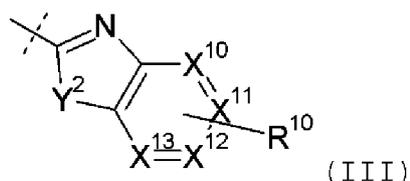
аминогруппа необязательно замещена одной или более группами, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, циано и CO_2R^6 ,

R^6 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или щелочной металл;

R^7 представляет собой C_{1-4} алкил

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

Группа (ii) представляет собой 5,6-конденсированную бициклическую гетероарильную кольцевую систему, имеющую формулу (III):



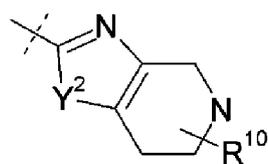
где Y^2 выбран из O и NR^{5c} ;

R^{5c} представляет собой водород или C_{1-4} алкил,

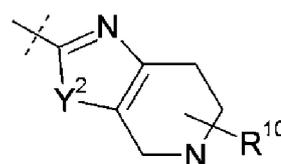
каждый X^{10} , X^{11} , X^{12} и X^{13} независимо выбран из N и CH;

R^{10} представляет собой один или более необязательных заместителей, причем каждый независимо выбран из галогена, циано, C_{1-4} алкила, галоген C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и $-CO_2R^4$;

Группа (iii) представляет собой конденсированную 5,6-конденсированную бициклическую кольцевую систему, имеющую формулу (IVa) или (IVb)



(IVa)

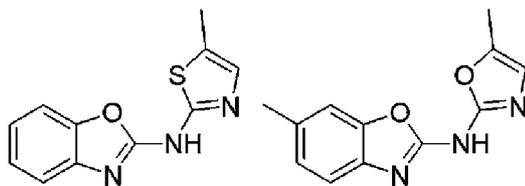


(IVb)

где Y^2 выбран из O и NR^{5c} ; и

R^{10} представляет собой один или более необязательных заместителей, причем каждый независимо выбран из галогена, циано, C_{1-4} алкила, галоген C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и $-CO_2R^4$;

При условии, что соединение формулы (I) является отличным от:



В другом аспекте, обеспечивают соединение, как определено выше, или его фармацевтически приемлемую соль, производное, гидрат, сольват, комплекс, изомер, таутомер, биоизостер, N-оксид, эфир, пролекарство, изотоп или защищенную форму, для применения в терапии или профилактике.

В другом аспекте, обеспечивают соединение, как определено выше, или его фармацевтически приемлемую соль, производное, гидрат, сольват, комплекс, изомер, таутомер, биоизостер, N-оксид, эфир, пролекарство, изотоп или защищенную форму, для применения в способе лечения инфекции или заболевания, вызванного бактерией.

В другом аспекте, обеспечивают соединение, как определено выше, или его фармацевтически приемлемую соль, производное, гидрат, сольват, комплекс, изомер, таутомер, биоизостер, N-оксид, эфир, пролекарство, изотоп или защищенную форму, вместе с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем.

В другом аспекте, обеспечивают применение соединения, как определено выше, или его фармацевтически приемлемой соли, производного, гидрата, сольвата, комплекса, изомера, таутомера, биоизостера, N-оксида, эфира, пролекарства, изотопа или защищенной формы для получения лекарственного средства для применения в лечении инфекции или заболевания, вызванного бактерией.

В другом аспекте, обеспечивают способ лечения инфекции или заболевания, вызванного бактерией у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения, как определено выше, или его фармацевтически приемлемой соли, производного, гидрата, сольвата, комплекса, изомера, таутомера, биоизостера, N-оксида, эфира, пролекарства, изотопа или защищенной формы.

В другом аспекте обеспечивают бактерицидную или бактериостатическую композицию, содержащую соединение или композицию, как определено выше.

В определенных вариантах осуществления, соединения настоящего изобретения обладают бактерицидной и/или бактериостатической активностью относительно *Neisseria gonorrhoeae*, и их можно применять в лечении или профилактике инфекции или заболевания, вызванного *Neisseria gonorrhoeae*.

Другие аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения представляют собой, как определено в прилагаемой формуле изобретения.

Подробное описание настоящего изобретения

Все публикации, патенты, патентные заявки и другие ссылки, приводимые в настоящем изобретении, включены в настоящее изобретение с помощью ссылки во всей своей полноте для всех целей, как если бы было конкретно и отдельно указано, что каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка включена с помощью ссылки и ее содержание излагалось целиком.

Определения и общие предпочтения

При применении в настоящем изобретении и если конкретно не указано иначе, предполагается, что следующие термины имеют следующие значения в добавление к более широким (или более узким) значениям, которые могли бы быть в данной области техники:

Если иначе не требуется по контексту, применение в настоящем изобретении единичной формы следует понимать как включающее множественную форму и наоборот. Термин "а" или "an", применяемые относительно некоторого объекта, следует понимать как относящийся к одному или более из объектов. Как таковые, термины "а" (или "an"), "один или более", и "по меньшей мере, один" применяют взаимозаменяемо в настоящем изобретении.

Как применяют в настоящем изобретении, термин "включают" или его варианты, такие как "включает" или "включая", следует понимать как указывающие на включение любого перечисленного целого (например, особенности, элемента, характеристики, свойства, стадии способа/процесса или ограничения) или группы

целых (например, особенностей, элементов, характеристик, свойств, стадий способа/процесса или ограничений), но не исключение любого другого целого или группы целых. Таким образом, как применяют в настоящем изобретении, термин "включая" является включающим или неограниченным и не исключает дополнительных, не перечисленных целых или стадий способа/процесса.

Как применяют в настоящем изобретении, термин "включая" применяют для указания на присутствие только перечисленного целого (например, особенности, элемента, характеристики, свойства, стадии способа/процесса или ограничения) или группы целых (например, особенностей, элементов, характеристик, свойств, стадий способа/процесса или ограничений).

Как применяют в настоящем изобретении, термин "заболевание" применяют для определения любого ненормального состояния, которое нарушает физиологическую функцию и связанное со специфическими симптомами. Термин применяют в широком значении для включения любого расстройства, заболевания, отклонения от нормы, патологии, недомогания, состояния или симптома, при котором физиологическая функция нарушена безотносительно природы этиологии (или в этой связи уместно обратить внимание на то, установлен ли этиологический базис заболевания). Следовательно, он включает состояния, возникающие в результате травмы, повреждения, операции, радиочастотной ампутации, отравления или дефицита питательных веществ.

Как применяют в настоящем изобретении, термин "бактериальное заболевание" относится к любому заболеванию, которое включает (например, вызвано, обострено, связано с или характеризуется наличием) бактерию, находящуюся и/или размножающуюся в теле и/или клетках субъекта. Следовательно, термин включает заболевания, вызванные или обостренные бактериальными токсинами (которую можно также называть в настоящем изобретении "бактериальной интоксикацией").

Как применяют в настоящем изобретении, термин "бактериальная инфекция" применяют для определения состояния, в котором субъект

заражен бактерией. Инфекция может быть симптомной или бессимптомной. В первом случае, субъекта можно определить как зараженного на основании установленных диагностических показателей. В последнем случае, субъекта можно определить как зараженного на основании различных тестов, включая, например, биохимические тесты, серологические тесты, микробиологическую культуру и/или микроскопию.

Таким образом, настоящее изобретение находит применение в лечении субъектов, для которых диагностирована или определена бактериальная инфекция (например, *Neisseria gonorrhoeae*).

Как применяют в настоящем изобретении, термин "лечение" или "лечить" относится к воздействию (например, введению агента субъекту), которое вылечивает, облегчает или ослабляет симптомы заболевания или устраняет (или уменьшает воздействие) его причины (причин) (например, бактерию, являющуюся причиной). В данном случае, термин применяют синонимично с термином "терапия". Таким образом, лечение инфекции согласно настоящему изобретению характеризуется (прямым или опосредованным) бактериостатическим и/или бактерицидным действием соединений настоящего изобретения. Таким образом, соединения настоящего изобретения находят применение в способах уничтожения или предотвращения роста бактериальных клеток.

Кроме того, термины "лечение" или "лечить" относятся к воздействию (например, например, введению агента субъекту), которое предотвращает или задерживает возникновение или развитие заболевания или снижает (или устраняет) его распространение в пределах популяции, подвергаемой лечению. В данном случае, термин лечение применяют синонимично с термином "профилактика".

Термин "субъект" (которого следует понимать как включающего "индивида", "животного", "пациента" или "млекопитающего", где позволяет контекст) определяет любого субъекта, в частности субъекта, являющегося млекопитающим, которому показано лечение. Субъекты, являющиеся млекопитающими, включают, но не ограничиваются, людей, домашних животных, сельскохозяйственных животных, зоопарковых животных, спортивных животных, домашних

животных, таких как собаки, кошки, морские свинки, кролики, крысы, мыши, лошади, быки, коровы; приматов, таких как человекообразные обезьяны, нечеловекообразные обезьяны, орангутанги и шимпанзе; псовых, таких как собаки и волки; кошачьих, таких как кошки, львы и тигры; непарнокопытных, таких как лошади, ослы и зебры; мясомолочных животных, таких как коровы, свиньи и овцы, и копытных, таких как олени и жирафы; грызунов, таких как мыши, крысы, хомяки и морские свинки; и так далее. В предпочтительных вариантах осуществления субъект представляет собой человека, например, ребенка или пожилого человека.

Термины *грамтрицательная бактерия* и *грамположительная бактерия* представляют собой термины настоящей области техники, определяющие два различных класса бактерий на основе определенных характеристик окрашивания клеточных стенок.

Термин *грамположительная бактерия* с низким содержанием G+C представляет собой термин данной области техники, определяющий конкретный подкласс эволюционно родственных бактерий среди грамположительных бактерий на основе состава оснований в ДНК. Данный подкласс включает *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Listeria* spp., *Bacillus* spp., *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp. и *Lactobacillus* spp.).

Термин *грамположительная бактерия* с высоким содержанием G+C представляет собой термин данной области техники, определяющий конкретный подкласс эволюционно родственных бактерий среди грамположительных бактерий на основе состава оснований в ДНК. Данный подкласс включает актиномицеты (актинобактерии), включая *Actinomyces* spp., *Arthrobacter* spp., *Corynebacterium* spp., *Frankia* spp., *Micrococcus* spp., *Micromonospora* spp., *Mycobacterium* spp., *Nocardia* spp., *Propionibacterium* spp. и *Streptomyces* spp.

Как применяют в настоящем изобретении, предполагается, что термин "комбинация", как применяют к двум или более соединениям и/или агентам (также называемым в настоящем изобретении компонентами), определяет материал, в котором смешаны два или

более соединений/агентов. Термины "комбинированные" и "комбинирование" в данном контексте следует интерпретировать соответственно.

Ассоциат двух или более соединений/агентов в комбинации может быть физическим или нефизическим. Примеры физически ассоциированных смешанных соединений/агентов включают:

композиции (например, единичные составы), содержащие два или более соединений/агентов в смеси (например, в одной единичной дозе);

композиции, содержащие материал, в которых два или более соединений/агентов химически/физико-химически соединены (например, сшивкой, молекулярной агломерацией или связыванием с общей молекулой носителя);

композиции, содержащие материал, в котором два или более соединений/агентов химически/физико-химически совместно упакованы (например, распределены на или в липидных везикулах, частицах (например, микро-или наночастицах) или эмульсионных каплях);

фармацевтические наборы, фармацевтические упаковки или упаковки для пациентов, в которых два или более соединений/агентов упакованы совместно или представлены совместно (например, как часть набора единичных доз);

Примеры нефизически ассоциированных комбинированных соединений/агентов включают:

материал (например, неоднocomпонентный состав), содержащий, по меньшей мере, один из двух или более соединений/агентов вместе с инструкциями для приготовления ассоциата, по меньшей мере, одного компонента/агента, получая физический ассоциат двух или более соединений/агентов;

материал (например, неоднocomпонентный состав), содержащий, по меньшей мере, один из двух или более соединений/агентов вместе с инструкциями для комбинированной терапии с двумя или более соединениями/агентами;

материал, содержащий, по меньшей мере, один из двух или более соединений/агентов вместе с инструкциями для введения

популяции пациентов, в которой вводили (или вводят) другой (другие) из двух или более соединений/агентов;

материал, содержащий, по меньшей мере, один из двух или более соединений/агентов в количестве или в форме, которая специально приспособлена для применения в комбинации с другим (другими) из двух или более соединений/агентов.

Как применяют в настоящем изобретении, предполагается, что термин "комбинированная терапия" определяет терапии, которые включают применение комбинации двух или более соединений/агентов (как определено выше). Таким образом, ссылки на "комбинированная терапия", "комбинации" и применение соединений/агентов "в комбинации" в данной заявке могут относиться к соединениям/агентам, которые вводят как часть одного общего режима лечения. Как таковая, позология каждого из двух или более соединений/агентов может различаться: каждый можно вводить одновременно или в различные моменты времени. Следовательно, ясно, что соединения/агенты комбинации можно вводить последовательно (например, перед или после) или одновременно, или в одном фармацевтическом составе (т.е., вместе), или в различных фармацевтических составах (т.е., отдельно). Одновременно в одном составе представляет собой единичный состав, тогда как одновременно в различных фармацевтических составах не является единичным. Каждый из двух или более соединений/агентов в комбинированной терапии можно также вводить различным путем и/или согласно различным режимам/продолжительности дозирования.

Как применяют в настоящем изобретении, термин "фармацевтический набор" определяет набор одной или более единичных доз фармацевтической композиции вместе со средством дозирования (например, измерительным устройством) и/или средством доставки (например, ингалятором или шприцом), причем все необязательно содержатся в общей внешней упаковке. В фармацевтических наборах, содержащих комбинацию двух или более соединений/агентов, отдельные соединения/агенты могут представлять собой единичные или неединичные составы. Единичная

доза (дозы) могут содержаться в блистерной упаковке. Фармацевтический набор может необязательно дополнительно содержать инструкции для применения.

Как применяют в настоящем изобретении, термин "фармацевтическая упаковка" определяет набор одной или более единичных доз фармацевтической композиции, необязательно содержащейся в общей внешней упаковке. В фармацевтических упаковках, содержащих комбинацию двух или более соединений/агентов, отдельные соединения/агенты могут представлять собой единичные или неединичные составы. Единичная доза (дозы) может содержаться в блистерной упаковке. Фармацевтическая упаковка может необязательно дополнительно содержать инструкции для применения.

Как применяют в настоящем изобретении, термин "упаковка для пациента" определяет упаковку, предписанную пациенту, которая содержит фармацевтические композиции для всего курса лечения. Упаковки для пациента обычно содержат одну или более блистерных упаковок. Упаковки для пациента имеют преимущества по сравнению с традиционными назначениями, где фармацевт обеспечивает пациента фармацевтическим средством из большой бестарной партии, в том, что пациент имеет доступ к листку-вкладышу, содержащемуся в упаковке для пациента, обычно отсутствующему в назначениях пациенту. Показано, что включение листка-вкладыша улучшает соблюдение пациентом инструкций лечащего врача. Комбинации настоящего изобретения могут обеспечивать терапевтически действенный эффект относительно терапевтического эффекта отдельных соединений/агентов при отдельном введении.

Как применяют в настоящем изобретении, эффективное количество или терапевтически эффективное количество соединения определяет количество, которое можно вводить субъекту без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, в соответствии с приемлемым соотношением риск/польза, но количество, которое является достаточным для обеспечения требуемого эффекта, например, лечения или профилактики, проявляемых долговременным или

временным улучшением состояния пациента. Количество будет изменяться от субъекта к субъекту, в зависимости от возраста и общего состояния индивида, пути введения и других факторов. Таким образом, когда можно установить точное эффективное количество, специалист в данной области техники может определить подходящее "эффективное" количество в любом отдельном случае, применяя стандартные эксперименты и общедоступные сведения. Терапевтический результат в данном контексте включает ликвидацию или ослабление симптомов, снижение боли или дискомфорта, увеличение продолжительности жизни, улучшение подвижности и другие маркеры клинического улучшения. Терапевтический результат может и не быть полным выздоровлением.

Как применяют в настоящем изобретении, "профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективному, при дозах и в течение необходимого периода времени, для достижения требуемого профилактического результата. Обычно, поскольку профилактическую дозу применяют на субъекте перед или на ранней стадии заболевания, профилактически эффективное количество будет являться меньшим, чем терапевтически эффективное количество.

Предполагается, что термин "дополнительный агент", как применяют в настоящем изобретении, определяет любое соединение или композицию, которая обеспечивает эффективную комбинацию (как определяют в настоящем изобретении) при комбинировании с соединением настоящего изобретения. Следовательно, дополнительный агент или лечение может делать вклад в эффективность (например, обеспечением синергического или дополнительного эффекта или потенцированием активности соединения настоящего изобретения).

Термин "эффективный" включает полезные эффекты, такие как аддитивность, синергизм, сниженные побочные эффекты, сниженная токсичность или улучшенные характеристики или активность. Предпочтительно, действенный эффект может обеспечивать меньшие дозы каждого или любого из компонентов, которые будут вводить пациенту, посредством этого снижая токсичность, при этом

обеспечивая и/или сохраняя тот же терапевтический эффект. *Синергический* эффект в настоящем контексте относится к терапевтическому эффекту, обеспечиваемому комбинацией, который является большим, чем сумма терапевтических эффектов компонентов комбинации при предоставлении по отдельности. *Дополнительный* эффект в настоящем контексте относится к терапевтическому эффекту, обеспечиваемому комбинацией, который является большим, чем терапевтический эффект любого из компонентов комбинации при предоставлении по отдельности.

Термин "дополнительный", как применяют к применению соединений и композиций настоящего изобретения в терапии или профилактике, определяет применения, в которых материалы вводят вместе с одним или более другими лекарственными средствами, воздействиями, режимами или терапиями (такими как хирургическая операция и/или облучение). Данные дополнительные терапии могут включать одновременное, раздельное или последовательное введение/применение материалов настоящего изобретения и другой терапии (терапий). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, дополнительное применение материалов настоящего изобретения отражается в формулировании фармацевтических композиций настоящего изобретения. Например, дополнительное применение может отражаться в конкретной единичной дозе, или в составах, в которых соединение настоящего изобретения присутствует в смеси с другим лекарственным средством (средствами), с которым его будут применять дополнительно (или даже физически ассоциированным с другим лекарственным средством (средствами) в единичной стандартной дозе). В других вариантах осуществления, дополнительное применение соединений или композиций настоящего изобретения может отражаться в составе фармацевтических наборов настоящего изобретения, где соединение настоящего изобретения совместно упаковывают (например, как часть набора единичных доз) с другим лекарственным средством (средствами), с которым его будут применять дополнительно. В еще других вариантах осуществления, дополнительное применение соединений настоящего изобретения может отражаться в содержании

информации и/или инструкциях, совместно упакованных с соединением, относящимся к составу и/или позологии.

Термин *фармацевтически приемлемая соль*, как применяют к соединениям настоящего изобретения, определяет любую нетоксическую соль присоединения органической или неорганической кислоты свободного основания, которая является пригодной для применения в контакте с тканями людей и низших животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции и которая соответствует приемлемому соотношению риск/польза. Подходящие фармацевтически приемлемые соли являются хорошо известными в данной области техники. Примеры представляют собой соли с неорганическими кислотами (например, хлористоводородной, бромистоводородной, серной и фосфорной кислотами), органическими карбоновыми кислотами (например, уксусной, пропионовой, гликолевой, молочной, пировиноградной, малоновой, янтарной, фумаровой, яблочной, винной, лимонной, аскорбиновой, малеиновой, гидроксималеиновой, дигидроксималеиновой, бензойной, фенилуксусной, 4-аминобензойной, 4-гидроксibenзойной, антралиловой, коричной, салициловой, 2-феноксibenзойной, 2-ацетоксибензойной и миндальной кислотами) и органическими сульфокислотами (например, метансульфокислотой и п-толуолсульфокислотой).

Термин *фармацевтически приемлемое производное*, как применяют к соединениям настоящего изобретения, определяет соединения, которые получают (или можно получить) химической дериватизацией исходных соединений настоящего изобретения. Следовательно, фармацевтически приемлемые производные являются пригодными для введения или применения в контакте с тканями млекопитающих без избыточной токсичности, раздражения или аллергической реакции (т.е. в соответствии с приемлемым соотношением риск/польза). Предпочтительные производные представляют собой производные, полученные (или которые можно получить) алкилированием, этерификацией или ацилированием исходных соединений настоящего изобретения. Производные могут быть активными сами по себе, или могут быть неактивными до обработки *in vivo*. В последнем случае, производные настоящего

изобретения действуют как пролекарства. Особенно предпочтительные пролекарства представляют собой эфирные производные, которые этерифицированы по одному или более свободных гидроксиллов и которые активируются гидролизом *in vivo*. Другие предпочтительные пролекарства представляют собой ковалентно соединенные соединения, которые высвобождают активное исходное лекарственное средство согласно общей формуле (I) после расщепления ковалентной связи (связей) *in vivo*.

В своем самом широком аспекте, настоящее изобретение предполагает все оптические изомеры, рацемические формы и диастереоизомеры соединений, описанных в настоящем изобретении. Специалисту в данной области техники ясно, что, вследствие асимметрически замещенных атомов углерода, присутствующих в соединениях настоящего изобретения, соединения можно получать в оптически чистой и рацемической формах. Если хиральный центр или другая форма изомерного центра присутствует в соединении настоящего изобретения, все формы данного изомера или изомеров, включая энантиомеры и диастереоизомеры, предполагаются включенными в настоящее изобретение. Соединения настоящего изобретения, содержащие хиральный центр (или несколько хиральных центров) можно применять в виде рацемической смеси, энантиомерно обогащенной смеси, или рацемическую смесь можно разделять, применяя хорошо известные способы, и отдельный энантиомер можно применять отдельно. Таким образом, ссылки на конкретные соединения настоящего изобретения включают продукты в виде смеси диастереоизомеров, в виде индивидуальных диастереоизомеров, в виде смеси энантиомеров, а также в форме отдельных энантиомеров.

Следовательно, настоящее изобретение предполагает все оптические изомеры и их рацемические формы соединений настоящего изобретения и, если не указано иначе (например, применением структурных формул со штрихованными клиновидными связями), предполагается, что соединения, показанные в настоящем изобретении, включают все возможные оптические изомеры соединений, как показано. В случаях, когда стереохимическая форма соединения является важной для фармацевтического применения, настоящее изобретение предполагает применение

выделенного эутомера.

Термин *биоизомер* (или просто *изомер*) представляет собой термин настоящей области техники, применяемый для определения аналогов лекарственного средства, в которых один или более атомов (или групп атомов) замещены замещающими атомами (или группой атомов), имеющими аналогичные пространственные и/или электронные характеристики с атомами, которые они замещают. Замещение атома водорода или гидроксильной группы атомом фтора представляет собой обычно применяемое биоизомерное замещение. Кремниевое замещение (C/Si-обмен) представляет собой относительно недавний способ для получения изомеров. Данный подход включает замещение одного или более конкретных атомов углерода в соединении кремнием (для обзора, смотри Tacke and Zilch (1986) *Endeavour*, New Series 10: 191-197). Замещенные кремнием изомеры (кремниевые изомеры) могут проявлять улучшенные фармакологические свойства, и могут, например, быть лучше переносимыми, иметь больший период полураспада или проявлять повышенную активность (смотри, например, Englebienne (2005) *Med. Chem.*, 1(3): 215-226). Аналогично, замещение атома одним из его изотопов, например, водорода дейтерием, может также приводить к улучшенным фармакологическим свойствам, например, приводя к большему периоду полураспада (смотри, например, Kushner et al (1999) *Can J Physiol Pharmacol.* 77(2):79-88). В своем самом широком аспекте, настоящее изобретение предполагает все биоизомеры (и конкретно, все кремниевые биоизомеры и все дейтериевые биоизомеры) соединений настоящего изобретения.

Все ссылки на конкретные химические соединения в настоящем изобретении следует интерпретировать как включающие сами соединения, и также, в соответствующих случаях, их фармацевтически приемлемые соли, производные, гидраты, сольваты, комплексы, изомеры, таутомеры, биоизомеры, *N*-оксиды, эфиры, пролекарства, изотопы или защищенные формы.

Термин " C_{1-4} -алкил" обозначает нормальную или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода. Что касается частей диапазона C_{1-4} -алкила, предполагаются все его

подгруппы, такие как C_{1-3} -алкил, C_{1-2} -алкил, C_{2-4} -алкил, C_{2-3} -алкил и C_{3-4} -алкил. Примеры указанного C_{1-4} -алкила включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил.

Термин " C_{1-4} -алкилен" обозначает нормальную или разветвленную двухвалентную насыщенную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 4 атомов углерода. C_{1-4} -алкиленовая цепь может быть присоединена к остатку молекулы и радикальной группе через один атом углерода в цепи или через любые два атома углерода в цепи. Примеры C_{1-4} -алкиленовых радикалов включают метилен $[-CH_2-]$, 1,2-этилен $[-CH_2-CH_2-]$, 1,1-этилен $[-CH(CH_3)-]$, 1,2-пропилен $[-CH_2-CH(CH_3)-]$ и 1,3-пропилен $[-CH_2-CH_2-CH_2-]$. При ссылке на " C_{1-4} -алкиленовый" радикал, предполагаются все его подгруппы, такие как C_{1-2} -алкилен, C_{1-3} -алкилен, C_{2-3} -алкилен или C_{3-4} -алкилен.

Термин " C_{2-4} алкинил" обозначает нормальную или разветвленную моновалентную насыщенную углеводородную цепь, содержащую 2-4 атомов углерода и содержащую, по меньшей мере, одну углерод-углеродную тройную связь. C_{2-4} Алкинильная цепь может быть присоединена к остатку молекулы через углерод в цепи. Примеры указанного C_{2-4} алкинила включают этинил, пропаргил, бут-1-инил и бут-2-инил. При ссылке на " C_{2-4} алкинил", предполагаются все его подгруппы, такие как C_{2-3} алкинил и C_{3-4} алкинил.

Термин " C_{1-4} -алкокси" относится к нормальной или разветвленной C_{1-4} -алкильной группе, которая присоединена к остатку молекулы через атом кислорода. Что касается частей диапазона C_{1-4} -алкокси, предполагаются все его подгруппы, такие как C_{1-3} -алкокси, C_{1-2} -алкокси, C_{2-4} -алкокси, C_{2-3} -алкокси и C_{3-4} -алкокси. Примеры указанного C_{1-4} -алкокси включают метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси и *трет*-бутокси.

Термин "галоген- C_{1-4} -алкил" обозначает нормальную или разветвленную C_{1-4} -алкильную группу, в которой ее один или более атомов водорода замещены галогеном. Примеры указанного галоген- C_{1-4} -алкила включают фтор- C_{1-4} -алкил, такой как фторметил, трифторметил или 2-фторэтил, и хлор- C_{1-4} -алкил, такой как трихлорметил.

Термин "галоген- C_{1-4} -алкокси" обозначает нормальную или разветвленную C_{1-4} -алкильную группу, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном и которая соединена с остатком молекулы через атом кислорода. Примеры указанного галоген- C_{1-4} -алкила включают фтор- C_{1-4} -алкил, такой как фторметил, трифторметил или 2-фторэтил, и хлор- C_{1-4} -алкил, такой как трихлорметил.

Термин " C_{1-4} -алкил-Х", где Х представляет собой заместитель, обозначает то, что один Х заместитель соединен с любым атомом углерода C_{1-4} -алкила. Указанный C_{1-4} -алкил-Х может быть соединен с остатком молекулы через атом углерода C_{1-4} -алкила. Заместитель Х может представлять собой любой заместитель, такой как $-NR^{4A}R^{4B}$, $-C_{1-4}$ -алкокси и C_{3-7} -циклоалкил. Примеры " C_{1-4} -алкил-Х" групп включают $-CH_2-NR^{4A}R^{4B}$, $-CH_2CH_2-NR^{4A}R^{4B}$, $-CH_2CH(NR^{4A}R^{4B})CH_3-$, $-CH_2CH_2OCH_3$ и $-C(H)(OCH_3)CH_3$.

"Галоген" относится к фтору, хлору, бромю или йоду, предпочтительно фтору и хлору, самое предпочтительное фтору.

"Гидрокси" и "гидроксил" относятся к $-OH$ радикалу.

Термин "гидроксил C_{1-4} алкил" обозначает нормальную или разветвленную C_{1-4} алкил группу, в которой один или более атомов водорода замещены гидрокси и которая соединена с остатком молекулы через атом углерода C_{1-4} алкильной группы. Примеры указанного гидроксил C_{1-4} алкила включают $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$ и $CH_2CH_2CH_2OH$.

"Циано" относится к $-CN$ радикалу.

"Оксо" относится к карбонильной группе $=O$.

"Щелочной металл" относится к элементам, занимающим 1 группу периодической таблицы. Примеры указанных щелочных металлов включают литий, натрий и калий.

"Необязательный" или "необязательно" обозначает то, что впоследствии описанное событие или обстоятельство может не обязательно возникать, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство возникает, и случае, в которых оно не возникает.

Термин "C₃₋₇-циклоалкил" относится к моноциклической насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной кольцевой системе, содержащей от 3 до 7 атомов углерода. Примеры указанного C₃₋₇-циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклогептенил. Что касается частей диапазона "C₃₋₇-циклоалкила", предполагаются все его подгруппы, такие как C₃₋₇-циклоалкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₃₋₅-циклоалкил, C₃₋₄-циклоалкил, C₄₋₇-циклоалкил, C₄₋₆-циклоалкил, C₄₋₅-циклоалкил, C₅₋₇-циклоалкил, C₅₋₆-циклоалкил и C₆₋₇-циклоалкил.

Термины "гетероциклил" и "гетероциклическое кольцо" обозначает неароматическую, полностью насыщенную или частично ненасыщенную, предпочтительно полностью насыщенную, моноциклическую кольцевую систему, содержащую 4-7 кольцевых атомов, особенно 5 или 6 кольцевых атомов, в которой один или более из кольцевых атомов является отличным от углерода, такой как азот, сера или кислород. Указанная кольцевая система может быть присоединена к остатку молекулы через гетероатом или атом углерода кольцевой системы. Примеры гетероциклических групп включают, но не ограничиваются, пиперидинил, морфолинил, гомоморфолинил, азепанил, пиперазинил, оксопиперазинил, диазепинил, тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, пирролидинил, тетрагидрофуранил и дигидропирролил.

Термины "гетероарил" и "гетероароматическое кольцо" обозначает моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 5-6 кольцевых атомов, в котором один или более кольцевых атомов являются отличными от углерода, такими как азот, сера или кислород. Обычно гетероарильное кольцо будет содержать вплоть до 4 гетероатомов, более обычно вплоть до 3 гетероатомов, более обычно вплоть до 2, например, один гетероатом. Указанное гетероароматическое кольцо может быть присоединено к остатку молекулы или через гетероатом или через атом углерода кольцевой системы. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются, фурил, пирролил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, имидазолил, оксатриазол,

тиазолил, изотиазолил, тетразолил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, триазинил и тиadiaзолил. В некоторых вариантах осуществления, гетероарильное кольцо содержит, по меньшей мере, один кольцевой атом азота. Атомы азота в гетероарильных кольцах могут быть основными, как в случае имидазола или пиридина, или по существу основными, как в случае индольного или пиррольного азота. В общем, количество основных атомов азота, присутствующих в гетероарильной группе, включая любые аминовые заместители кольца, будет меньше пяти.

Термины "ненасыщенное" и "частично насыщенное" относятся к кольцам, в которых кольцевая структура (структуры) содержат атомы, разделяющие более одной валентной связи, т.е., кольцо содержит, по меньшей мере, одну множественную связь, например, C=C, C≡C или N=C связь. Термин "полностью насыщенное" относится к кольцам, в которых нет множественных связей между кольцевыми атомами. Насыщенные карбоциклические группы включают циклоалкильные группы, как определено ниже. Частично насыщенные карбоциклические группы включают циклоалкеновые группы, как определено ниже.

Примеры моноциклических неароматических гетероциклических групп включают 5-, 6- и 7-членные моноциклические гетероциклические группы. Моноциклические неароматические гетероциклические группы можно присоединять к остатку молекулы или через гетероатом или через атом углерода гетероциклической группы. Конкретные примеры включают морфолин, пиперидин (например, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил и 4-пиперидинил), пирролидин (например, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил и 3-пирролидинил), пирролидон, пиран (2H-пиран или 4H-пиран), дигидротиофен, дигидропиран, дигидрофуран, дигидротиазол, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, диоксан, тетрагидропиран (например, 4-тетрагидропиранил), имидазолин, имидазолидинон, оксазолин, тиазолин, 2-пиразолин, пиразолидин, пиперазин и N-алкилпиперазины, такие как N-метилпиперазин. Дополнительные примеры включают тиоморфолин и его S-оксид и S,S-диоксид (особенно тиоморфолин). Еще следующие примеры включают

азетидин, пиперидон, пиперазон и *N*-алкилпиперидины, такие как *N*-метилпиперидин.

Термин "циклическая аминогруппа" относится к неароматической, полностью насыщенной или частично ненасыщенной, предпочтительно полностью насыщенной, моноциклической кольцевой системе, содержащей 4–7 кольцевых атомов, особенно 5 или 6 кольцевых атомов, в которой один из кольцевых атомов представляет собой азот, и группа соединена с остатком молекулы через данный атом азота. В данных циклических аминогруппах, один или более из оставшихся кольцевых атомов может быть отличным от углерода, такой как азот, серы или кислород. Примеры данных циклических аминогрупп включают пиперидин (1-пиперидинил), пирролидин (1-пирролидинил), пирролидон, морфолин или пиперазин.

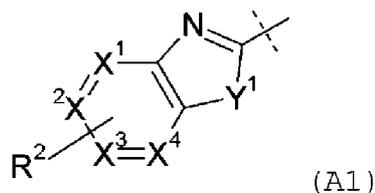
Варианты осуществления соединений общей формулы (I) описаны ниже.

Группа R¹

R¹ выбран из водорода (т.е. H) и C₁₋₄алкила, такого как метил, этил и изопропил. В одном варианте осуществления, R¹ представляет собой водород (т.е. H).

Группа Ar¹

Ar¹ имеет формулу (A1)



каждый X¹, X², X³ и X⁴ независимо выбран из N и CH;

Y¹ выбран из O и NR³.

R³ представляет собой водород или C₁₋₄алкил, такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, втор-бутил или трет-бутил. В одном варианте осуществления R³ представляет собой водород (т.е. H) или метил.

R² представляет собой один или более необязательных заместителей в 6-членном кольце Ar¹. R² заместитель (заместители) является необязательным, что значит, что он (они) может присутствовать или отсутствовать. В одном варианте

осуществления, R^2 отсутствует, что значит, что 6-членная кольцевая система A1 является незамещенной. Каждый R^2 заместитель, когда он присутствует, независимо выбран из галогена, такого как фтор, хлор, бром или йод, гидроксила, циано, гидроксил C_{1-4} алкила, такого как $-CH_2OH$, C_{1-4} алкила, такого как метил, этил, н-пропил, изопропил, втор-бутил или трет-бутил, галоген C_{1-4} алкила, такого как трифторметил или дифторметил, C_{1-4} алкокси, такого как метокси, этокси или изопропокси, галоген C_{1-4} алкилокси, такого как трифторметокси, $-C_{1-4}$ алкил C_{1-4} алкокси, такого как $-CH_2CH_2OCH_3$, C_{1-4} алкокси C_{1-4} алкокси, такого как $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-NR^{4A}R^{4B}$, такого как $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_3)$ или $-NHCOCH_3$, $-CONR^{4A}R^{4B}$, такого как $CON(CH_3)_2$ или $CONHCH_3$, $-C_{1-4}$ алкил $NR^{4A}R^{4B}$, такого как $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C_{1-4}$ алкокси $NR^{4A}R^{4B}$, такого как $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, NO_2 , морфолинила ($-NH(CH_2CH_2)_2O$), C_{3-7} циклоалкила, такого как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, алкинила, такого как $-C\equiv C$, и $-CO_2R^4$, такого как CO_2H , CO_2CH_3 , или $CO_2CH_2CH_3$, где R^4 представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

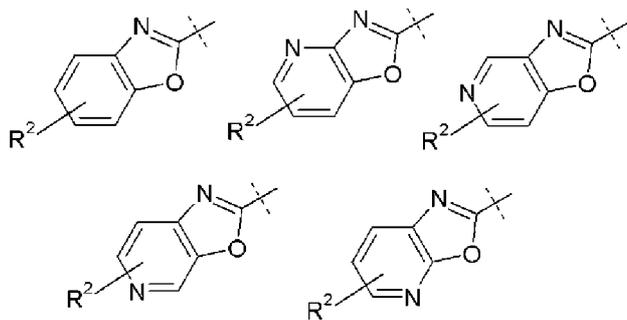
каждый R^{4A} и R^{4B} независимо выбран из водорода, C_{1-4} алкила, $-C_{1-4}$ алкил C_{1-4} алкокси и COR^4 , или

R^{4A} и R^{4B} , вместе с атомом азота, с которым они соединены, соединены, образуя циклическую аминогруппу, такую как пирролидиновое кольцо, где циклическая аминогруппа необязательно замещена оксо;

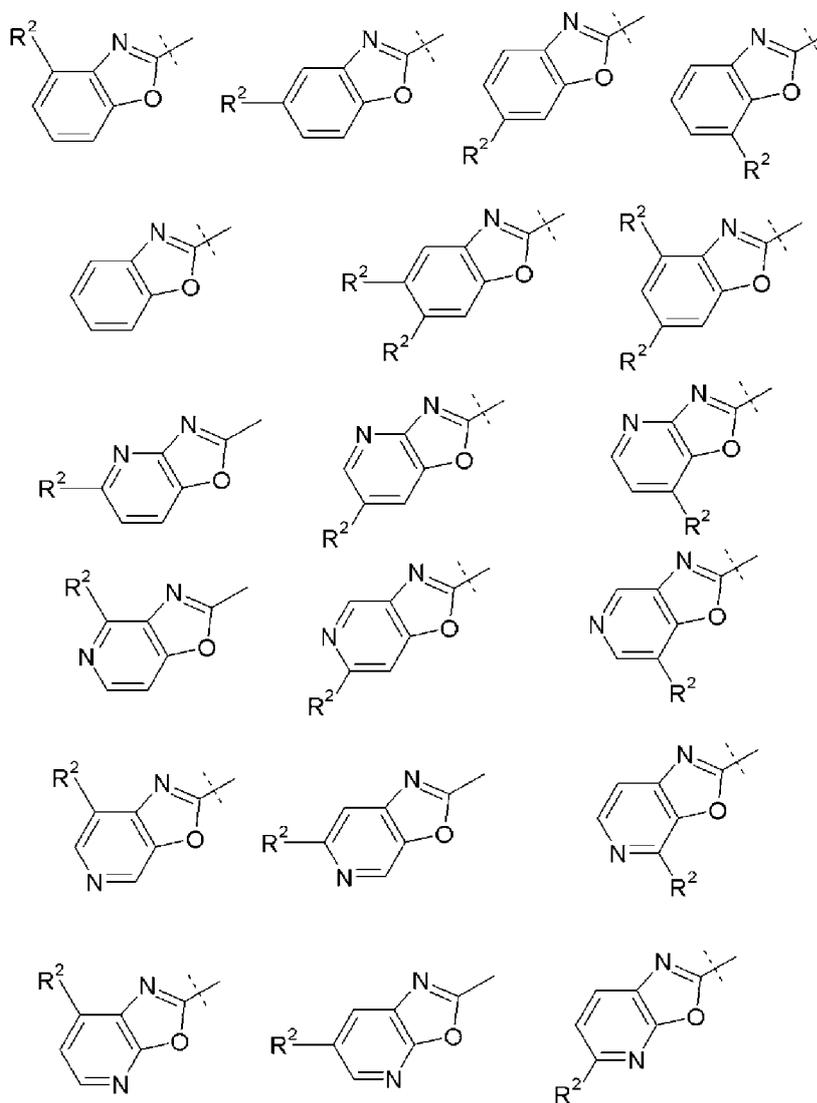
В одном варианте осуществления, R^2 представляет собой один или более заместителей, причем каждый независимо выбран из фтора, хлора, метила, этила, изопропила, циклопропила, метокси, трифторметила, трифторметилокси ($-OCF_3$), $-NR^{4A}R^{4B}$, CO_2H и CO_2CH_3 . В вариантах осуществления, имеющих два или более R^2 заместителей в 6-членном кольце, R^2 заместители могут быть одинаковыми или отличными.

В одном варианте осуществления, один или два из кольцевых атомов X^{1-4} представляют собой N (т.е. атом азота), и оставшиеся X^{1-4} кольцевые атомы независимо выбраны из CH и CR^2 .

Y^1 может представлять собой атом кислорода (т.е. O). Варианты осуществления, включающие один или более необязательных R^2 заместителей, включают:

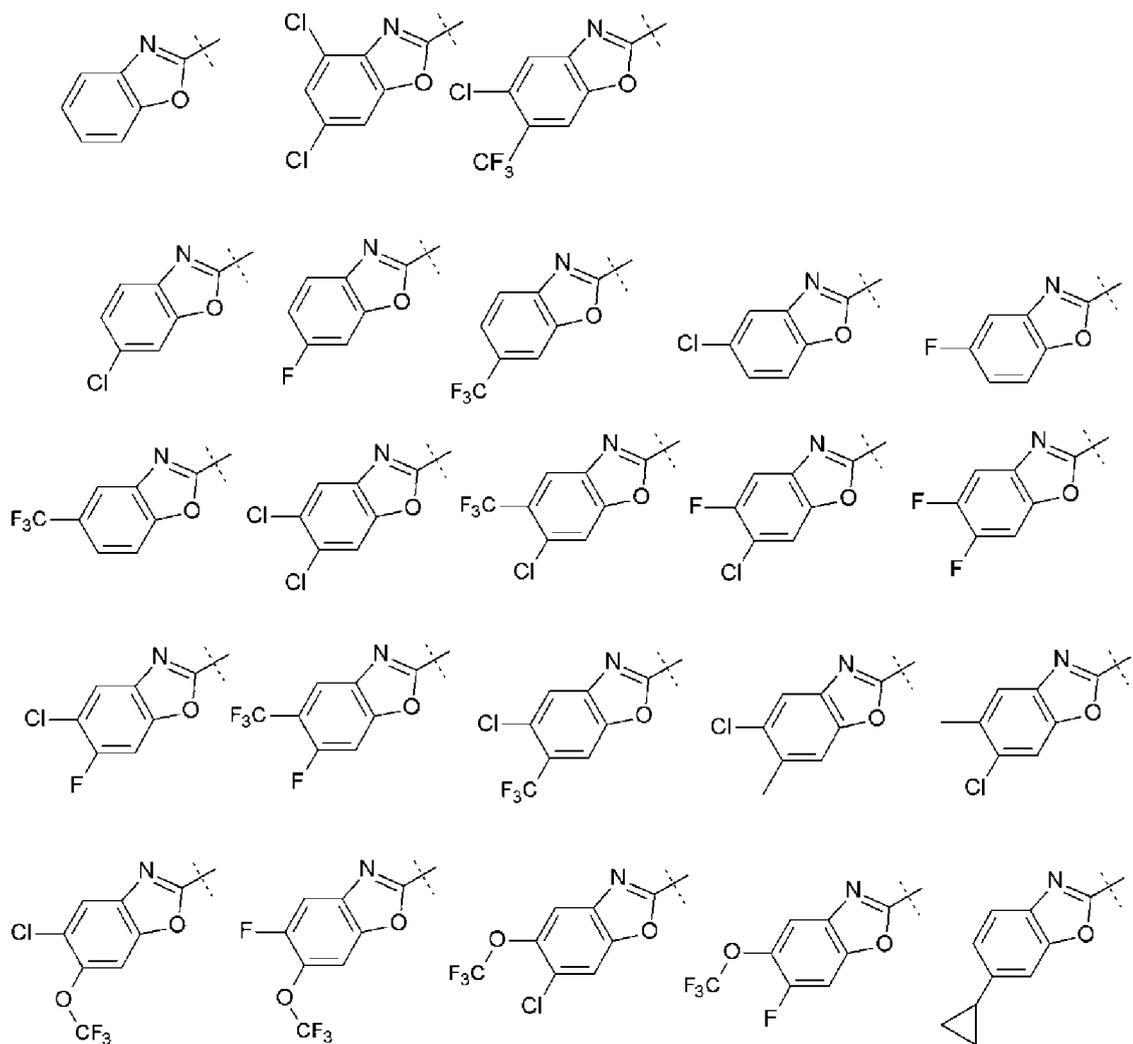


Следующие более конкретные варианты осуществления Ar^1 , имеющие $Y^1=O$, включают:

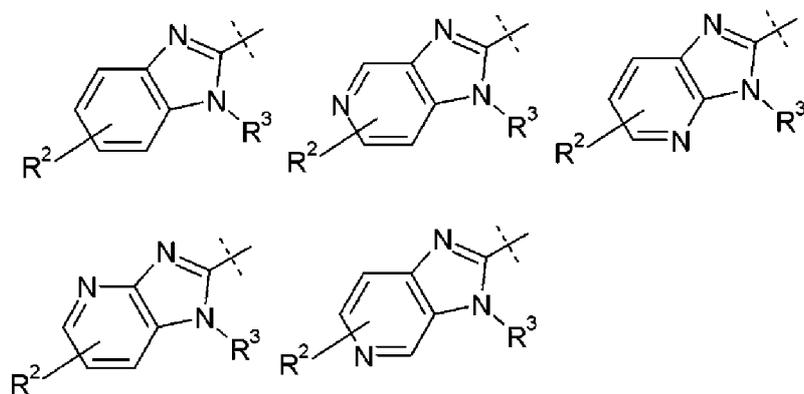


где R^2 представляет собой заместитель, как определено выше.

Еще следующие варианты осуществления Ar^1 , имеющие $Y^1=O$, включают:

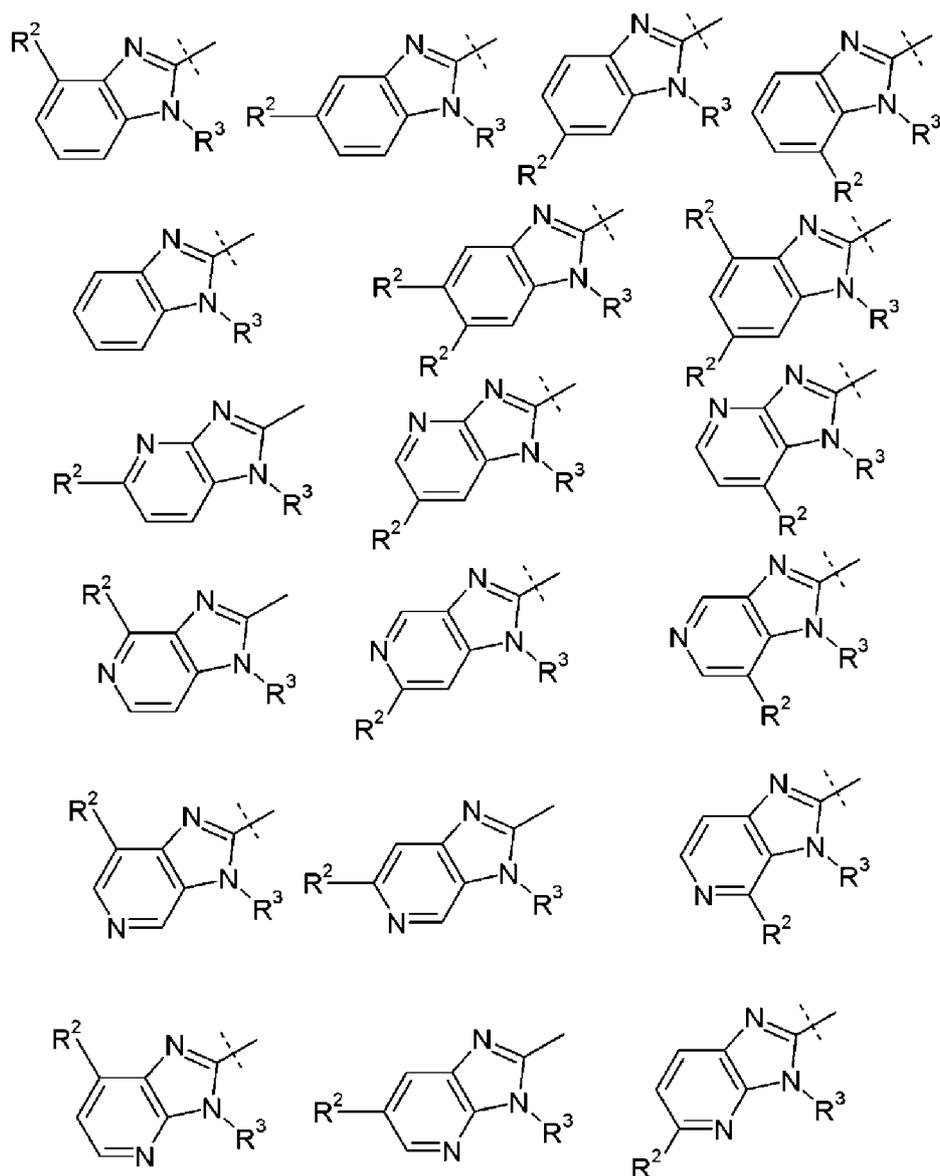


Варианты осуществления, имеющие $Y^1=NR^3$ (т.е. атом азота, замещенный R^3), включают:



где R^2 представляет собой один или более необязательных заместителей, как определено выше, и R^3 представляет собой, как определено выше.

Следующие варианты осуществления, имеющие $Y^1=NR^3$, включают:

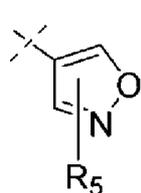
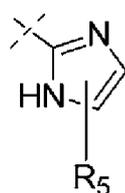
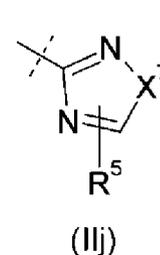
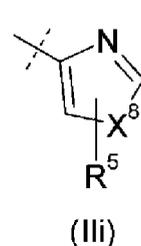
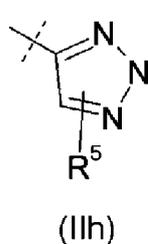
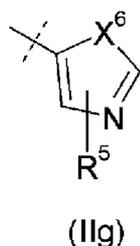
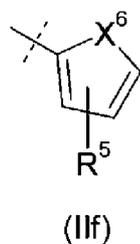
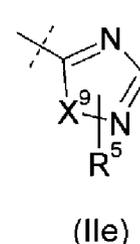
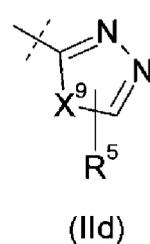
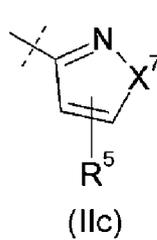
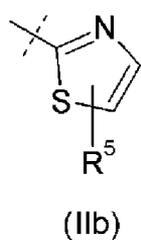
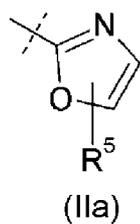


где R^2 представляет собой заместитель, как определено выше, и R^3 представляет собой, как определено выше.

Группа Ar^2

Ar^2 представляет собой кольцевую систему, выбранную из группы (i), группы (ii) и группы (iii), где:

Группа (i) представляет собой 5-членную гетероарильную кольцевую систему, выбранную из любого из (IIa)–(IIm):



(IIj)

(IIIm)

где каждый X^6 , X^7 , X^8 и X^9 независимо выбран из O, S и NH.

R^5 заместитель (заместители) является необязательным, что значит, что он (они) может присутствовать или отсутствовать. В одном варианте осуществления, R^5 отсутствует, что значит, что Ar^2 кольцо является незамещенным. Когда он присутствует, R^5 может быть соединен с любым подходящим Ar^2 кольцевым атомом углерода или азота. В вариантах осуществления, имеющих два или более R^5 заместителей в Ar^2 кольце, R^5 заместители могут быть одинаковыми или отличными. R^5 , когда он присутствует, представляет собой один или более заместителей, причем каждый независимо выбран из галогена, такого как фтор, хлор, бром или йод, циано, C_{1-4} алкила, такого как метил, этил, н-пропил, изопропил, втор-бутил или трет-бутил, галоген C_{1-4} алкила, такого как трифторметил, C_{1-4} алкокси, такого как метокси, этокси или изопропокси, $-C_{1-4}$ алкил C_{1-4} алкокси, такого как $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CO_2R^6$, такого как CO_2H , CO_2CH_3 или $CO_2CH_2CH_3$, и $-L-Q$ где:

L представляет собой линкерную группу, выбранную из простой

связи, C_{1-3} алкилена, такого как метилен, этилен или пропилен и -СО- (карбонильной группы); и

Q представляет собой группу, выбранную из $NR^{5A}R^{5B}$, C_3 циклоалкила (циклопропила) и 4-7 членного гетероциклила, такого как пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или пиперазинил, и

где 4-7 членное гетероциклильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из галогена, такого как фтор, хлор, бром или йод, циано, C_{1-4} алкила, такого как метил, этил, н-пропил, изопропил, втор-бутил или трет-бутил, C_{1-4} алкокси, такого как метокси, этокси или изопропокси, и CO_2R^6 , такого как CO_2H , CO_2CH_3 или $CO_2CH_2CH_3$;

каждый R^{5A} и R^{5B} независимо выбран из водорода, C_{1-4} алкила, такого как метил, этил, н-пропил, изопропил, втор-бутил или трет-бутил, C_{3-7} циклоалкила, такого как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, COR^7 , такого как CO_2CH_3 или $CO_2CH_2CH_3$, $-C_{1-4}$ алкил- NR^8R^9 , такого как $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$ или $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C_{1-4}$ алкил C_{1-4} алкокси, такого как $-CH_2CH_2OCH_3$, фенила и 5 или 6-членного гетероарила, такого как пиридил, пиримидинил, пиридазинил, имидазолил или пиразолил, где фенил или 5 или 6-членные гетероарильные кольца необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, такого как фтор, хлор, бром или йод, и C_{1-4} алкила, такого как метил, этил, н-пропил, изопропил, втор-бутил или трет-бутил; или

R^{5A} и R^{5B} , вместе с атомом азота, с которым они соединены, соединены, образуя циклическую аминогруппу, такую как пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или пиперазинил, где циклическая аминогруппа необязательно замещена одной или более группами, выбранными из галогена, такого как фтор, хлор, бром или йод, C_{1-4} алкила, такого как метил, этил, н-пропил, изопропил, втор-бутил или трет-бутил, C_{1-4} алкокси, такого как метокси, этокси или изопропокси, циано, и CO_2R^6 , такого как CO_2H , CO_2CH_3 или $CO_2CH_2CH_3$,

R^6 представляет собой водород, C_{1-4} алкил, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, втор-бутил или трет-бутил, или щелочной металл, такой как натрий или калий;

R^7 представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил, этил, н-

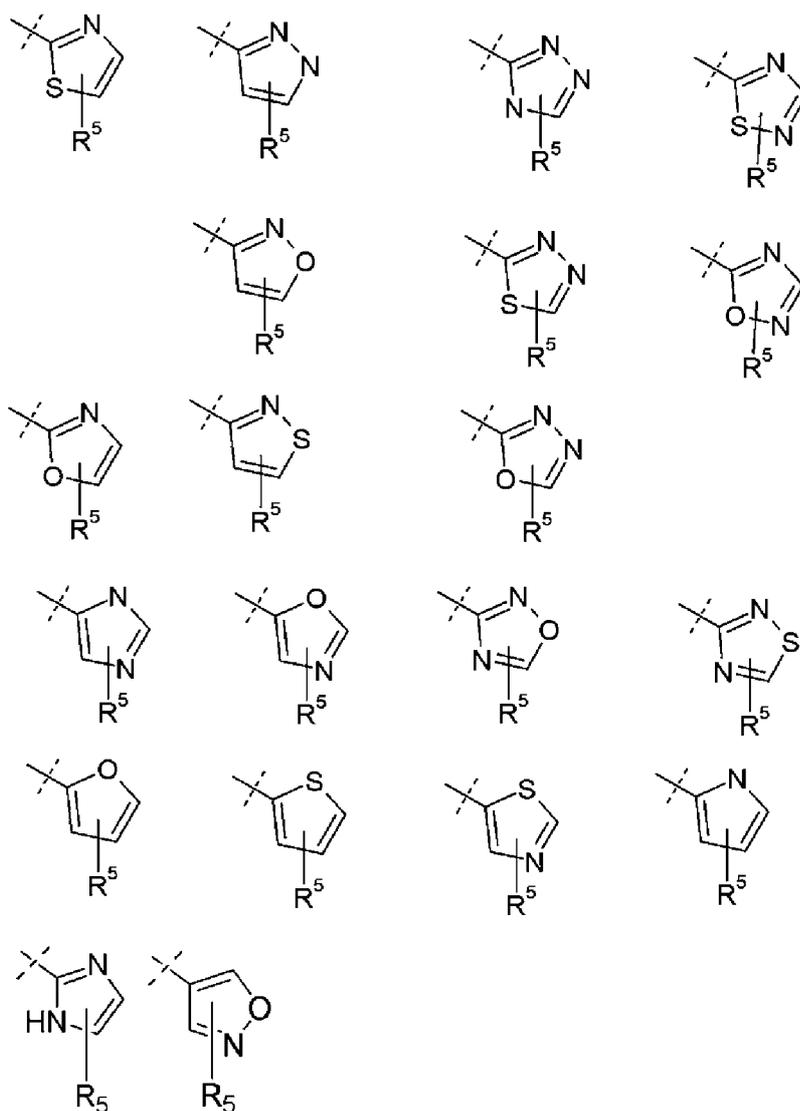
пропил, изопропил, втор-бутил или трет-бутил;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила, такого как метил, этил, н-пропил, изопропил, втор-бутил или трет-бутил;

В одном варианте осуществления, R^5 независимо выбран из любого из фтора, хлора, метила, изопропила, трет-бутила, трифторметила, циклопропила, CO_2Et , $-NR^{5A}R^{5B}$, $-CONR^{5A}R^{5B}$, $-CH_2NR^{5A}R^{5B}$, и кольцевой системы. Выбранной из пирролидинила, морфолинила, пиперидинила и пиперазинила, где любое из колец необязательно замещено одной или более группами, выбранными из фтора, хлора, метила, метокси, циано и CO_2^tBu , и где каждый R^{5A} и R^{5B} независимо выбран из водорода, метила, этила, изопропила, циклопропила, $-COCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, фенила и пиридила, один из фенильного и пиридийного кольца необязательно замещен одной или более группами, выбранными из фтора, хлора и метила; или R^{5A} и R^{5B} , которые вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют циклическую аминогруппу, выбранную из пирролидинила, морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, где любое из колец необязательно замещено одной или более группами, выбранными из фтора, метила, метокси, циано и CO_2^tBu .

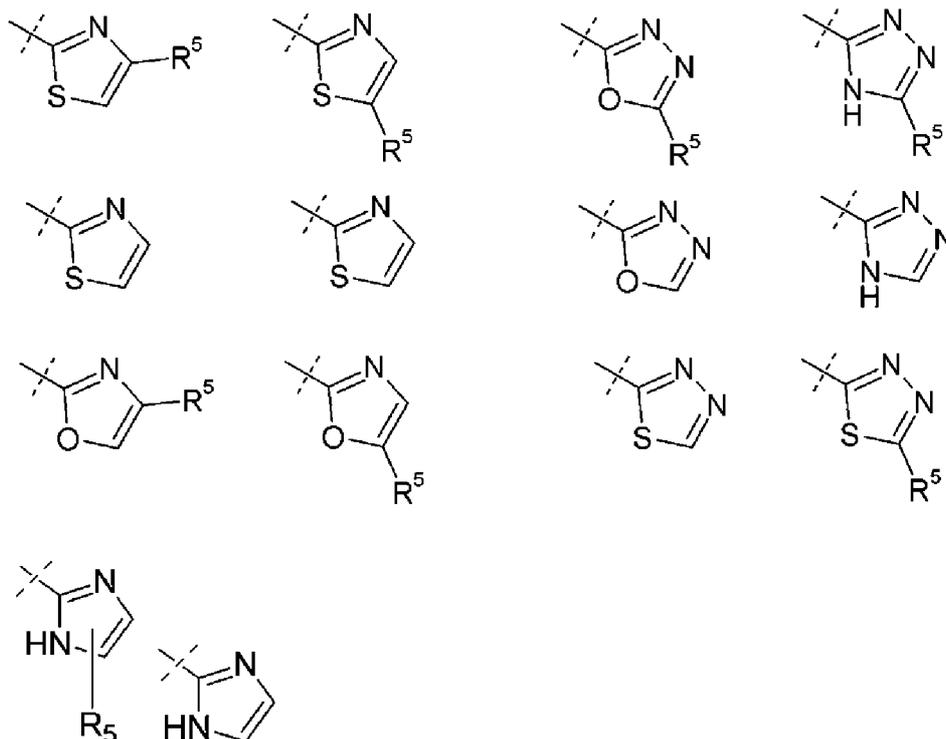
В одном варианте осуществления, R^5 независимо выбран из любого из фтора, хлора, метила, изопропила, трет-бутила, трифторметила, циклопропила, CO_2Et , $-NR^{5A}R^{5B}$, $-CONR^{5A}R^{5B}$, $-CH_2NR^{5A}R^{5B}$ и кольцевой системы, выбранной из пирролидинила, морфолинила, пиперидинила и пиперазинила, где любое из колец необязательно замещено одной или более группами, выбранными из фтора, хлора, метила, метокси, циано и CO_2^tBu ; где R^{5A} и R^{5B} представляют собой, как определено в предшествующем параграфе.

В одном варианте осуществления, Ar^2 выбран из следующих кольцевых систем:



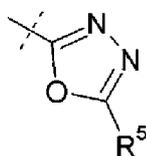
где R^5 представляет собой один или более необязательных заместителей, как определено выше.

В одном варианте осуществления, Ar^2 выбран из следующих кольцевых систем:



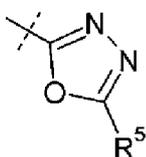
где R^5 представляет собой заместитель, как определено выше.

В одном варианте осуществления, Ar^2 представляет собой следующую кольцевую систему:



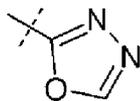
где R^5 представляет собой заместитель, как определено выше.

В одном варианте осуществления, Ar^2 представляет собой следующую кольцевую систему:

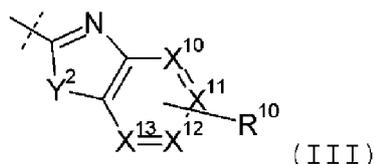


где R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил, изопропил, трет-бутил, циклопропил, $-CONR^{5A}R^{5B}$ или $-CH_2NR^{5A}R^{5B}$.

В одном варианте осуществления, Ar^2 представляет собой следующую кольцевую систему:



Группа (ii) представляет собой 5,6-конденсированную бициклическую гетероарильную кольцевую систему, имеющую формулу (III):



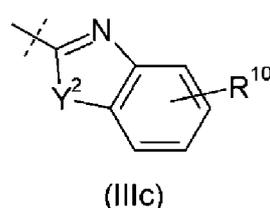
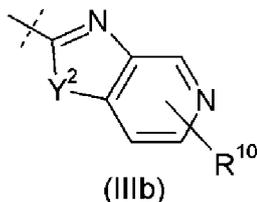
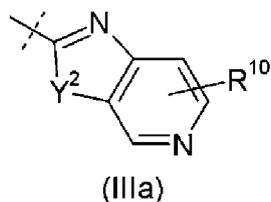
где Y^2 выбран из O и NR^{5c} .

R^{5c} представляет собой водород или C_{1-4} алкил, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, втор-бутил или трет-бутил. В одном варианте осуществления R^{5c} представляет собой водород (т.е. H). В альтернативном варианте осуществления, R^{5c} представляет собой метил.

каждый X^{10} , X^{11} , X^{12} , и X^{13} независимо выбран из N и CH;

R^{10} представляет собой один или более необязательных заместителей, причем каждый независимо выбран из галогена, такого как фтор, хлор, бром или йод, циано, C_{1-4} алкила, такого как метил, этил, н-пропил, изопропил, втор-бутил или трет-бутил, галоген C_{1-4} алкила, такого как трифторметил, C_{1-4} алкокси, такого как метокси, этокси или изопропокси, и $-CO_2R^4$, такого как CO_2CH_3 , или $CO_2CH_2CH_3$, где R^4 представляет собой C_{1-4} алкил. В одном варианте осуществления, R^{10} независимо выбран из любого из фтора, хлора, метила, трифторметила и CO_2CH_3 .

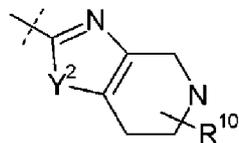
В одном варианте осуществления, Ar^2 выбран из любой из формул (IIIa), (IIIb) и (IIIc):



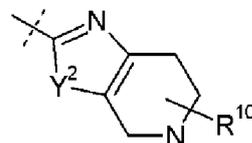
где Y^2 выбран из O и NR^{5c} ; и R^{10} представляет собой, как

определено выше.

Группа (iii) представляет собой конденсированную 5,6-конденсированную бициклическую кольцевую систему, имеющую формулу (IVa) или (IVb)



(IVa)



(IVb)

где Y^2 выбран из O и NR^{5c} ; и

R^{10} представляет собой один или более необязательных заместителей, причем каждый независимо выбран из галогена, такого как фтор, хлор, бром или йод, циано, C_{1-4} алкила, такого как метил, этил, н-пропил, изопропил, втор-бутил или трет-бутил, галоген C_{1-4} алкила, такого как трифторметил, C_{1-4} алкокси, такого как метокси, этокси или изопропокси, и $-CO_2R^4$, такого как CO_2CH_3 , или $CO_2CH_2CH_3$, где R^4 представляет собой C_{1-4} алкил. В одном варианте осуществления, R^{10} независимо выбран из любого из фтора, хлора, метила, трифторметила и CO_2CH_3 . R^{10} заместитель может присутствовать при атоме азота 6-членного кольца и/или при одном или более атомов углерода в 6-членном кольце.

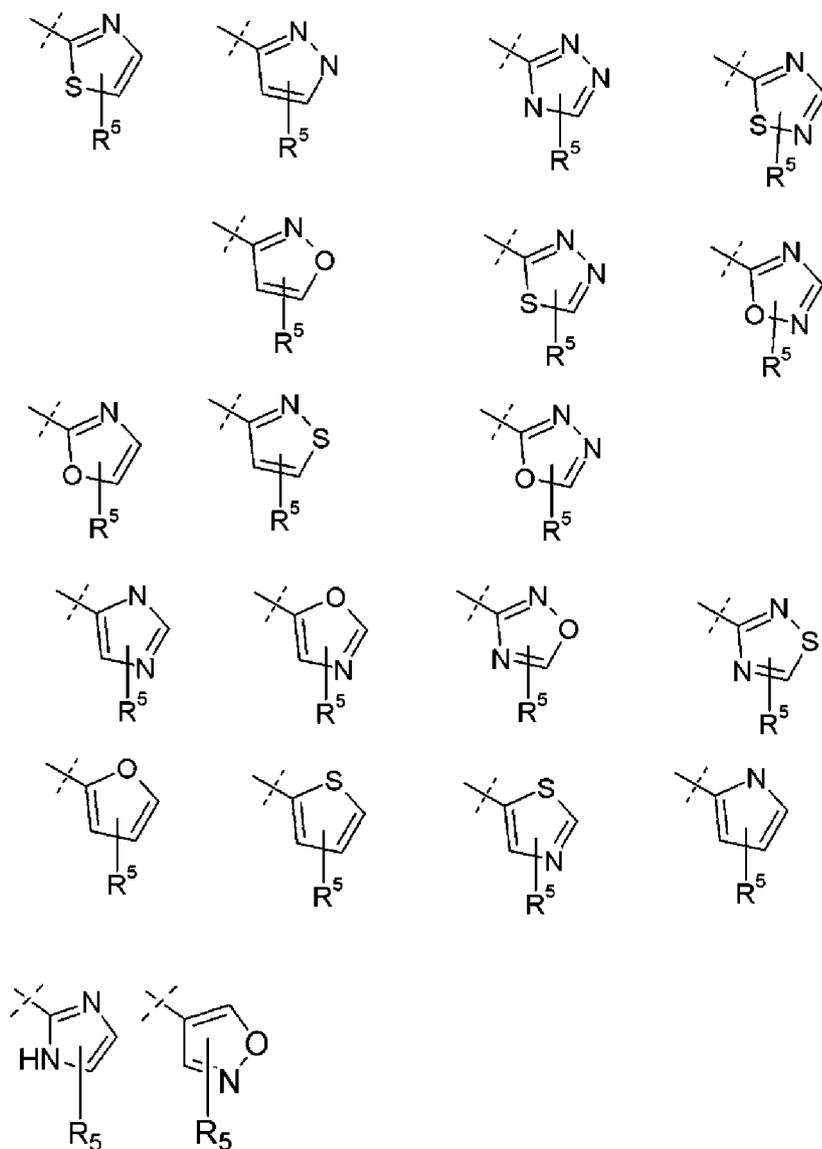
В одном варианте осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение примеров и их фармацевтически приемлемые соли.

В следующих вариантах осуществления, обнаружено, что соединения формулы (I) обладают неожиданно высокой антибактериальной активностью, а также полезными фармакокинетическими свойствами, такими как связывание с плазмой и низкие уровни токсичности. В частности, данные эффекты наиболее выражены, когда соединение формулы (I) содержит Ar^1 , где Y^1 представляет собой O, и в виде примеров в следующих вариантах осуществления, и Ar^2 выбран из группы (i), в частности оксадиазола, как показано в следующих вариантах осуществления, где R^5 выбран из метила, изопропила, трет-бутила, циклопропила, $-CONR^{5A}R^{5B}$ и $-CH_2NR^{5A}R^{5B}$, и самое предпочтительное, где R^5

отсутствует так, что Ar^2 кольцо является незамещенным. Данные соединения можно применять в лечении бактериального заболевания. В частности, данные соединения применяют в лечении или профилактике инфекции или интоксикации, или заболевания, вызванного *Neisseria gonorrhoeae*.

В конкретном варианте осуществления, соединение формулы (I) содержит $Ar^1=(A1)$, где Y^1 представляет собой O, R^1 представляет собой H, и Ar^2 выбран из группы (i).

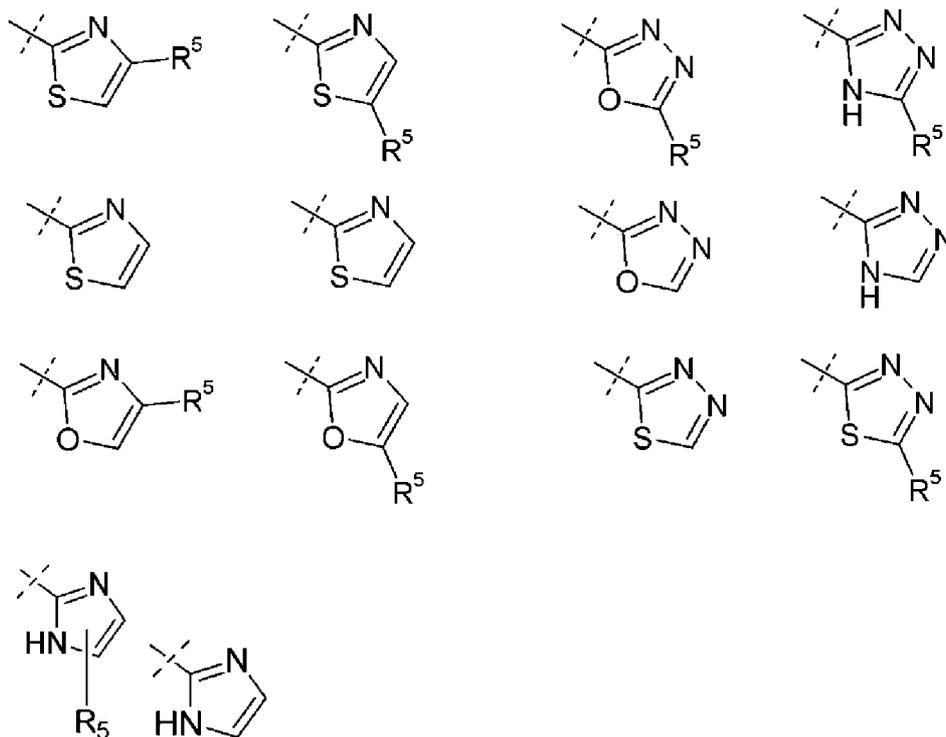
В конкретном варианте осуществления, соединение формулы (I) содержит $Ar^1=(A1)$, где Y^1 представляет собой O, R^1 представляет собой H, и Ar^2 выбран из одной из следующих групп:



где R^5 представляет собой, как определено выше.

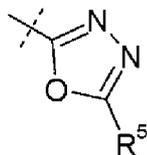
В конкретном варианте осуществления, соединение формулы (I) содержит $Ar^1=(A1)$, где Y^1 представляет собой O, R^1 представляет

с собой H, и Ar^2 выбран из одной из следующих групп:



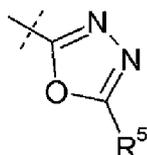
где R^5 представляет собой, как определено выше.

В конкретном варианте осуществления, соединение формулы (I) содержит $Ar^1=(A1)$, где Y^1 представляет собой O, R_1 представляет собой H, и Ar^2 представляет собой следующую группу:



где R^5 представляет собой, как определено выше.

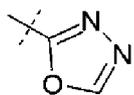
В конкретном варианте осуществления, соединение формулы (I) содержит $Ar^1=(A1)$, где Y^1 представляет собой O, R^1 представляет собой H, и Ar^2 представляет собой следующую группу:



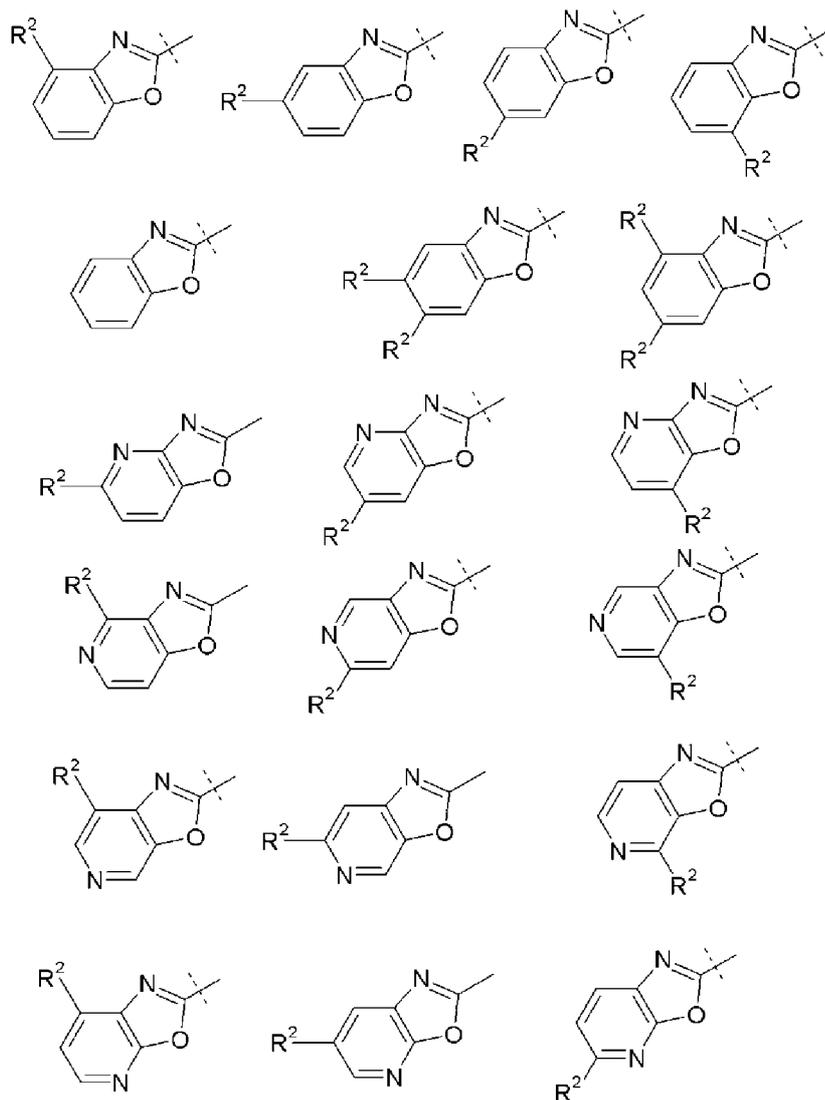
где R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил, изопропил, трет-бутил, циклопропил, $-CONR^{5A}R^{5B}$ или $-CH_2NR^{5A}R^{5B}$.

В конкретном варианте осуществления, соединение формулы (I) содержит $Ar^1=(A1)$, где Y^1 представляет собой O, R^1 представляет

с собой H, и Ar² представляет собой следующую группу:

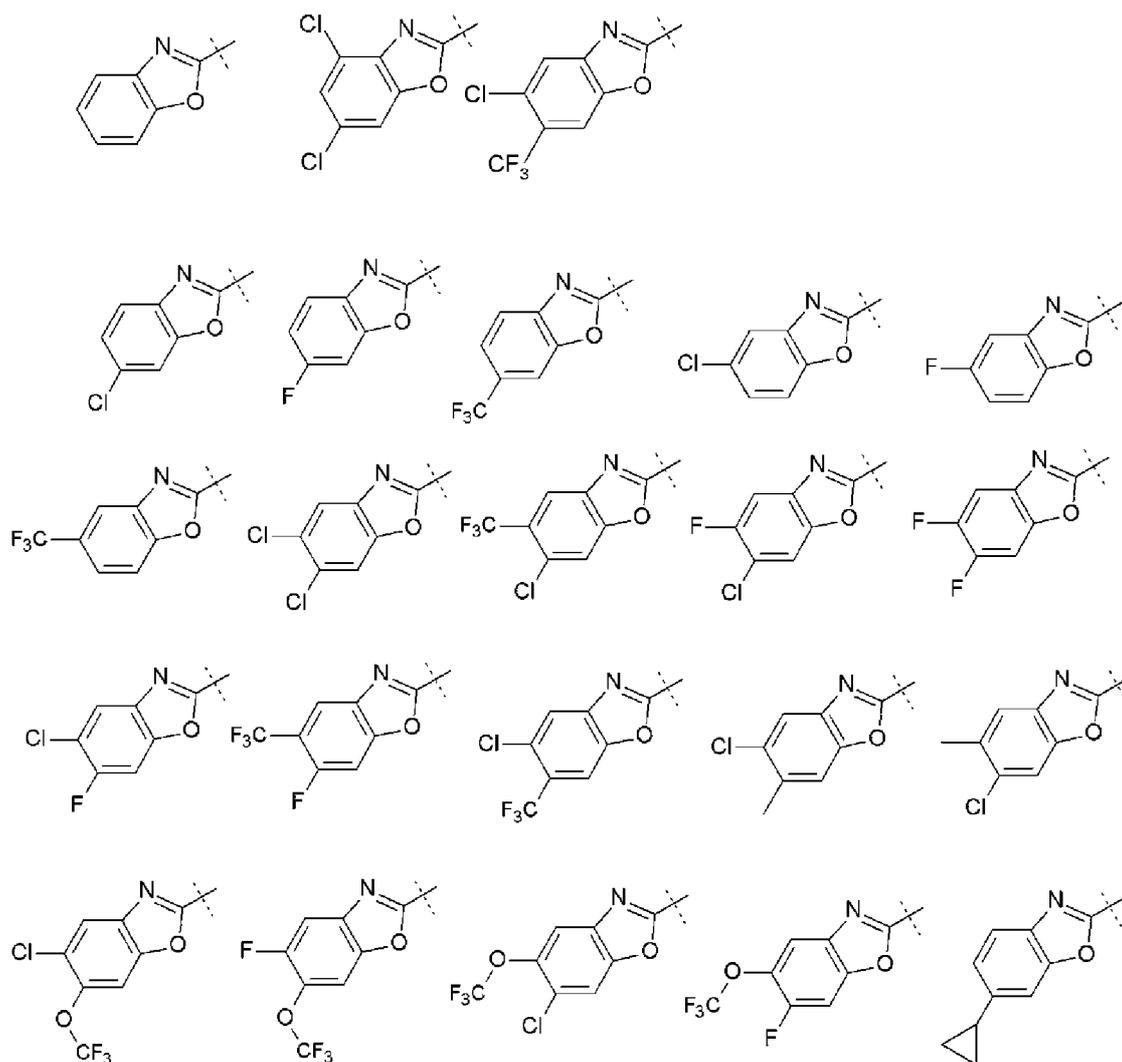


В конкретном варианте осуществления, соединение формулы (I) содержит Ar², выбранную из группы (i), R¹ представляет собой H, и Ar¹ выбран из одной из следующих групп:

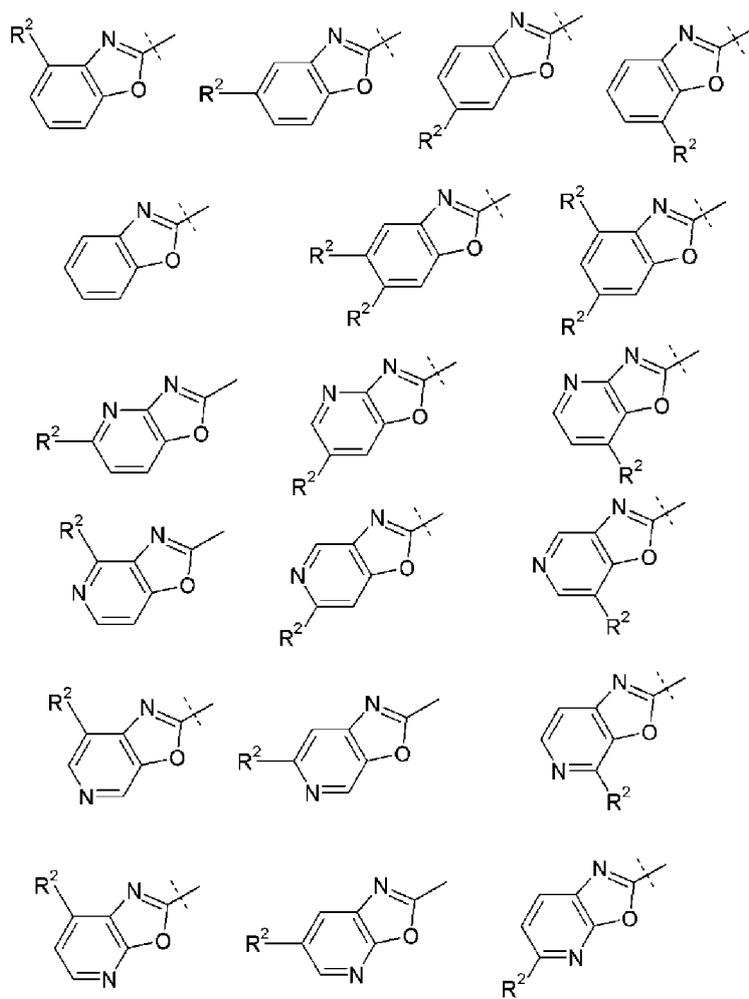


где R² представляет собой, как определено выше.

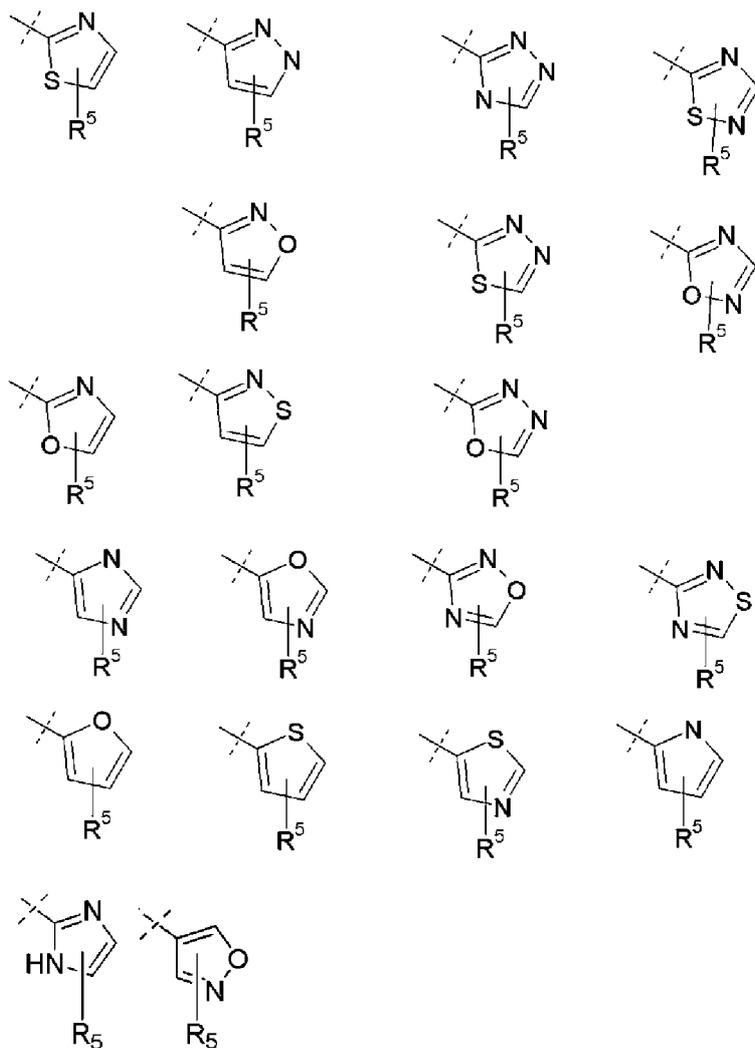
В конкретном варианте осуществления, соединение формулы (I) содержит Ar² выбранную из группы (i), R¹ представляет собой H, и Ar¹ выбран из следующих групп:



В конкретном варианте осуществления, Ar^1 выбран из одной из следующих групп:

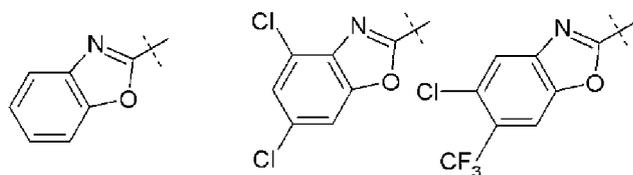


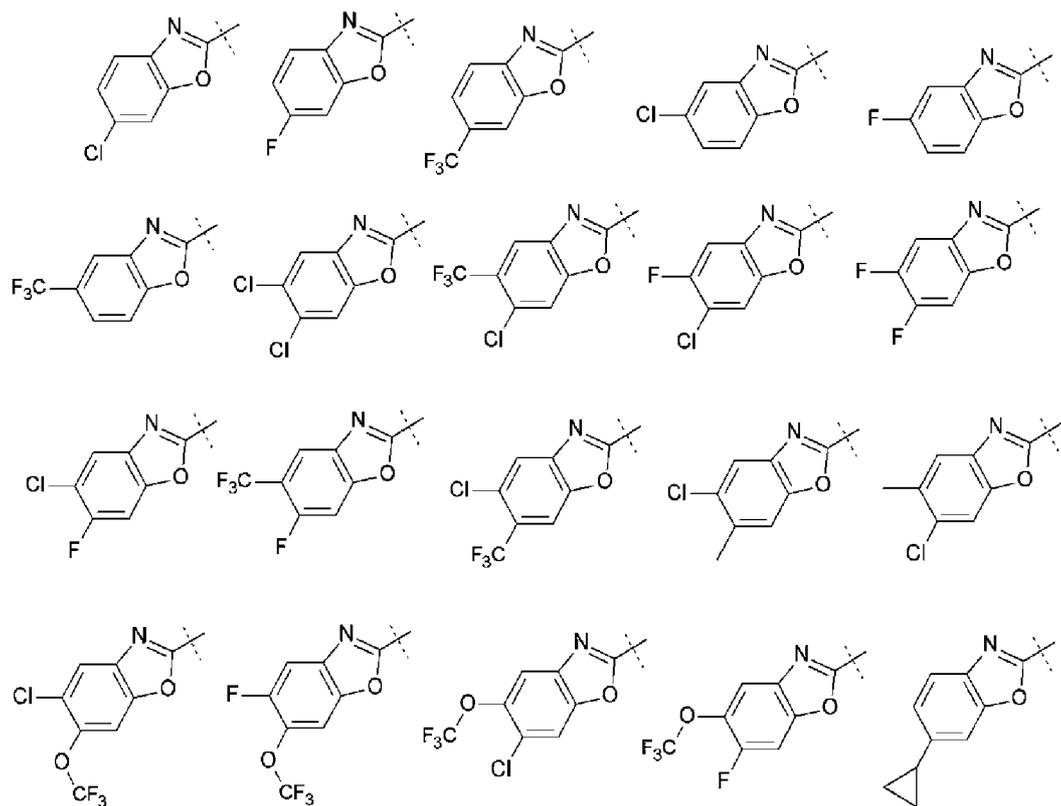
R^1 представляет собой H, и Ar^2 выбран из одной из следующих групп:



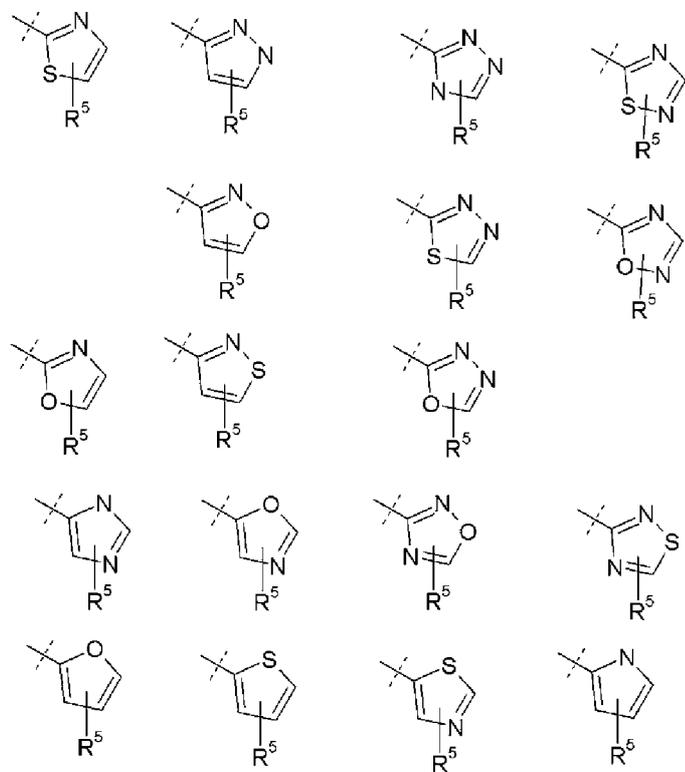
где R^2 и R^5 представляют собой, как определено выше.

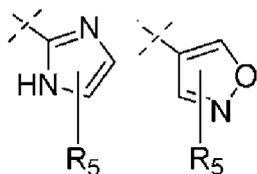
В конкретном варианте осуществления, Ar^1 выбран из одной из следующих групп:





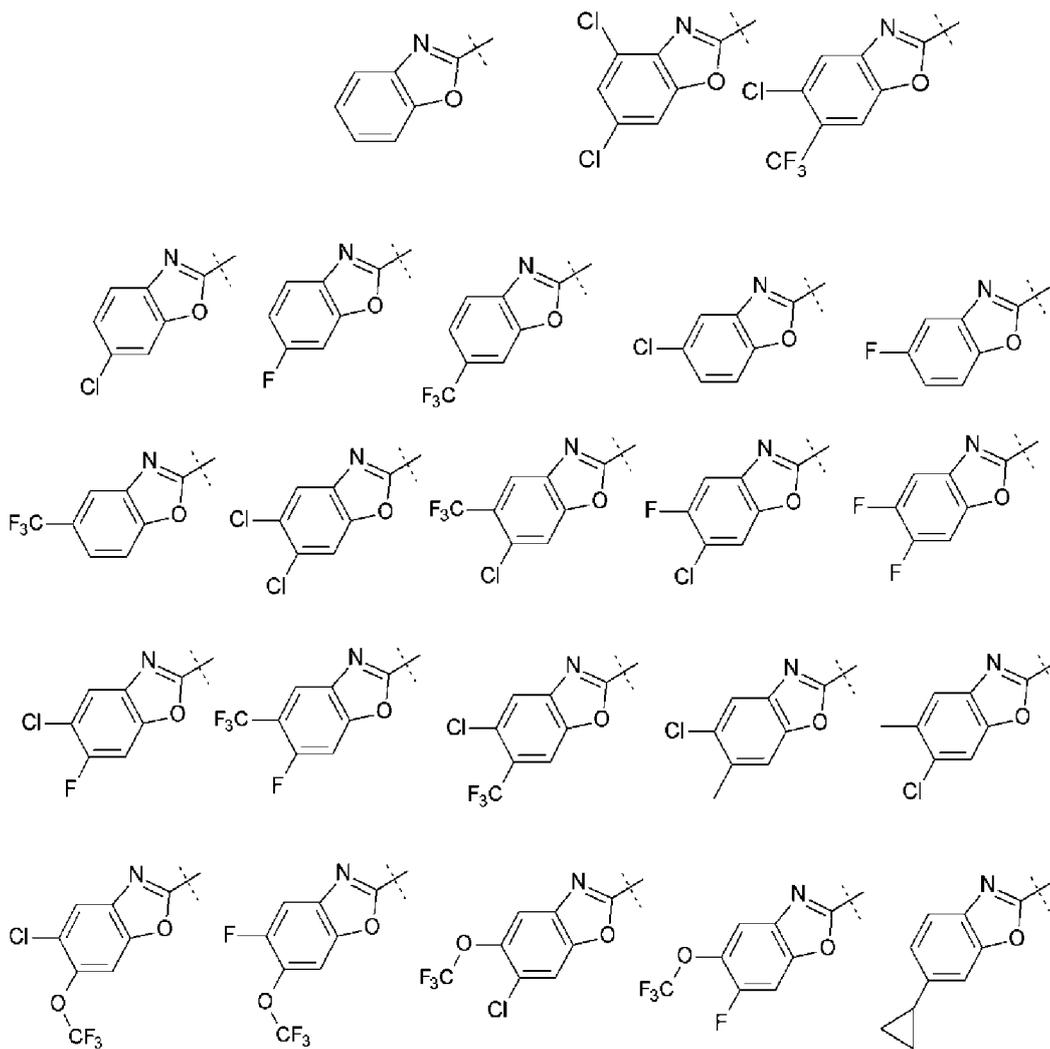
R^1 представляет собой H, и Ar^2 выбран из одной из следующих групп:



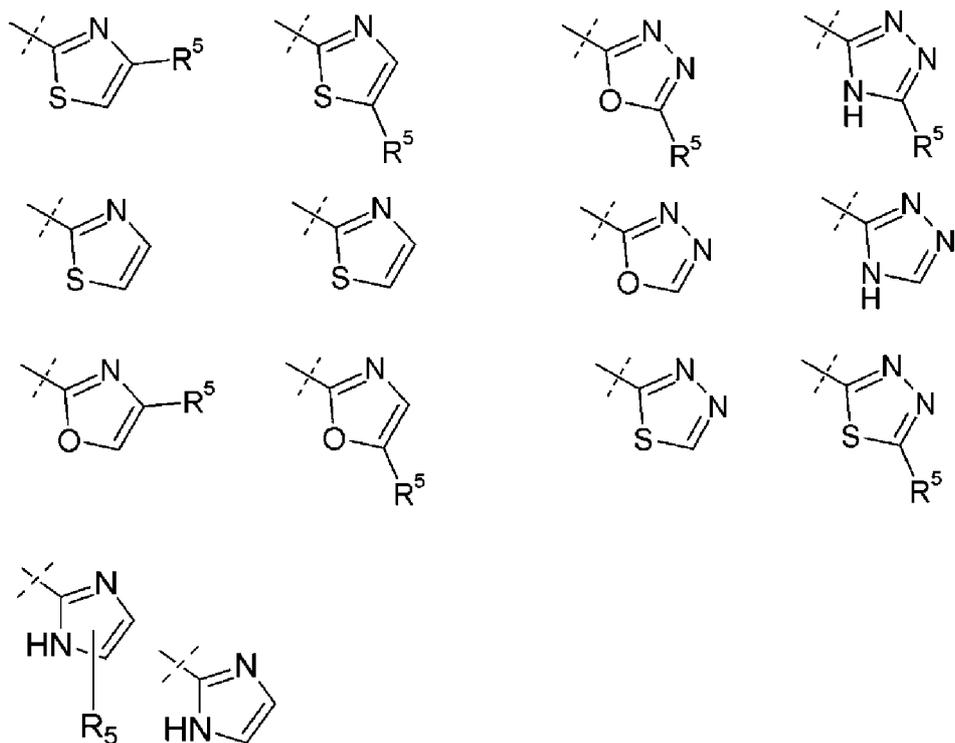


где R^5 представляет собой, как определено выше.

В конкретном варианте осуществления, Ar^1 выбран из одной из следующих групп:

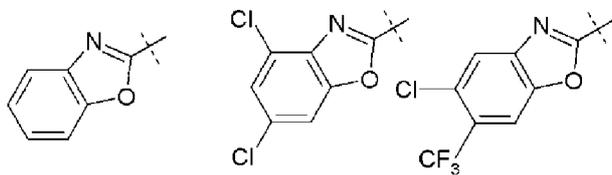


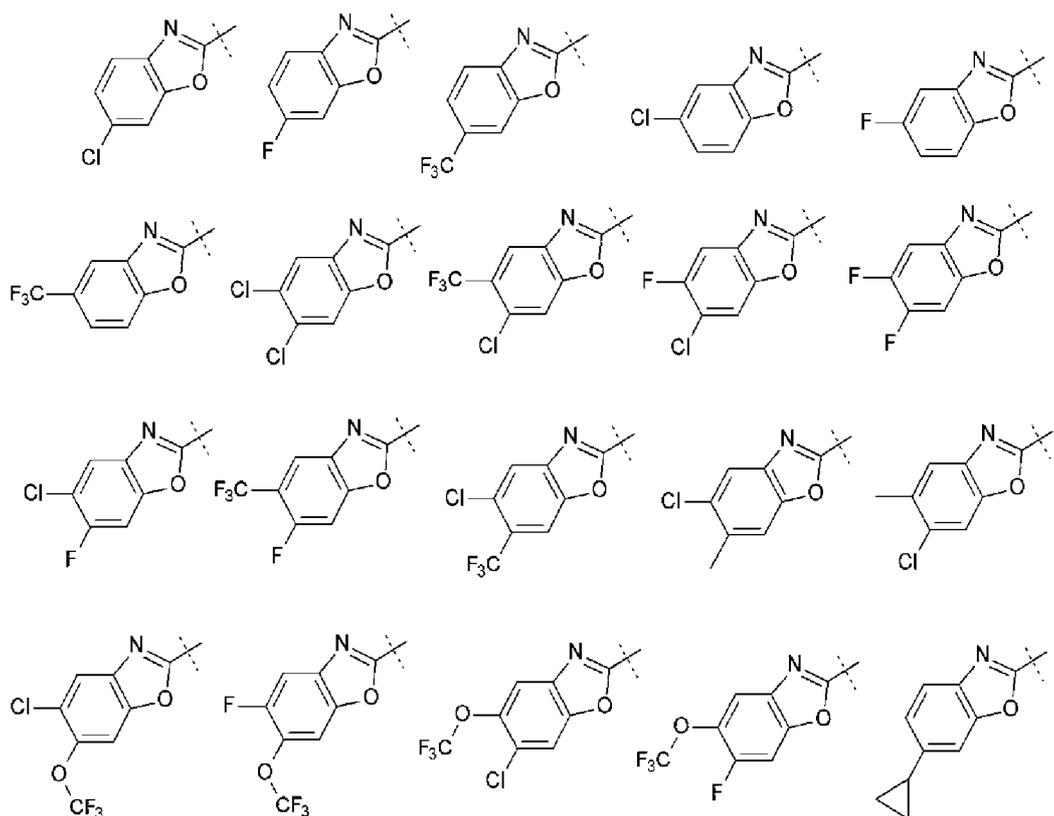
R^1 представляет собой H, и Ar^2 выбран из любой из следующих групп:



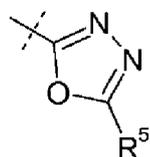
где R⁵ представляет собой, как определено выше.

В конкретном варианте осуществления, Ar¹ выбран из одной из следующих групп:



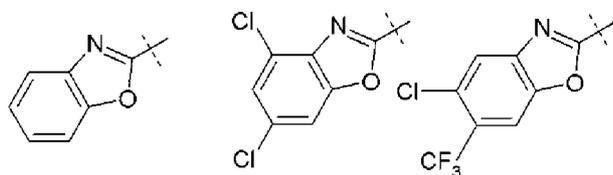


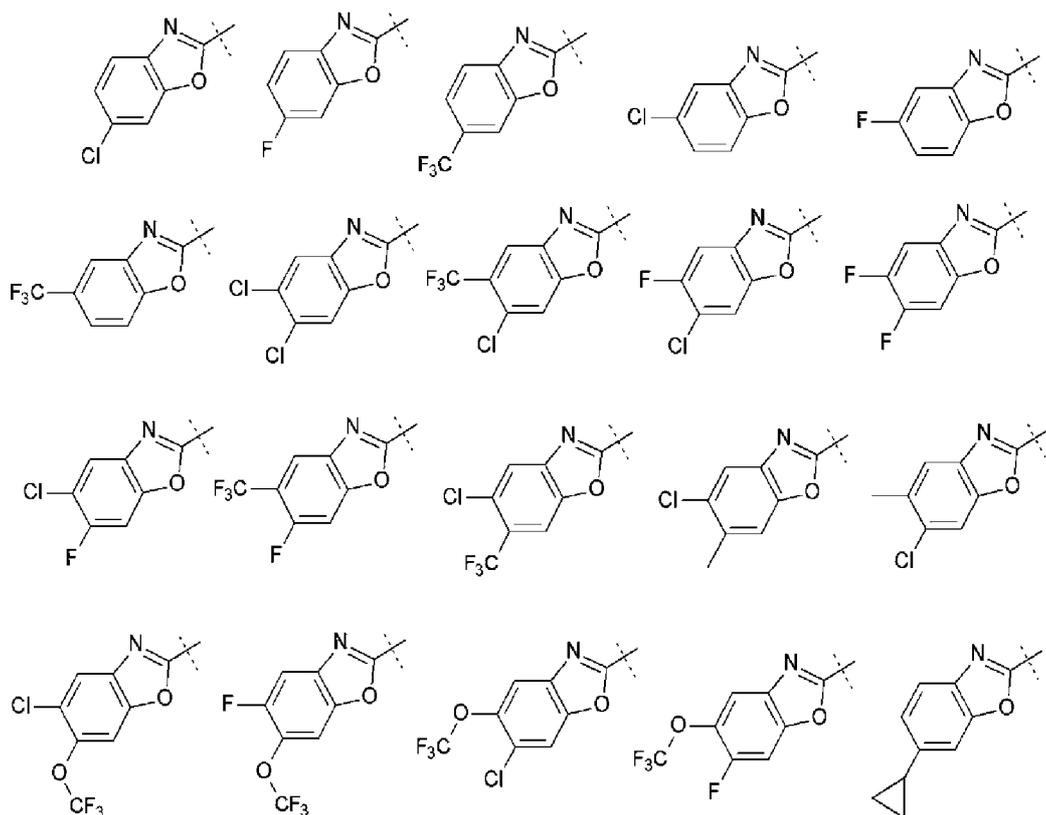
R^1 представляет собой H и Ar^2 представляет собой следующую группу:



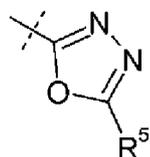
где R^5 представляет собой, как определено выше.

В конкретном варианте осуществления, Ar^1 выбран из одной из следующих групп:



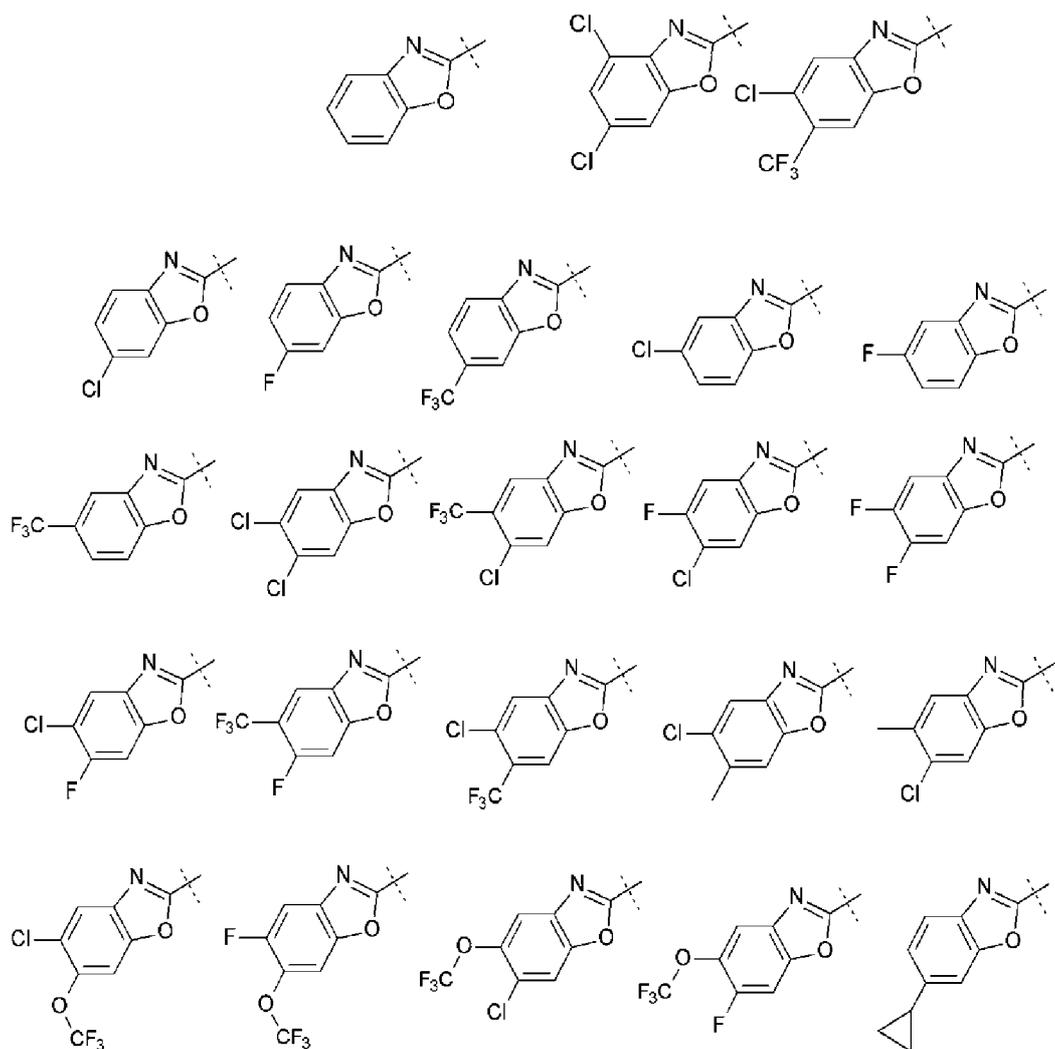


R^1 представляет собой H, и Ar^2 представляет собой следующую группу:

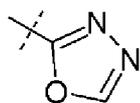


где R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, циклопропил, $-CONR^{5A}R^{5B}$ или $-CH_2NR^{5A}R^{5B}$.

В конкретном варианте осуществления, Ar^1 выбран из одной из следующих групп:



R^1 представляет собой H, где Ar^2 представляет собой следующую группу:



Биологическая активность соединений настоящего изобретения

Соединения настоящего изобретения могут проявлять: (a) антибактериальную активность широко спектра (т.е., против грамположительных и грамотрицательных бактерий); (b) активность узкого спектра (т.е., против грамположительных или грамотрицательных бактерий); или (c) специфическую активность (т.е., против одного бактериального вида).

Медицинские применения

Соединения настоящего изобретения находят применение в

лечении широкого диапазона заболеваний. Таким образом, настоящее изобретение предполагает соединения, как описано в настоящем изобретении, для применения в медицине (например, для применения в лечении или профилактике), способы медицинского лечения или профилактики, включающие введение соединений, как описано в настоящем изобретении, а также фармацевтических композиций, содержащих соединения, как описано в настоящем изобретении.

Соединения настоящего изобретения находят конкретное применение в медицинских применениях, как описано более подробно ниже:

(a) Лечение бактериального заболевания и инфекции

Настоящее изобретение находит широкое применение в лечении любой бактериальной инфекции или заболевания, включая грамположительные и грамотрицательные инфекции и заболевания. Грамположительные инфекции и заболевания, на которые можно воздействовать настоящим изобретением, включают грамположительные инфекции и заболевания, включающие грамположительные бактерии с высоким и низким содержанием G+C.

Примеры бактерий, на которые можно воздействовать соединениями настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются: *Helicobacter pylori*, *Borelia burgdorferi*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium* spp (например, *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* и *M. goodii*), *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes* (стрептококк группы А), *Streptococcus agalactiae* (стрептококк группы В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus bovis*, любой анаэробный вид рода *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Campylobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium* spp. (включая *C. diphtheriae*), *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella* spp (включая *K. pneumoniae*), *Pasteurella multocida*, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Streptobacillus moniliformis*, *Treponema pallidum*, *Treponema pertense*, *Leptospira* spp., *Rickettsia* spp. и *Actinomyces* spp.

(включая *A. israelii*).

(b) Примеры бактериальных мишеней соединений настоящего изобретения

Соединения настоящего изобретения могут обладать антибактериальной (например, бактериостатической или бактерицидной) активности относительно любой бактерии.

Таким образом, соединения настоящего изобретения могут быть нацелены на: (a) грамположительные, грамотрицательные и/или грам-вариабельные бактерии; (b) спорообразующие бактерии; (c) бактерии, не образующие споры; (d) нитчатые бактерии; (e) внутриклеточные бактерии; (f) облигатные аэробы; (g) облигатные анаэробы; (h) факультативные анаэробы; (i) микроаэрофильные бактерии и/или (f) условно-патогенные бактериальные патогены.

В определенных вариантах осуществления, соединения настоящего изобретения воздействуют на одну или более бактерий следующих родов: *Acinetobacter* (например, *A. baumannii*); *Aeromonas* (например, *A. hydrophila*); *Bacillus* (например, *B. anthracis*); *Bacteroides* (например, *B. fragilis*); *Bordetella* (например, *B. pertussis*); *Borrelia* (например, *B. burgdorferi*); *Brucella* (например, *B. abortus*, *B. canis*, *B. melitensis* и *B. suis*); *Burkholderia* (например, *B. cepacia complex*); *Campylobacter* (например, *C. jejuni*); *Chlamydia* (например, *C. trachomatis*, *C. suis* и *C. muridarum*); *Chlamydophila* (например, (например, *C. pneumoniae*, *C. pecorum*, *C. psittaci*, *C. abortus*, *C. felis* и *C. caviae*); *Citrobacter* (например, *C. freundii*); *Clostridium* (например, *C. botulinum*, *C. difficile*, *C. perfringens* и *C. tetani*); *Corynebacterium* (например, *C. diphtheriae* и *C. glutamicum*); *Enterobacter* (например, *E. cloacae* и *E. aerogenes*); *Enterococcus* (например, *E. faecalis* и *E. faecium*); *Escherichia* (например, *E. coli*); *Flavobacterium*; *Francisella* (например, *F. tularensis*); *Fusobacterium* (например, *F. necrophorum*); *Haemophilus* (например, *H. somnus*, *H. influenzae* и *H. parainfluenzae*); *Helicobacter* (например, *H. pylori*); *Klebsiella* (например, *K. oxytoca* и *K. pneumoniae*), *Legionella* (например, *L. pneumophila*); *Leptospira* (например, *L. interrogans*); *Listeria* (например, *L. monocytogenes*); *Moraxella*

(например, *M. catarrhalis*); *Morganella* (например, *M. morganii*); *Mycobacterium* (например, *M. leprae* и *M. tuberculosis*); *Mycoplasma* (например, *M. pneumoniae*); *Neisseria* (например, *N. gonorrhoeae* и *N. meningitidis*); *Pasteurella* (например, *P. multocida*); *Peptostreptococcus*; *Prevotella*; *Proteus* (например, *P. mirabilis* и *P. vulgaris*), *Pseudomonas* (например, *P. aeruginosa*); *Rickettsia* (например, *R. rickettsii*); *Salmonella* (например, *S. typhi* и *S. typhimurium*); *Serratia* (например, *S. marcescens*); *Shigella* (например, *S. flexneria*, *S. dysenteriae* и *S. sonnei*); *Staphylococcus* (например, *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. intermedius*, *S. epidermidis* и *S. saprophyticus*); *Stenotrophomonas* (например, *S. maltophilia*); *Streptococcus* (например, *S. agalactiae*, *S. mutans*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*); *Treponema* (например, *T. pallidum*); *Vibrio* (например, *V. cholerae*) и *Yersinia* (например, *Y. pestis*).

Соединения настоящего изобретения можно применять для воздействия на мультирезистентные бактерии, включая, но не ограничиваясь, пенициллин-устойчивые, метициллин-устойчивые, хинолон-устойчивые, макролид-устойчивые и/или ванкомицин-устойчивые бактериальные штаммы, включая, например, пенициллин-, метициллин-, макролид-, ванкомицин-и/или хинолон-устойчивый *Streptococcus pneumoniae*; пенициллин-, метициллин-, макролид-, ванкомицин-и/или хинолон-устойчивый *Staphylococcus aureus*; пенициллин-, метициллин-, макролид-, ванкомицин-и/или хинолон-устойчивый *Streptococcus pyogenes*; и пенициллин-, метициллин-, макролид-, ванкомицин-и/или хинолон-устойчивый энтерококк.

Таким образом, соединения настоящего изобретения можно также применять для воздействия на MRSA, например, выбранный из любого из C-MSRA1, C-MRSA2, C-MRSA3, C-MSRA4, бельгийского MRSA, швейцарского MRSA и любого из EMRSA штаммов.

Соединения настоящего изобретения можно применять для воздействия на грамположительные бактерии с высоким содержанием G+C. Термин "грамположительные бактерии с высоким содержанием G+C" представляет собой термин данной области техники, определяющий конкретный класс эволюционно родственных бактерий.

Данный класс включает *Micrococcus* spp. (например, *M. luteus*), *Mycobacterium* spp. (например, быстро- или медленно растущие микобактерии, например, *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *M. smegmatis* или *M. bovis*), *Streptomyces* spp. (например, *S. rimosus* и *S. coelicolor*) и *Corynebacterium* spp. (например, *C. glutamicum*).

Соединения настоящего изобретения можно применять для воздействия на грамположительные бактерии с низким содержанием G+C. Термин "грамположительные бактерии с низким содержанием G+C" представляет собой термин данной области техники, определяющий конкретный класс эволюционно родственных бактерий. Данный класс включает члены типа фирмикуты, включая, например, *Staphylococcus* spp. и *Bacillus* spp.

(с) Примеры целевых бактериальных заболеваний

Любое бактериальное заболевание можно лечить, применяя соединения настоящего изобретения.

Предпочтительным является лечение или профилактика инфекции или интоксикации заболеванием, вызванным бактерией, выбранной из: *Staphylococcus aureus*; *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* и *Neisseria gonorrhoeae*.

Особенно предпочтительным является лечение или профилактика инфекции или интоксикации заболеванием, вызванным *Neisseria gonorrhoeae*.

Таким образом, соединения настоящего изобретения находят применение в лечении или профилактике бактериального заболевания, выбранного из: сибирской язвы (например, кожной сибирской язвы, легочной сибирской язвы и желудочно-кишечной сибирской язвы); бактериальной пневмонии; коклюша; болезни Лайма; бруцеллеза; острого энтерита; ботулизма; столбняка; дифтерии; туляремии; синдрома Лемьера; болезни легионеров; проказы (болезни Хансена); туберкулеза, менингита, сифилиса, газовой гангрены, скарлатины, рожи, ревматизма, стрептококкового фарингита, синдрома токсического шока, листериоза, болезни Уиппла, эритразма, нокардиоза, мадуромикоза, первичного туберкулезного комплекса, болезни Потта, фокуса Рича, золотухи, болезни Базина, красной волчанки, синдрома Леди Уиндери, язвы

Бурули, тропической гранулемы, рецидивирующей лихорадки, язвенного гингивита, лихорадка укуса крыс, лептоспазоза, микоплазменной пневмонии, уреоплазменной инфекции, пситтакоза, хламидиоза, венерической лимфогранулемы, трахомы, риккетсиозы, тифа, пятнистой лихорадки, пятнистой лихорадки Скалистых гор, средиземноморской пятнистой лихорадки, риккетсиозной оспы, эрлихиоза (включая человеческий гранулоцитарный эрлихиоз и человеческий моноцитарный эрлихиоз), австралийской лихорадки Q, бартонеллеза, ориенции, бактериального ангиоматоза, синдрома Уотерхаус-Фридериксене, гонореи, порядка буркхольдерий, сапа, мелиодоза, коклюша, брюшного тифа, паратифа, сальмонеллеза, риносклеромы, донованоза, шигеллеза, пастереллеза, бразильской пурпурной лихорадки, шанкроида, актинобациллеза, холеры, кампилобактериоза, бронхита, синусита, ларингита, отита среднего уха, бронхита, колита, вызванного *Клостридиум диффициле*, цервицита, эндокардита, гонококкового уретрита, легочной формы сибирской язвы, внутрибрюшных инфекций, менингита, остеомиелита, отита среднего уха, фарингита, пневмонии, простатита, бронхита, колита, вызванного *Клостридиум диффициле*, цервицита, септицемии, инфекций кожи и мягких тканей, инфекций мочевыводящих путей, сепсиса (включая сепсис вследствие осложнений катетеризации, внутрибольничной пневмонии (НАР), гинекологической инфекции, инфекции дыхательных путей (RTI), венерического заболевания, инфекции мочевыводящих путей, острого обострения хронического бронхита (АСЕВ), острого отита среднего уха, острого синусита, инфекции, вызванной лекарственно-устойчивыми бактериями, инфекции структуры кожи и кожи, фебрильной нейтропении, гонококкового цервицита, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, инфекции кожи и мягких тканей, внутрибольничных легочных инфекций, инфекций костей и суставов, инфекций дыхательных путей, острого бактериального отита среднего уха, пиелонефрита, внутрибрюшных инфекций, бессимптомного абсцесса, инфекций центральной нервной системы, бактериемии, раневых инфекций, перитонита, инфекций после ожога, инфекций урогенитального тракта, инфекций желудочно-кишечного тракта, воспалительных заболеваний органов малого таза; внутрисосудистых инфекций и

чумы.

Соединения настоящего изобретения можно применять для лечения мультирезистентных бактериальных инфекций, включая инфекции, вызванные пенициллин-устойчивыми, метициллин-устойчивыми, хинолон-устойчивыми, макролид-устойчивыми и/или ванкомицин-устойчивыми бактериальными штаммами. Мультирезистентные бактериальные инфекции, которые будут лечить, применяя способы настоящего изобретения, включают, например, инфекции пенициллин-, метициллин-, макролид-, ванкомицин- и/или хинолон-устойчивым *Streptococcus pneumoniae*; пенициллин-, метициллин-, макролид-, ванкомицин-и/или хинолон-устойчивым *Staphylococcus aureus*; пенициллин-, метициллин-, макролид-, ванкомицин-и/или хинолон-устойчивые *Streptococcus pyogenes*; и пенициллин-, метициллин-, макролид-, ванкомицин-и/или хинолон-устойчивым энтерококком.

Соединения настоящего изобретения можно применять для лечения заболеваний, вызванных инфекцией MRSA, например, выбранной из любой из C-MRSA1, C-MRSA2, C-MRSA3, C-MRSA4, бельгийской MRSA, швейцарской MRSA, и любым из EMRSA штаммов. Соответственно, следовательно, настоящее изобретение находит применение в лечении или профилактике инфекций, опосредованных устойчивыми к лекарственным средствам бактериями, и в лечении или профилактике нозокомиальных инфекций.

Соединения настоящего изобретения можно также применять для лечения микобактериальных заболеваний. Термин "микобактериальное заболевание" определяет любое заболевание, расстройство, патологию, симптом, клиническое состояние или синдром, при котором бактерии рода *Mycobacterium* (т.е. микобактерии) действуют в качестве этиологических агентов или при котором предполагается, обнаружена или вовлечена инфекция микобактериями. Можно лечить любую микобактериальную инфекцию, включая микобактериальную инфекцию, при которой вовлечены бактерии комплекса *Mycobacterium avium* (MAC). Данный термин определяет класс генетически родственных бактерий, принадлежащих к роду *Mycobacterium* и включает подвиды *Mycobacterium avium*

avium (MAA), подвиды *Mycobacterium avium hominis* (MAH) и подвиды *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP) вместе с генетически отличными *Mycobacterium avium intracellulare* (MAI).

Следовательно, термин включает различные формы туберкулеза (ТВ), проказы, детского лимфаденита и микобактериальных язв кожи. Следовательно, термин включает микобактериальные заболевания, являющиеся результатом или связанные с инфекцией нетуберкулезными микобактериями, а также туберкулезными микобактериями.

Таким образом, настоящее изобретение находит конкретное применение в лечении и профилактике микобактериального заболевания, выбранного из:

микобактериальной инфекции, связанной со СПИДом

Микобактериальной инфекции у иммунокомпрометированных пациентов (например, лицо со злокачественной опухолью, прием трансплантации органа, иммуноабляция или введение стероидов)

Туберкулеза легких

внелегочного туберкулеза (включая, но не ограничиваясь, милиарный туберкулез, туберкулез центральной нервной системы, плевральный туберкулез, перикардальный туберкулез, урогенитальный туберкулез, гастроинтестинальный туберкулез, перитонеальный туберкулез и туберкулез костей и суставов).

латентной (персистирующей или бессимптомной) микобактериальной инфекции

активного микобактериального заболевания

MDR-TB (мультирезистентного туберкулеза)

XDR-TB (ТВ с широкой лекарственной устойчивостью или сверхустойчивый ТВ): он представляет собой недавно признанный класс MDR-TB, который проявляет устойчивость к трем или более из шести основным классов лекарственных средство второй линии.

Следовательно, соединения настоящего изобретения можно применять в комбинации с одним или более дополнительными соединениями, пригодными в лечении ТВ. Примеры данных соединений включают, но не ограничиваются, изониазид, рифампицин и его производные, пипразинамид, этамбутол, циклосерин, этионамид, стрептомицин, амикацин, канамицин, капреомицин, п-

аминосалициловую кислоту и фторхинолоны, такие как левофлоксацин, моксифлоксацин или гатифлоксацин. Примеры рифампициновых производных включают рифампин, рифабутин и рифапентин.

Другие инфекции, которые можно лечить согласно настоящему изобретению, включают инфекции, включающие

Corynebacterium spp. (включая *Corynebacterium diphtheriae*), *Tropherymawhippeli*, *Nocardia* spp. (включая *Nocardia asteroides* и *Nocardia brasiliensis*), *Streptomyces* spp. (включая *Streptomyces griseus*, *Streptomyces paraguayensis* и *Streptomyces somaliensis*), *Actinomadura* spp., *Nocardiosis* spp., *Rhodococcus* spp., *Gordona* spp., *Tsukamurella* spp. и *Oerskovia* spp., а также другие патогенные организмы из группы, называемой грамположительными бактериями с высоким содержанием G+C. Другие инфекции, которые можно лечить, включают патогенные грамположительные бактерии с низким содержанием G+C.

(d) Лечение бактериальной интоксикации

Бактериальное заболевание или инфекция может включать интоксикацию одним или более бактериальными токсинами, включая, например, эндотоксины, экзотоксины и/или токсичные ферменты.

Таким образом, соединения настоящего изобретения находят применение в лечении бактериальной интоксикации. В данных вариантах осуществления, предпочтительным является лечение интоксикации бактериальными эндотоксинами, экзотоксинами и/или токсичными ферментами, например, эндотоксинами, экзотоксинами и/или токсичными ферментами, продуцируемыми бактериями, описанными в предшествующем параграфе.

Дополнительные агенты для применения в комбинациях настоящего изобретения

(a) Общие

В дополнение к соединению настоящего изобретения, настоящее изобретение также предполагает применение одного или более из следующих дополнительных агентов в качестве дополнительных компонентов настоящего изобретения.

Таким образом, настоящее изобретение относится к композициям, содержащим соединение настоящего изобретения в

комбинации с одним или более дополнительными агентами, выбранными из агентов, описанных ниже.

(b) Противовирусные дополнительные агенты

Комбинации предпочтительно дополнительно содержат один или более дополнительных противовирусных агентов. Данные дополнительные противовирусные агенты можно выбрать из одного или более из: (a) ингибиторов вирусных ферментов (например, выбранных из (i) ингибиторов протеазы, (ii) ингибиторов хеликазы и (iii) ингибиторов полимеразы); (b) ингибиторов нуклеозидной/нуклеотидной обратной транскриптазы; (c) ингибиторов ненуклеозидной обратной транскриптазы; (d) ингибиторов интегразы; (e) ингибиторов созревания; (f) цитокинов или цитокин-стимулирующих факторов; (g) ингибиторов попадания вирусов в клетку, например, выбранных из: (i) ингибитора прикрепления; (ii) ингибитора совместного связывания с рецептором; и (iii) ингибитора слияния с мембраной.

(c) Антибактериальные дополнительные агенты

Соединения настоящего изобретения можно применять в комбинации с различными антибактериальными агентами, включая, но не ограничиваясь, один или более антибиотиков, выбранных из следующих:

аминогликозидов (например, амикацина, гентамицина, канамицина, неомицина, нетилмицина, стрептомицина, тобрамицина и параномицина).

ансамицинов (например, гелданамицина и хербимицина).

карбацефемов (например, лоракарбефа).

карбапенемов (например, эртапенема, дорипенема, имипенема/циластатина и меропенема)

цефалоспоринов (первое поколение), включая, например, цефадроксил, цефазолин, цефалотин и цефалексин).

Цефалоспоринов (второе поколение), включая, например, цефаклор, цефамандол, цефокситин, цефпрозил и цефуроксим.

Цефалоспоринов (третье поколение), включая, например, цефиксим, цефдинир, цефдиторен, цефорперазон, цефотаксим, цефподоксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтизоксим, цефтриаксон и цефдинир.

Цефалоспоринов (четвертое поколение), включая, например, цефепим.

Гликопептидов (например, ванкомицина и тейкопланина).

Макролидов (например, азитромицина, кларитромицина, диритромицина, эритромицина, токситромицина, тролеандомицина, телитромицина и спектиномицина).

монобактамов (например, азтреонама).

Пенициллинов (например, амоксициллина, ампициллина, азлоциллина, карбенициллина, клоксациллина, диклоксациллина, флуклоксациллина, мезлоциллина, нафциллина, пенициллина, пиперациллина и тикарциллина).

полипептидов (например, бацитрацина, полимиксина В и колистина).

Хинолонов (например, цiproфлоксацина, эноксацина, гатифлоксацина, левофлоксацина, ломефлоксацина, моксифлоксацина, норфлоксацина, офлоксацина и тровафлоксацина).

сульфонамидов (например, мефинида, пртонтозила, сульфацетамида, сульфаметизола, сульфанилимида, сульфасалазина, сульфизоксазола, триметоприма, триметоприм-сульфаметоксазола (со-тримоксазола, TMP-SMX)).

тетрациклинов (например, демеклоциклиан, доксициклина, миноциклина, окситетрациклина и тетрациклина).

аминокумаринов (например, новобиоцина, албамицина, коумермицина и хлоробиоцина).

оксазолидинонов (например, линезолида и AZD2563).

липopeптидов (например, даптомицина).

стрептограминов (например, квинупристина/дальфопристина).

глицилциклинов (например, тигециклина).

лантабиотиков (например, лантобиотиков типа А (таких как низин, субтилин, эпидермин, мутацин II, мутацин I и III) и лантобиотиков типа В (такие как мерсацидин, актагардин и циннамицин)).

Другие подходящие антибиотики, пригодные в качестве дополнительных агентов, включают один или более антибиотиков, выбранных из следующих: арсфенамин, хлорамфеникол, клиндамицин, линкоамицин, этамбутол, фосфомицин, фузидовая кислота,

фуразолидон, изониазид, линезолид, метронидазол, мупироцин, нитрофурантоин, платенсимицин, пиразинамид, квинупристин/дальфопристин, рифампицин/рифампицин и тинидазол.

Таким образом, соединения настоящего изобретения можно применять в комбинации с одним или более антибиотиками, выбранными из: пенициллина, клоксациллина, диклоксациллина, метициллина, нафциллина, оксациллина, ампициллина, амоксициллина, бакампициллина, капреомицина, циклосерина, азлоциллина, карбенициллина, мезлоциллина, пиперациллина, тикарциллина, азитромицина, кларитромицина, клиндамицина, эритромицина, линкомицина, демеклоциклин, доксициклин, этамбутола, этионамида, миноциклина, окситетрациклина, тетрациклина, хинолона, цинноксацина, налидиксовой кислоты, фторхинолонов (например, левофлоксацина, моксафлоксацина и гатифлоксацина, ципрофлоксацина, эноксацина, грепафлоксацина), канамицина, левофлоксацина, ломефлоксацина, норфлоксацина, офлоксацина, п-аминосалициловой кислоты, спарфлоксацина, тровафлоксацина, бацитрацина, колистина, полимиксина В, сульфонамида, триметоприм-сульфаметоксазола, со-амоксиклава, цефалотина, цефуроксима, цефтриаксона, ванкомицина, гентамицина, амикацина, метронидазола, хлорамфеникола, стрептомицина, нитрофурантоина, со-тримоксазола, рифамицина и их производных (например, рифампицина, рифабутина и рифапентина), изониазида, пиразинамида, кирромицина, тиострептона, микроина, фузидиевой кислоты, тиолактомицина и фосмидомицина.

Другие подходящие антибактериальные дополнительные агенты можно выбрать из агентов, перечисленных в таблице ниже:

Соединение	класс
DU-6859	Фторхинолон
эритромицин стинопрат	Макролид
Оритаванцин	Гликопептид
Телаванцин	Гликопептид
Далбаванцин	Гликопептид
цефтобипрол медокарил	Цефалоспорин
тебипенем пивоксил	Карбопенем

Иклаприм	DHFR
ОРТ-80	дифимицин
цефтаролин фосамил	Цефалоспорин
RX-3341	Фторхинолон
Цетромицин	кетOLID
TD-1792	Гликопептид- β -лактаМный димер
EDP-420	Макролид
RX-1741	оксазолидинон
МК-2764	глициклин
Немоноксацин	Фторхинолон
флопристин+линопристин	стрептограмин
Томопенем	Карбопенем
Рамопланин	гликолиподепсипептид
Линезолид	оксазолидинон
цефдиторен пивоксил	Цефалоспорин
Эртапенем	Карбопенем
гемифлоксацин	Фторхинолон
Далтомицин	липопептид
Телитромицин	липопептид
Тигецилин	глицилциклин

(d) Противогрибковые дополнительные агенты

Соединения настоящего изобретения можно применять в комбинации с различными противогрибковыми агентами (противогрибковыми препаратами).

(e) Антипротозойные дополнительные агенты

Соединения настоящего изобретения можно применять в комбинации с различными антипротозойными агентами, включая, но не ограничиваясь, хлороквин, доксициклин, мефлоквин, метронидазол, эплорнитин, фуразолидон, гидроксихлороквин, йодоквинол, пентамидин, мебендазол, пиперазин, галофантрин, примаквин, пириметамин сульфадоксин, доксициклин, клиндамицин, сульфат хинина, глюконат квинидина, дигидрохлорид хинина, гидроксихлороквинсульфат, прогуанил, хинин, клиндамицин, атоваквон, азитромицин, сурамин, меларсопрол, эфлорнитин,

нифуртимокс, амфотерицин В, стибоглюконат натрия, изетионат пентамидина, триметоприм-сульфаметоксазол, пириметамин и сульфадиазин.

(f) Другие дополнительные агенты

Соединения настоящего изобретения можно совместно вводить с рядом других совместно вводимых терапевтических агентов, которые лечат или предотвращают побочные эффекты, возникающие в результате противомикробной терапии и/или представляющие собой последствия инфекции. Дополнительные агенты данного типа могут обладать или не обладать противомикробной активностью, и они включают, например, PPI и H2RA (как описано в настоящем изобретении ниже).

Таким образом, соединения настоящего изобретения можно применять дополнительно с PPI, включая, но не ограничиваясь, омепразол (Losec, Prilosec, Zegerid), лансопразол (Prevacid, Zoton, Inhibitol), эзомепразол (Nexium), пантопразол (Protonix, Somac, Pantoloc, Pantozol, Zurcal, Pan) и рабепразол (Rabecid, Aciphex, Pariet, Rabeloc).

Соединения настоящего изобретения можно также применять дополнительно с H2RA, включая, но не ограничиваясь, циметидин (Tagamet), ранитидин (Zinetac, Zantac), фамотидин (Pepcidine, Pepcid), роксатидин (Roxit) и низатидин (Tazac, Axid).

Соединения настоящего изобретения можно применять дополнительно с тройной терапией с PPI или H2RA вместе с комбинацией двух антибиотиков (включая, но не ограничиваясь, антибиотики, выбранные из метронидазола, амоксициллина, левофлоксацина и кларитромицина).

Различные пробиотики можно применять в качестве дополнительных агентов, включая, например, клетки *Saccharomyces boulardii* или *Lactobacillus acidophilus*. Пробиотики представляют собой моно или смешанные культуры живых микроорганизмов, которые предполагаются способствующими восстановлению нормальной микрофлоры кишечника. Кроме того, данные микроорганизмы могут действовать, стимулируя иммунную систему пациента и вызывая синтез ферментов, которые разрушают бактериальные токсины. Конкретные представляющие интерес микроорганизмы представляют

собой, но не ограничиваются, *Saccharomyces spp.* (например, *Saccharomyces boulardii* и *Saccharomyces cerevisiae*) и *Lactobacillus spp.* (например, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaris* и *Lactobacillus plantarum*). Можно также рассматривать любую другую стандартную пробиотическую композицию или микроорганизм, который представляет собой нормальный член кишечника человека.

Пробиотики, агенты, нацеленные на стимуляцию роста флоры кишечника, можно также применять в качестве дополнительных агентов. Например, показано, что применение олигофруктозы повышает уровни *Bifidobacterium spp.* и снижает последующую частоту рецидивов у пациентов.

Другие подходы, нацеленные на восстановление нормальной флоры кишечника, включают фекальную биотерапию и фекальные клизмы, полученные из испражнений здоровых индивидов, которые содержат нормальные микроорганизмы кишечника. Следовательно, фекальную бактериотерапию можно применять дополнительно с соединениями настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения можно применять дополнительно с различными иммуноглобулинами.

Агенты, нацеленные на ослабление диареи, могут быть полезными при попытке увеличить уровень противомикробных агентов в месте инфекции и/или при попытке увеличить продолжительность времени, в течение которой антибактериальный агент находится в контакте с энтеропатогеном. Данные агенты могут включать, но не ограничиваются, лоперамид (Lopex, Imodium, Dimor, Pepto) дифеноксилат (Lomotil, Co-phenotrope) дифеноксин (Motofen) и рацекадотрил. Таким образом, соединения настоящего изобретения можно применять дополнительно с различными противодиарейными агентами, включая любой из агентов, перечисленных выше.

Совместно вводимые терапевтические агенты, которые лечат или предотвращают любой из следующих побочных эффектов, можно применять как часть того же режима терапии, как соединения настоящего изобретения: (a) липодистрофия и истощение; (b) липоатрофия лица; (c) гиперлипидемия; (d) усталость; (e) анемия;

(f) периферическая нейропатия; (g) тошнота; (h) диарея; (i) гепатотоксичность; (j) остеопения; (k) обезвоживание и (l) остеопороз.

Лечение или профилактика может включать введение соединения, как определено в настоящем изобретении, в виде добавки к одной или более из следующих терапий или воздействий:

- (a) терапия рака;
- (b) ВИЧ терапия;
- (c) Иммуносупрессорные воздействия;
- (d) Терапия после пересадки тканей/имплантата;
- (e) Хирургическое удаление ногтя с онихомикозом или дебридмент;

(f) Местная антимикотическая терапия (например, антимикотическим агентом, выбранным из азолов, аллиаминов (например, тербинафина) или морфолина (например, аморолфина);

- (g) Системная антимикотическая терапия;
- (h) Антибактериальная терапия;
- (i) Противовирусная терапия;
- (j) Противовоспалительная терапия (например, стероидами);
- (k) Введение обезболивающих средств;
- (l) Введение противозудных средств;
- (m) Введение пробиотиков;
- (n) Фекальная бактериотерапия; или
- (o) Трансплантация кожи.

Таким образом, настоящее изобретение может включать лечение или профилактику популяции пациентов, в которой осуществляют (осуществляли) одну или более из терапий или воздействий (a)-(o).

(g) Дополнительное лечение

Лечение или профилактика может включать введение соединения, как определено в настоящем изобретении, в качестве добавки к одной или более из следующих терапий или воздействий:

1. Терапия рака;
2. Иммуносупрессорные воздействия;
3. Иммуностимулирующие воздействия;
4. Терапия после пересадки тканей/имплантата;

5. Хирургическое удаление ногтя с онихомикозом или дебридмент;
6. Противовоспалительная терапия (например, стероидами);
7. Введение обезболивающих средств;
8. Введение противозудных средств;
9. Хирургическая операция;
10. Удаление клеток или тканей;
11. радиотерапия;
12. криотерапия;
13. фекальная трансплантационная терапия (фекальная бактериотерапия);
14. Пробиотическая терапия; или
15. Трансплантация кожи.

Таким образом, настоящее изобретение может включать лечение или профилактику популяции пациентов, в которой осуществляют (осуществляли) одну или более из терапий или воздействий (1)-(15).

Позология

Соединения настоящего изобретения можно вводить пероральными или парентеральными путями, включая внутривенное, внутримышечное, внутривагинальное, подкожное, трансдермальное, через дыхательные пути (аэрозоль), ректальное, вагинальное и местное (включая буккальное и сублингвальное) введение.

Вводимое количество соединения будет изменяться в широких пределах, в зависимости от конкретной применяемой единицы дозирования, периода лечения, возраста и пола пациента, которого подвергают лечению, природы и степени расстройства, которое подвергают лечению, и конкретного выбранного соединения.

В общем, эффективное количество вводимого соединения будет обычно в диапазоне от приблизительно 0,01 мг/кг до 10000 мг/кг в день. Единичная доза может содержать 0,05-500 мг соединения, и ее можно вводить один или более раз в день. Соединение можно вводить с фармацевтическим носителем, применяя общепринятые единичные дозированные формы, или перорально, парентерально или местно, как описано ниже.

Предпочтительный путь введения представляет собой

пероральное введение. В общем, подходящая доза будет в диапазоне 0,01-500 мг на килограмм веса тела реципиента в день, предпочтительно в диапазоне 0,1-1000 мг на килограмм веса тела в день и самое предпочтительное в диапазоне 1-5 мг на килограмм веса тела в день.

Требуемую дозу предпочтительно предоставляют в виде единичной дозы для дневного введения. Однако можно также применять две, три, четыре, пять или шесть или более поддоз, вводимых через подходящие интервалы времени в течение дня. Данные поддозы можно вводить в виде единичных дозируемых форм, например, содержащих 0,001-100 мг, предпочтительно 0,01-10 мг, и самое предпочтительное 0,5-1,0 мг активного ингредиента на единичную дозируемую форму.

При определении эффективного количества или дозы, ряд факторов рассматривается лечащим врачом, включая, но не ограничиваясь, эффективность и продолжительность действия применяемых соединений, характер и тяжесть заболевания, которое лечат, а также пол, возраст, вес, общее состояние здоровья и индивидуальная восприимчивость пациента, которого лечат, и других релевантных условий. Специалисту в данной области техники ясно, что дозы можно также определить, руководствуясь Goodman and Goldman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, девятое издание (1996), приложение II, стр. 1707-1711.

Количество соединения, которое можно комбинировать с материалами носителя, получая единичную лекарственную форму, изменяется, в зависимости от субъекта, которого лечат, и конкретного пути введения. Например, состав, предполагаемый для перорального введения людям, может содержать от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 7 г активного агента, смешанного необязательно с подходящим и приемлемым количеством материала носителя, которое может изменяться от приблизительно 5 до приблизительно 95 процентов всей композиции. Единичные дозированные формы для соединений настоящего изобретения обычно содержат от приблизительно 1 мг до приблизительно 500 мг активного ингредиента, например, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 800 мг или

1000 мг.

Эффективность конкретной дозы соединения настоящего изобретения можно определить отслеживанием эффекта указанной дозы на развитие заболевания или его предотвращение.

Состав

Соединение настоящего изобретения может быть в любой форме. Оно может быть синтетическим, очищенным или выделенным из природных источников, применяя способы, описанные в данной области техники.

Иллюстративные фармацевтически приемлемые соли можно получить из муравьиной, уксусной, пропионовой, янтарной, гликолевой, глюконовой, молочной, яблочной, винной, лимонной, аскорбиновой, глюкуроновой, малеиновой, фумаровой, пировиноградной, аспарагиновой, глутаминовой, бензойной, антралиловой, метилсульфонильной, стеариновой, салициловой, п-гидроксibenзойной, фенилуксусной, миндальной, эмбоновой (памовой), метансульфоновой, этансульфоновой, бензолсульфоновой, пантотеновой, толуолсульфоновой, 2-гидроксиэтансульфоновой, сульфаниловой, циклогексиламинсульфоновой, альгиновой, β -гидроксимасляной, галактаровой и галактуроновой кислот.

Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения основания включают соли ионов металлов и соли органических ионов. Соли ионов металлов включают, но не ограничиваются, соли подходящих щелочных металлов (группа Ia), соли щелочноземельных металлов (группа IIa) и другие физиологически приемлемые ионы металлов. Данные соли можно получить из ионов алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка. Органические соли можно получить из третичных аминов и четвертичных аммониевых солей, включая в том числе, триметиламин, диэтиламин, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин (N-метилглюкамин) и прокаин. Все из солей выше может получить специалист в данной области техники общепринятыми способами из соответствующего соединения.

Фармацевтические композиции могут содержать стабилизаторы, антиоксиданты, красители и разбавители. Фармацевтически

приемлемые носители и добавки можно выбрать так, чтобы побочные эффекты фармацевтического соединения были минимальными, и свойства соединения не снижались в такой степени, что лечение было неэффективным.

Фармацевтические композиции можно вводить энтерально и/или парентерально. Пероральный (внутрижелудочный) представляет собой стандартный путь введения. Фармацевтически приемлемые носители могут быть в виде твердых лекарственных форм, включая таблетки, капсулы, пилюли и гранулы, которые можно получить с покрытием и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие, хорошо известные в данной области техники. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Парентеральное введение включает подкожный, внутримышечный, внутрикожный, внутривенный и другие пути, известные в данной области техники. Энтеральное введение включает раствор, таблетки, капсулы с замедленным высвобождением, капсулы с кишечнорастворимым покрытием и сиропы. При введении, фармацевтическая композиция может быть при или вблизи температуры тела.

Композиции, предназначенные для перорального применения, можно получить согласно любому способу, известному в данной области техники для получения фармацевтических композиций, и данные композиции могут содержать один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов для того, чтобы обеспечить фармацевтически элегантные и приятные препараты. Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые являются пригодными для получения таблеток. Данные вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия, гранулирующие агенты и разрыхлители, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота, связующие, например, крахмал, желатин или камедь, и смазывающие агенты, например, стеарат магния,

стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть без покрытия, или их можно покрывать известными способами, например, замедляя распад и поглощение в желудочно-кишечном тракте и, посредством этого, обеспечивая пролонгированное действия в течение более длительного периода времени. Например, можно применять задерживающий материал, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения можно также предоставлять в виде твердых желатиновых капсул, где активные ингредиенты смешивают с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активные ингредиенты присутствуют как есть или смешивают с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Можно получить водные суспензии, которые содержат активные материалы в смеси с вспомогательными веществами, пригодными для получения водных суспензий. Данные вспомогательные вещества включают суспендирующие агенты, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и аравийскую камедь; диспергирующие или смачивающие агенты могут представлять собой природные фосфатиды, например, лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с частичными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситола, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбитола, или продукты конденсации этиленоксида с частичными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гекситола, например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Водные суспензии могут также содержать один или более консервантов, например, этил или *N*-пропил *p*-гидроксибензоат, один или более красителей, один или более ароматизаторов, или один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин. Подходящие водные среды включают раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Водные

суспензии согласно настоящему изобретению могут содержать суспендирующие агенты, такие как производные целлюлозы, альгинат натрия, поливинилпирролидон и трагакантовую камедь, и увлажняющий агент, такой как лецитин. Подходящие консерванты для водных суспензий включают этил и *n*-пропил *p*-гидроксibenзоат.

Масляные суспензии можно формулировать суспендированием активных ингредиентов в омега-3 жирной кислоте, растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт.

Подсластители, такие как подсластители, приведенные выше, и ароматизаторы можно добавлять, обеспечивая приятный на вкус пероральный препарат. Данные композиции можно сохранять добавлением антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, пригодные в получении водной суспензии добавлением воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Примеры подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов представляют собой примеры, приведенные выше. Могут также присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

Сиропы и эликсиры, содержащие соединение настоящего изобретения, можно формулировать с подсластителями, например, глицерином, сорбитолом или сахарозой. Данные составы могут также содержать средство, уменьшающее раздражение, консерванты и ароматизаторы и красители.

Соединение настоящего изобретения можно вводить парентерально, например, подкожно, внутривенно или внутримышечно, или способами вливания, в виде стерильных инъеклируемых водных или масляных суспензий. Данные суспензии можно формулировать согласно известному уровню техники, применяя подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты, такие как те, что перечислены выше, или другие приемлемые агенты. Стерильный инъеклируемый препарат может

представлять собой стерильный инъеклируемый раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых сред и растворителей, которые можно применять, есть вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для данной цели можно применять любое безвкусное нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты могут находить применение в получении инъеклируемых препаратов. Введение можно также осуществлять ингаляцией, в виде аэрозолей или растворов для ингалятора, или ректально, в виде суппозитория, полученных смешением лекарственного средства с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при стандартной температуре, но жидким при "ректальной" температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке, высвобождая лекарственное средство. Данные материалы представляют собой масло какао и полиэтиленгликоли. Также включенными в настоящее изобретение является буккальное и сублингвальное введение, включая введение в виде таблеток для рассасывания, пастилок или жевательной резинки, содержащей соединения, приведенные в настоящем изобретении. Соединения можно помещать в ароматизированную основу, обычно сахарозу, и камедь или трагакант.

Другие способы введения соединений настоящего изобретения включают кожные пластыри, которые высвобождают лекарственные средства непосредственно в и/или через кожу субъекта.

Системы местной доставки также включены настоящим изобретением и включают мази, порошки, спреи, крема, желе, глазные капли, растворы или суспензии.

Композиции настоящего изобретения можно необязательно дополнять дополнительными агентами, такими как, например, агенты, увеличивающие вязкость, консерванты, поверхностно-активные вещества и агенты, улучшающие проникновение. Агенты, определяющие вязкость, включают, например, поливиниловый спирт,

поливинилпирролидон, метилцеллюлозу,
гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу,
карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или другие
агенты, известные специалисту в данной области техники. Данные
агенты обычно применяют при уровне приблизительно от 0,01% до
приблизительно 2% по весу фармацевтической композиции.

Консерванты необязательно применяют для предотвращения
микробного роста перед или в процессе применения. Подходящие
консерванты включают поликватерний-1, хлорид бензалкония,
тимеросал, хлорбутанол, метилпарабен, пропилпарабен,
фенилэтиловый спирт, эдетат натрия, сорбиновую кислоту или
другие агенты, известные специалисту в данной области техники.
Обычно, данные консерванты применяют при уровне от
приблизительно 0,001% до приблизительно 1,0% по весу
фармацевтической композиции.

Растворимость компонентов настоящих композиций можно
увеличить поверхностно-активным веществом или другим подходящим
соразтворителем в композиции. Данные соразтворители включают
полисорбаты 20, 60 и 80, полиоксиэтилен/полиоксипропиленовые
поверхностно-активные вещества (например, Pluronic F-68, F-84 и
P-103), циклодекстрин, или другие агенты, известные специалисту
в данной области техники. Обычно, данные соразтворители
применяют при уровне от приблизительно 0,01% до приблизительно
2% по весу фармацевтической композиции.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и
носители включают все из приведенных выше и подобные.
Соображения выше, касающиеся эффективных составов и способов
введения, являются хорошо известными в данной области техники и
описаны в стандартных учебниках. Смотри, например Remington: The
Science and Practice of Pharmacy, 20ое издание (Lippincott,
Williams and Wilkins), 2000; Lieberman et al., ed.,
Pharmaceutical dosage forms, Marcel Decker, New York, N. Y.
(1980) и Kibbe et al., ed., Handbook of Pharmaceutical
Excipients (3ье издание), American Pharmaceutical Association,
Washington (1999). Таким образом, в вариантах осуществления, где
соединение настоящего изобретения формулируют вместе с

фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, можно применять любое подходящее вспомогательное вещество, включая, например, инертные разбавители, разрыхлители, связующие, смазывающие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты. Подходящие инертные разбавители включают карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, и лактозу, тогда как кукурузный крахмал и альгиновая кислота представляют собой подходящие разрыхлители. Связующие агенты могут включать крахмал и желатин, тогда как смазывающий агент, если он присутствует, будет обычно представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Фармацевтические композиции могут быть в любой подходящей форме и включают, например, таблетки, эликсиры, капсулы, растворы, суспензии, порошки, гранулы, лак для ногтей, блеск и маски, кожные пластыри и аэрозоли.

Фармацевтическая композиция может быть в виде набора частей, где набор может содержать композицию настоящего изобретения вместе с инструкциями для применения и/или рядом различных компонентов в единичной лекарственной форме.

Для перорального введения соединение настоящего изобретения можно формулировать в виде твердых или жидких препаратов, таких как капсулы, пилюли, таблетки, пастилки, леденцы, расплавы, порошки, гранулы, растворы, суспензии, дисперсии или эмульсии (где растворы, суспензии, дисперсии или эмульсии могут быть водными или неводными). Твердые единичные лекарственные формы могут представлять собой капсулу, которая может быть обычного типа с твердой или мягкой желатиновой оболочкой, содержащей, например, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества и инертные наполнители, такие как лактоза, сахароза, фосфат кальция и кукурузный крахмал. Таблетки для перорального применения могут содержать соединение настоящего изобретения, или отдельно или вместе с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как инертные разбавители, разрыхлители, связующие агенты, смазывающие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты. Подходящие инертные разбавители включают карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция и лактозу, тогда как кукурузный

крахмал и альгиновая кислота являются подходящими разрыхлителями. Связующие агенты могут включать крахмал и желатин, тогда как смазывающий агент, если он присутствует, будет обычно представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. При необходимости, таблетки можно покрывать материалом, таким как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, замедляя поглощение в желудочно-кишечном тракте. Капсулы для перорального применения включают твердые желатиновые капсулы, в которых соединение настоящего изобретения смешано с твердым наполнителем, и мягкие желатиновые капсулы, где активный ингредиент смешан с водой или маслом, таким как арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло. Составы для ректального введения можно предоставлять в виде суппозитория с подходящей основой, включая, например, масло какао или салицилат. Составы, пригодные для вагинального введения, можно предоставлять в виде пессарий, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреевых составов, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые являются известными в данной области техники в качестве подходящих. Для внутримышечного, внутривенного, подкожного и внутривенного применения, соединения настоящего изобретения будут обычно обеспечивать в виде стерильных водных растворов или суспензии, забуференных до подходящего рН и изотоничности.

Соединения настоящего изобретения может также предоставлять в виде липосомных составов.

В другом варианте осуществления, соединения настоящего изобретения таблетуют со стандартными основами для таблеток, такими как лактоза, сахароза и кукурузный крахмал, в комбинации со связующими, такими как камедь, кукурузный крахмал или желатин, разрыхлителями, предназначенными для того, чтобы способствовать разрушению и растворению таблетки после введения, такими как картофельный крахмал, альгиновая кислота, кукурузный крахмал и гуаровая камедь, смазывающими агентами, предназначенными для того, чтобы улучшить текучесть гранул таблеток и предотвратить прилипание материала таблеток к поверхностям таблетующей головки и пресса, например, тальк,

стеариновая кислота, или стеарат магния, кальция или цинка, красителями, окрашивающими агентами и ароматизаторами, предназначенными для улучшения эстетических качеств таблеток и для того, чтобы сделать их более приемлемыми для пациента.

Подходящие вспомогательные вещества для применения в пероральных жидких лекарственных формах включают разбавители, такие как вода и спирты, например, этанол, бензиловый спирт и полиэтиленовые спирты, или с или без добавления фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, суспендирующего агента или эмульгатора.

Соединения настоящего изобретения можно также вводить парентерально, то есть, подкожно, внутривенно, внутримышечно, или внутрибрюшинно. В данных вариантах осуществления, соединения обеспечивают в виде инъеклируемых доз в физиологически приемлемом разбавителе вместе с фармацевтическим носителем (который может представлять собой стерильную жидкость или смесь жидкостей). Подходящие жидкости включают воду, соляной раствор, водную декстрозу и растворы родственных соединений, спирт (такой как этанол, изопропанол или гексадециловый спирт), гликоли (такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль), кетали глицерина (такие как 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-метанол), эфиры (такие как поли(этиленгликоль) 400), масло, жирную кислоту, эфир жирной кислоты или глицерид, или ацетилованный глицерид жирной кислоты с или без добавления фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества (такого как мыло или детергент), суспендирующего агента (такого как пектин, карбомеры, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, или карбоксиметилцеллюлоза), или эмульгатора и других фармацевтических адъювантов. Подходящие масла, которые можно применять в парентеральных составах настоящего изобретения, представляют собой масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло, кунжутное масло, хлопковое масло, кукурузное масло, оливковое масло, петролатум и минеральное масло.

Подходящие жирные кислоты включают олеиновую кислоту, стеариновую кислоту и изостеариновую кислоту. Подходящие эфиры

жирных кислот представляют собой, например, этилолеат и изопропилмиристат. Подходящие мыла включают жирные соли щелочного металла, аммония и триэтаноламина, и подходящие детергенты включают катионные детергенты, например, галогениды диметилдиалкиламмония, галогениды алкилпиридиния и ацетаты алкиламинов; анионные детергенты, например, алкильные, арильные и олефиновые сульфаты, алкильные, олефиновые, эфирные и моноглицеридные сульфаты и сульфосукцинаты; неионные детергенты, например, оксиды жирных аминов, алканоламины жирных кислот и полиоксиэтиленполипропиленовые сополимеры; и амфотерные детергенты, например, алкил-бета-аминопропионаты, и 2-алкилимидазолиновые четвертичные аммониевые соли, а также смеси.

Парентеральные композиции настоящего изобретения будут обычно содержать от приблизительно 0,5 до приблизительно 25% по весу соединения настоящего изобретения в растворе. Можно также применять консерванты и буферы. Для того чтобы минимизировать или устранить раздражение в месте инъекции, данные композиции могут содержать неионное поверхностно-активное вещество, имеющее гидролипидный баланс (HLB) от приблизительно 12 до приблизительно 17. Количество поверхностно-активного соединения в данных составах находится в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 15% по весу. Поверхностно-активное вещество может представлять собой единственный компонент, имеющий HLB выше, или может представлять собой смесь двух или более компонентов, имеющих требуемый HLB. Иллюстрацией поверхностно-активных веществ, применяемых в парентеральных составах, является класс эфиров полиэтиленсорбиата и жирных кислот, например, моноолеат сорбитана, и высокомолекулярные аддукты этиленоксида с гидрофобным основанием, полученные конденсацией пропиленоксида с пропиленгликолем.

Соединения настоящего изобретения можно также вводить местно, и когда это имеет место, носитель может подходящим образом включать раствор, мазевую или гелевую основу. Основа, например, может содержать один или более из следующих: петролатум, ланолин, полиэтиленгликоли, пчелиный воск, минеральное масло, разбавители, такие как вода и спирт, и

эмульгаторы и стабилизаторы. Местные составы могут содержать концентрацию соединения от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% вес/об (вес на единицу объема).

При применении дополнительно, соединения настоящего изобретения можно формулировать для применения с одним или более другими лекарственными средствами. В частности, соединения настоящего изобретения можно применять в комбинации с анальгетиками, противовоспалительными средствами (например, стероидами), иммуномодуляторами и противосудорожными средствами.

Таким образом, дополнительное применение может находить отражение в специфической единичной дозе, разработанной так, чтобы быть совместимой (или усиливающей) с другим лекарственным средством (средствами), или в составах, в которых соединение смешивают с одним или более противовоспалительными средствами, цитокинами или иммуносупрессорными агентами (или еще физически ассоциированными с другим лекарственным средством (средствами) в единичной стандартной дозе). Дополнительные применения можно также отразить в составе фармацевтических наборов настоящего изобретения, в которых соединение настоящего изобретения упаковано совместно (например, как часть ряда единичных доз) с противомикробными агентами и/или противовоспалительными средствами. Дополнительное применение можно также отразить в информации и/или инструкциях, относящихся к совместному введению соединения с противомикробными агентами и/или противовоспалительными средствами.

Примеры

Настоящее изобретение будет описано далее со ссылкой на конкретные примеры. Они являются просто примерными и только для целей иллюстрации: они не предполагаются ограничивающими любым способом объем заявляемой монополии или описанного настоящего изобретения. Данные примеры образуют наилучший способ, в настоящее время предполагаемый для осуществления на практике настоящего изобретения.

Применяют следующие сокращения:

Ас Ацетил

	Ac ₂ O	Уксусный ангидрид	
	AcOH	уксусная кислота	
	aq	Водный	
	Ar	Арил	
	Boc	трет-бутоксикарбонил	
	nBuL	N-бутиллитий	
i			
	calc	рассчитанная	
d			
	CDI	карбонилдиимидазол	
	conc	концентрированная	
	d	День	
	DCE	дихлорэтан	
	DCM	дихлорметан	
	DIBA	диизобутилалюмогидрид	
LN			
	DIPE	диизопропилэтиламин	
A			
	DMAP	4-диметиламинопиридин	
	DMF	диметилформамид	
	EDC	гидрохлорид	1-этил-3-(3-
		диметиламинопропил) карбодиимида	
	ES+	Ионизация электроспреем	
	EtOA	этилацетат	
c			
	EtOH	Этанол	
	Ex	Пример	
	h	Час (часы)	
	HBTU	гексафторфосфат	O-бензотриазол-N, N', N'-
		тетраметилурония	
	HOBT	1-гидроксибензотриазол гидрат	
	HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография	
	HRMS	Масс-спектрометрия высокого разрешения	
	Int	Промежуточное соединение	
	LCMS	Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия	

LDA	Диизопропиламид лития
M	Молярный
Me	Метил
mCPB	мета-хлорпербензойная кислота

A

MeCN	ацетонитрил
MeOH	Метанол
min	Минуты (минуты)
Ms	метансульфонат
MS	Масс-спектрометрия
NaBH	триацетоксиборгидрид натрия

(OAc)₃

NIS	N-йодсукцинимид
NMP	N-метилпирролидон
Rf	Время удерживания
RT	Комнатная температура
sat	насыщенный
SCX	Сильный катионный обмен
SM	Исходное соединение
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран

ПРИМЕРЫ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Экспериментальные способы

Реакции проводили при комнатной температуре, если не указано иначе. Микроволновые реакции проводили в SEM Discover микроволновом реакторе, применяя пробирки, снабженные алюминиевыми крышками и септой. Preparative flash-хроматографию проводили, применяя силикагель (100-200 мэш).

Preparative ВЭЖХ проводили, применяя один из следующих способов: Instrument-Agilent-1260 infinity; колонка: Sunfire C8 (19×250) мм, 5мкм или Sunfire C18 (19×250) мм, 5 мкм; растворители: растворитель А=5 мМ ацетат аммония в воде; растворитель В=ацетонитрил/растворитель А=0,1% TFA; растворитель В=ацетонитрил/; длина волны детекции 214 нм. прибор-Waters 2767 автопреп с 2998 детектором; колонка: X TERRA C18 (19×250)мм, 10

мкм или Sunfire C18 (19×250) мм, 10 мкм; растворители: растворитель А=5 мМ ацетат аммония в воде; растворитель В=ацетонитрил/растворитель А=ацетонитрил; растворитель В=0,1% TFA в воде; длина волны детекции 214 нм. Самые чистые фракции собирали, концентрировали и сушили в вакууме. Соединения обычно сушили в вакуумном сушильном шкафу при 40 °С перед анализом на чистоту. Анализ соединения проводили Waters Acquity UPLC, Waters 3100 PDA детектор, SQD; колонка: Acquity VEN C-18, 1,7 микрон, 2,1×100 мм; градиент [продолжительность (мин)/растворитель В в А (%)] : 0,00/10, 1,00/10, 2,00/15, 4,50/55, 6,00/90, 8,00/90, 9,00/10, 10,00/10; растворители: растворитель А=5 мМ ацетат аммония в воде; растворитель В=ацетонитрил; вводимый объем 1 мкл; длина волны детекции 214 нм; температура колонки 30 °С; скорость потока 0,3 мл/мин или Waters Acquity UPLC, Waters 3100 PDA детектор, SQD; колонка: Acquity HSS-T3, 1,8 микрон, 2,1×100 мм; градиент [продолжительность (мин)/растворитель В в А (%)] : 0,00/10, 1,00/10, 2,00/15, 4,50/55, 6,00/90, 8,00/90, 9,00/10, 10,00/10; растворители: растворитель А=0,1% трифторуксусная кислота в воде; растворитель В=ацетонитрил; вводимый объем 1 мкл; длина волны детекции 214 нм; температура колонки 30 °С; скорость потока 0,3 мл/мин.

400 МГц ¹H спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) регистрировали на Avance Bruker AV400 спектрометре. На ЯМР спектрах химические сдвиги (δ) выражают в ppm относительно пика остаточного растворителя. Сокращения имеют следующие значения: уш=уширенный сигнал, с=синглет, д=дуплет, т=триплет, дд=дуплет дуплетов, ддд= дуплет двойных дуплетов. Сокращения могут быть сложными и другие комбинации являются несокращенными.

Полученные соединения называли, применяя ChemBioDraw Ultra 13.0 CambridgeSoft.

В отсутствии промежуточного синтеза, соединения являются имеющимися в продаже.

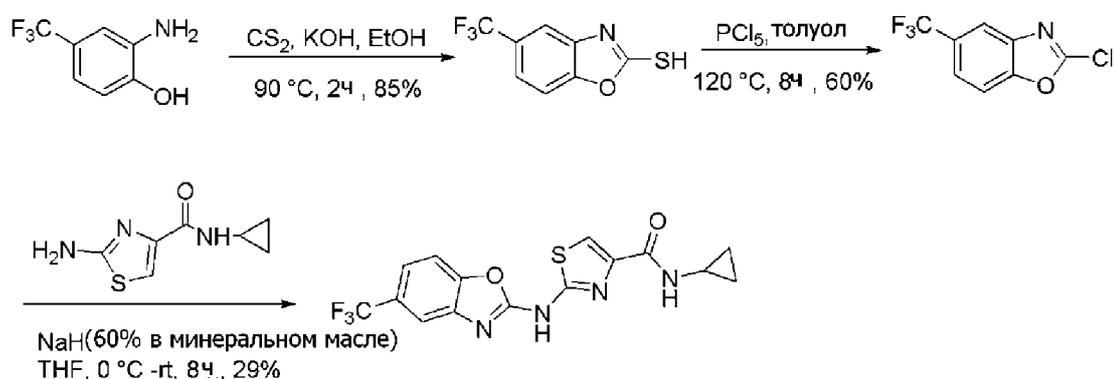
АНТИБИОТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

ПРИМЕРЫ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Они суммированы ниже:

Синтетический путь 1

N-Циклопропил-2-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид (пример 1)

**5-(Трифторметил)бензо[d]оксазол-2-тиол**

К раствору KOH (4,75 г, 84,8 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли 2-амино-4-(трифторметил)фенол (5 г, 28,25 ммоль) и CS₂ (5,11 мл, 84,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный остаток. Остаток подкисляли 1N HCl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органический слой промывали соляным раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-тиол в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 5,2 г (85%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 14,25 (уш с, 1H), 7,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H); MS (ESI-) для CHNOS m/z 217,94 [M-H]⁺.

2-Хлор-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол

К раствору 5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-тиола (5 г, 22,8 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли порциями PCl₅ (47,4 г, 2,28 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 120 °C в течение ночи. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток растворяли в Et₂O. Нерастворимый твердый остаток фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией,

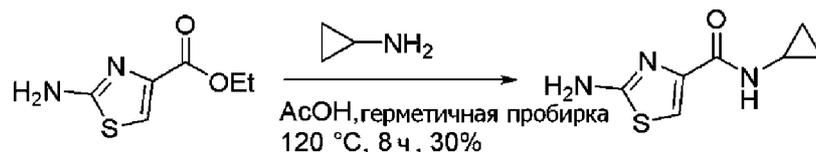
применяя силикагель (100-200 мэш), элюируя гексан-5% EtOAc в гексане, получая 2-хлор-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол в виде оранжевого твердого остатка. Выход: 2,4 г (48%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,08 (с, 1H), 7,89 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=8,0$ Гц, 1H).

***N*-Циклопропил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид**

К раствору 2-амино-*N*-циклопропилтиазол-4-карбоксамид (415 мг, 2,30 ммоль) в сухом THF (30 мл) при 0 °С добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 170 мг, 2,30 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. 2-Хлор-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол (500 мг, 2,30 ммоль) добавляли к реакционной смеси и перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органический слой промывали соляным раствором (20 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et_2O (25 мл) и сушили в вакууме, получая *N*-циклопропил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид в виде желтого твердого остатка. Выход: 240 мг (29%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 13,11 (уш с, 1H), 8,29 (уш с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,70-7,73 (м, 2H), 7,53 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,79-2,84 (м, 1H), 0,71-0,75 (м, 2H), 0,56-0,60 (м, 2H); MS (ESI+) для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ m/z 369,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 1

2-амино-*N*-циклопропилтиазол-4-карбоксамид



Смесь этил 2-аминотиазол-4-карбоксилата (10 г, 58,0 ммоль) и циклопропиламина (100 мл) в AcOH (10 мл) нагревали при 80 °С в герметичной пробирке в течение ночи. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и гасили

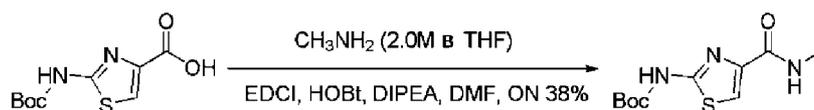
в воде-льде. Выпавший осадок фильтровали и сушили в вакууме. Полученный твердый остаток растирали с Et₂O (200 мл), получая 2-амино-*N*-циклопропилтиазол-4-карбоксамид в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 3,2 г (30%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,68 (уш с, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,03 (уш с, 2H), 2,76-2,77 (м, 1H), 0,66 (уш с, 2H), 0,55 (уш с, 2H); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 184,0 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным 2-амино-*N*-циклопропилтиазол-4-карбоксамиду, следуя получению промежуточного соединения 1.

Название	Промежуточное соединение	Структура	выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
2-амино- <i>N</i> -изопропилтиазол-4-карбоксамид	2		55%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,34 (уш с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,10 (уш с, 2H), 3,93-4,05 (м, 1H), 1,04-1,26 (м, 6H).
5-амино- <i>N</i> -циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид	3		47%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,92 (уш с, 1H), 7,50 (уш с, 2H), 2,76-2,79 (м, 1H), 0,60-0,68 (м, 4H).

Промежуточное соединение 4

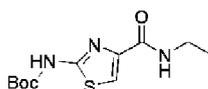
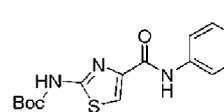
трет-Бутил (4-(метилкарбамоил)тиазол-2-ил) карбамат

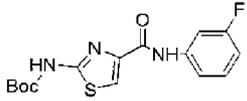
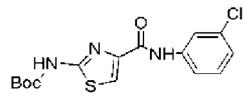
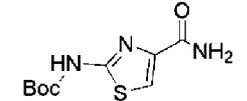
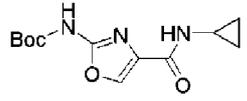


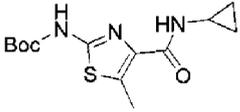
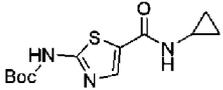
К раствору 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-карбоновой кислоты (3 г, 12,2 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли EDCI (3,6 г, 18,7 ммоль), HOBT (2,5 г, 18,7 ммоль) и DIPEA (6,6 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате

реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и добавляли при комнатной температуре метиламин (2М в THF, 12,3 мл, 24,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой промывали последовательно 1 N HCl (50 мл), водным насыщенным NaHCO₃ (50 мл), водой (50 мл) и соляным раствором (50 мл). Органический слой сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении, получая *трет*-бутил (4-(метилкарбамоил)тиазол-2-ил) карбамат в виде желтого твердого остатка. Выход: 1,2 г (38%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 11,61 (уш с, 1H), 7,72 (уш с, 1H), 7,69 (с, 1H), 2,77 (уш с, 3H), 1,49 (с, 9H); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 258,08 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным *трет*-бутил (4-(метилкарбамоил)тиазол-2-ил) карбамату.

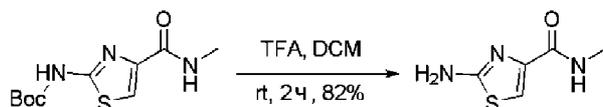
Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
<i>трет</i> -Бутил (4-(этилкарбамоил)тиазол-2-ил) карбамат	5		45%	MS (ESI+) для CHNOS <i>m/z</i> 272,08 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,61 (уш с, 1H), 7,65-7,75 (м, 2H), 3,28 (кв, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,18 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 3H).
<i>трет</i> -Бутил (4-(фенилкарбамоил)тиазол-2-ил) карбамат	6		50%	MS (ESI+) для CHNOS <i>m/z</i> 320,09 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,73 (уш с, 1H), 9,65 (с, 1H), 7,94 (д, <i>J</i> =9,4 Гц, 1H), 7,71 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 7,30-7,40 (м,

				2H), 6,97-7,01 (м, 1H), 1,50 (с, 9H).
трет- Бутил (4- (3- фторфенил) карбамои л) тиазол- 2- ил) карбам ат	7		63%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 338,06 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,73 (уш с, 1H), 9,93 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,73 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,35-7,41 (м, 1H), 6,91-6,95 (м, 1H), 1,50 (с, 9H).
трет- Бутил (4- (3- хлорфенил) карбамои л) тиазол- 2- ил) карбам ат	8		40%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 354,21 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,72 (уш с, 1H), 9,94 (с, 1H), 7,96 (уш с, 2H), 7,62 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,35-7,39 (м, 1H), 7,16 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 1,50 (с, 9H).
трет- Бутил (4- карбамоил тиазол-2- ил) карбам ат	9		57%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 244,16 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,61 (уш с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 1,49 (с, 9H).
трет- Бутил (4- (циклопро пилкарбам оил) оксаз ол-2- ил) карбам	10		45%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 268,28 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,72 (уш с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 2,74-2,77 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 0,58-0,66 (м,

ат				4H) .
<i>трет-</i> Бутил (4- (циклопро пилкарбам оил)-5- метилтиаз ол-2- ил) карбам ат	11		79%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 298,27 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,36 (уш с, 1H), 7,42 (с, 1H), 2,73-2,76 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,47 (с, 9H), 0,67-0,70 (м, 2H), 0,50-0,57 (м, 2H) .
<i>трет-</i> Бутил (5- (циклопро пилкарбам оил) тиазо л-2- ил) карбам ат	12		36%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 284,23 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,68 (уш с, 1H), 8,39 (уш с, 1H), 7,90 (с, 1H), 2,65-2,73 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 0,60- 0,66 (м, 2H), 0,47-0,53 (м, 2H) .

Промежуточное соединение 13

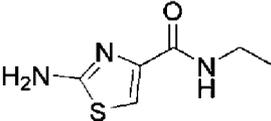
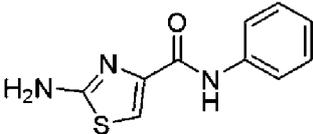
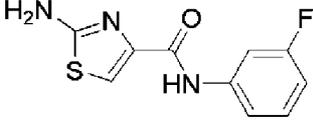
2-амино-N-метилтиазол-4-карбоксамид

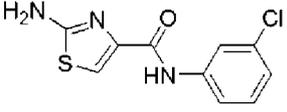
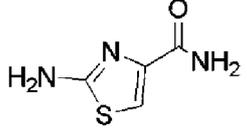
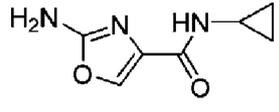
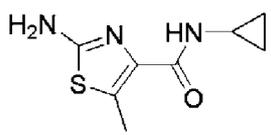


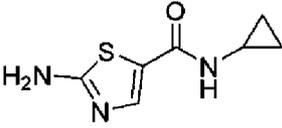
К раствору *трет*-бутил (4-(метилкарбамоил)тиазол-2-ил)карбамата (1,2 г, 4,6 ммоль) в DCM (35 мл) добавляли по каплям TFA (12 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток подщелачивали до pH 8 водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 2-

амино-*N*-метилтиазол-4-карбоксамид в виде желтого твердого остатка. Выход: 600 мг (82%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7,74 (уш с, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,03 (уш с, 2H), 2,71 (уш с, 3H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 158,04 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным 2-амино-*N*-метилтиазол-4-карбоксамиду.

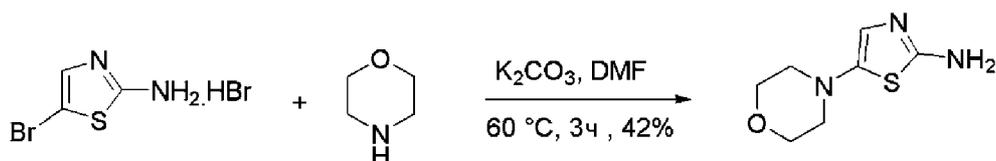
Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ^1H ЯМР и LCMS
2-амино- <i>N</i> -этилтиазол-4-карбоксамид	14		79%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 171,92 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7,72 (уш с, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,05 (уш с, 2H), 3,23 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,06 (т, $J=6,8$ Гц, 3H).
2-амино- <i>N</i> -фенилтиазол-4-карбоксамид	15		84%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 220,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,61 (уш с, 1H), 7,74 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,29-7,40 (м, 3H), 7,21 (уш с, 2H), 7,05-7,09 (м, 1H).
2-амино- <i>N</i> -(3-фторфенил)тиазол-4-карбоксамид	16		81%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 238,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,98 (уш с, 1H), 7,74 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,33-7,38 (м,

				3H), 6,89-6,93 (м, 1H).
2-амино- N-(3- хлорфени л) тиазол -4- карбокса мид	17		76%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 254,07 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,89 (уш с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,67 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,32-7,36 (м, 1H), 7,12-7,17 (м, 3H).
2- аминотиа зол-4- карбокса мид	18		74%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 144,18 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,35 (уш с, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,05 (уш с, 3H).
2-амино- N- циклопро пилоксаз ол-4- карбокса мид	19		64%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 167,98 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,80 (с, 1H), 7,69 (уш с, 1H), 6,76 (уш с, 2H), 2,74-2,77 (м, 1H), 0,55-0,66 (м, 4H).
2-амино- N- циклопро пил-5- метилтиа зол-4- карбокса мид	20		60%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 198,03 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,55 (уш с, 1H), 6,80 (уш с, 2H), 2,71-2,77 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 0,61- 0,68 (м, 2H), 0,49-

				0,56 (м, 2H).
2-амино- N- циклопро- пилтиазо- л-5- карбокса- мид	21		56%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 184,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,06 (уш с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,41 (уш с, 2H), 2,65- 2,71 (м, 1H), 0,60- 0,66 (м, 2H), 0,47- 0,54 (м, 2H).

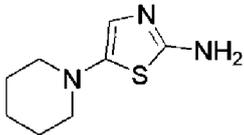
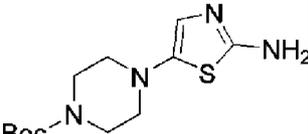
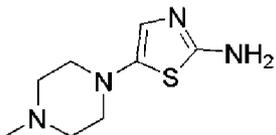
Промежуточное соединение 22

5-Морфолинотиазол-2-амин



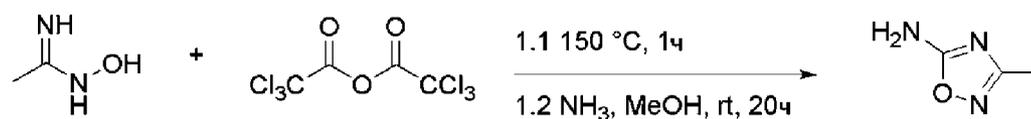
К смеси гидробромида 5-бромтиазол-2-амина (1 г, 3,85 ммоль) и K₂CO₃ (2,1 г, 15,2 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли морфолин (0,67 мл, 7,7 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 5-морфолинотиазол-2-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 300 мг (42%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 6,46 (уш с, 2H), 6,28 (с, 1H), 3,65 (т, $J=4,5$ Гц, 4H), 2,79 (т, $J=4,5$ Гц, 4H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 186,05 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным 5-морфолинотиазол-2-амину.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
5-(Пиперидин-1-ил)тиазол-2-амин	23		35%	
трет-Бутил 4-(2-аминотиазол-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат	24		59%	
5-(4-Метилпиперазин-1-ил)тиазол-2-амин	25		32%	

Промежуточное соединение 26

3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-амин

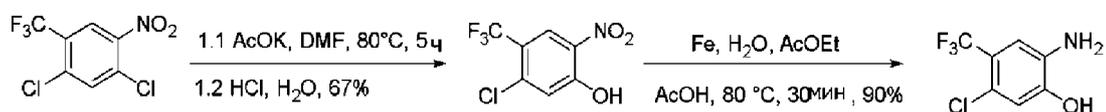


Смесь *N*-гидроксиацетимидамида (1,1 г, 14,8 ммоль) и ангидрида трихлоруксусной кислоты (6 мл) нагревали при 150°C в течение 1 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (20 мл) и экстрагировали Et₂O (3×25 мл). Органический слой промывали

соляным раствором (25 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и продували NH_3 (г) в течение 0,5 ч при -40°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растирали с Et_2O (25 мл), получая 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-амин в виде оранжевого твердого остатка. Выход: 540 мг (38%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,62 (с, 2H), 2,05 (с, 3H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 98,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 27

2-амино-5-хлор-4-(трифторметил)фенол



5-Хлор-2-нитро-4-(трифторметил)фенол

К раствору 1,5-дихлор-2-нитро-4-(трифторметил)бензола (4 г, 15,4 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли ацетат калия (1,7 г, 16,9 ммоль) порциями. Реакцию перемешивали при 60°C в течение 1 ч и при 80°C в течение 3 ч. К данной реакционной смеси добавляли ацетат калия (1,7 г, 16,9 ммоль), и ее перемешивали при 80°C в течение 1 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 1N HCl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органический слой промывали водой (100 мл), соляным раствором (100 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100-200 мэш), элюируя гексан-5% EtOAc в гексане, получая 5-хлор-2-нитро-4-(трифторметил)фенол в виде желтого твердого остатка. Выход: 2,5 г (67%); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,81 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,31 (с, 1H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 240,11 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

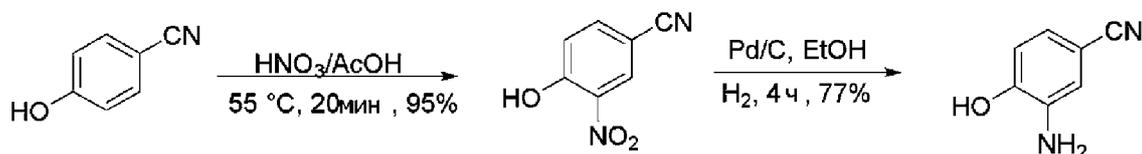
2-амино-5-хлор-4-(трифторметил)фенол

К суспензии Fe (2,9 г, 51,8 ммоль) в AcOH (10 мл) и H_2O (15 мл) при 80°C добавляли по каплям 5-хлор-2-нитро-4-

(трифторметил)фенол (2,5 г, 10,3 ммоль) в EtOAc (5,0 мл). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 30 мин. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, H₂O (50 мл) добавляли и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой промывали водой (100 мл), соляным раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-амино-5-хлор-4-(трифторметил)фенол в виде белого твердого остатка. Выход: 2,0 г (90%); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 210,12 [M-H]⁺.

Промежуточное соединение 28

3-амино-4-гидроксибензонитрил



4-Гидрокси -3-нитробензонитрил

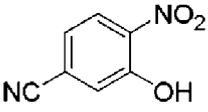
К смеси HNO₃ (2,7 мл, 63,0 ммоль) и AcOH (5 мл) добавляли 4-гидроксибензонитрил (5 г, 42 ммоль) в AcOH (5 мл) по каплям при 40 °С. Реакционную смесь нагревали при 55 °С в течение 20 мин. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду-лед (100 мл). Выпавший твердый остаток фильтровали, промывали водой (200 мл) и сушили в вакууме, получая 4-гидрокси -3-нитробензонитрил в виде желтого твердого остатка. Выход: 2,5 г (67%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 12,34 (уш с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,94 (д, *J*=10,5 Гц, 1H), 7,24 (д, *J*=8,7 Гц, 1H); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 163,03 [M+H]⁺.

3-амино-4-гидроксибензонитрил

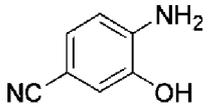
К раствору 4-гидрокси -3-нитробензонитрила (5 г, 30,4 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли 10% Pd/C (4 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ из баллона в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь пропускали через слой целита. Целит промывали EtOH (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 3-амино-4-гидроксибензонитрил в виде черного твердого остатка. Выход: 2,5 г (67%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,02

(уш с, 1H), 6,81-6,86 (м, 1H), 6,73 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,49 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,38 (уш с, 1H), 6,17 (д, $J=6,5$ Гц, 1H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 165,10 $[M+H]^+$.

Следующее промежуточное соединение получали способом, аналогичным 4-гидрокси-3-нитробензонитрилу.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
3-Гидрокси-4-нитробензонитрил	29		18%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 163,12 $[M-H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 11,84 (с, 1H), 8,01 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,41-7,45 (м, 1H).

Следующее промежуточное соединение получали способом, аналогичным 3-амино-4-гидроксибензонитрилу

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
4-амино-3-гидроксибензонитрил	30		60%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 134,97 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9,77 (уш с, 1H), 6,98 (дд, $J=8,2$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 6,86 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,56 (уш с, 2H).

Промежуточное соединение 31

2-амино-3,5-дихлорфенол



3,5-Дихлор-2-нитрофенол

К раствору 3,5-дихлорфенола (10 г, 6,17 ммоль) в H₂O (30 мл) добавляли нитрат калия (0,93 г, 9,21 ммоль) и 1,0 мл H₂SO₄ (разбавленной 5 мл H₂O). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Полученный в результате раствор охлаждали, нейтрализовали раствором бикарбоната натрия (5%вес/об) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органический слой промывали водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100–200 мэш), элюируя гексаном-15% EtOAc в гексане, получая смесь региоизомеров, 3,5-дихлор-2-нитрофенола и 3,5-дихлор-4-нитрофенола, в виде коричневой жидкости. Гексан медленно добавляли к коричневой жидкости, и выпавший твердый остаток фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая требуемый 3,5-дихлор-2-нитрофенол в виде оранжевого масла. Выход: 2,5 г (20%); ¹H ЯМР (400 МГц; MeOD): δ 12,02 (уш с, 1H), 7,30 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,07 (д, J=1,7 Гц, 1H); (MS (ESI+) для CHNOS m/z 206,06 [M-H]⁺.

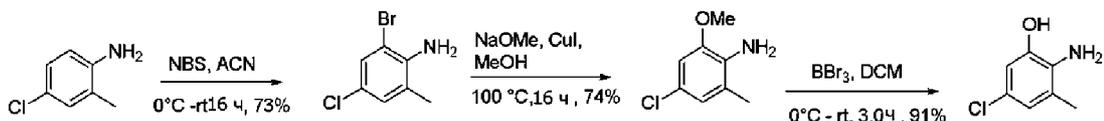
2-амино-3,5-дихлорфенол

Смесь 3,5-дихлор-2-нитрофенола (2,5 г, 12,1 ммоль) и SnCl₂ (3 г, 12,1 ммоль) в EtOH (30 мл) перемешивали при 90 °C в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водн. NaHCO₃ (50 мл). Органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-амино-3,5-дихлорфенол в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 1,5 г (70%); ¹H ЯМР (400 МГц; DMSO-d₆): δ 6,79 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,64

(д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,78 (уш с, 2H); (MS (ESI+) для CHNOS m/z 176,07 [M-H]⁺).

Промежуточное соединение 32

2-амино-5-хлор-3-метилфенол



2-Бром-4-хлор-6-метиланилин

К раствору 4-хлор-2-метиланилина (15 г, 106,38 ммоль) в ACN (150 мл) медленно добавляли NBS (20,8 г, 110 ммоль) при 0° С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли H₂O (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3х 200 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (200 мл). Органический слой промывали соляным раствором (200 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100-200 мэш), элюируя 5% EtOAc в гексане, получая 2-бром-4-хлор-6-метиланилин в виде светло-коричневого твердого остатка. Выход: 17,1 г (73%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,29 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,99 (уш с, 1H), 3,90 (уш с, 2H), 2,19 (с, 3H).

4-Хлор-2-метокси -6-метиланилин

К раствору 2-бром-4-хлор-6-метиланилина (5,0 г, 22,8 ммоль) и CuI (4,78 г, 25 ммоль) в MeOH (50 мл) медленно добавляли раствор метоксида натрия (25% в MeOH, 25 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 100° С в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водным насыщенным раствором NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2х100 мл). Органический слой промывали соляным раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100-200 мэш), элюируя 5% EtOAc в гексане, получая 4-хлор-2-метокси -6-метиланилин в виде темно-коричневой жидкости. Выход:

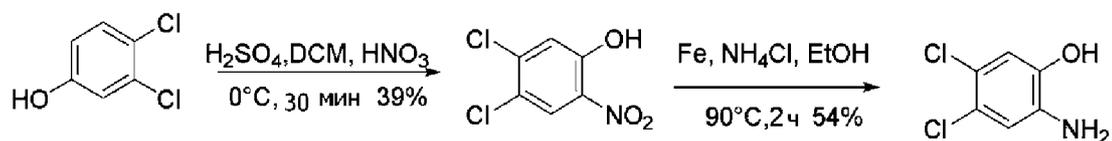
2,9 г (74%); (MS (ESI+) для CHNOS m/z 172,07 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 6,72 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 4,53 (уш с, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,06 (с, 3H).

2-амино-5-хлор-3-метилфенол

К раствору 4-хлор-2-метокси-6-метиланилина (2,7 г, 15,7 ммоль) в DCM (50 мл) медленно добавляли VBr₃ (19,7 г, 78 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь нейтрализовали водным NaHCO₃ раствором (50 мл) при 0 °C и экстрагировали DCM (3×100 мл). Органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-амино-5-хлор-3-метилфенол в виде коричневого твердого остатка. Выход: 2,27 г (91%); MS (ESI+) для CHNOS m/z 156,15 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,46 (уш с, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 4,32 (уш с, 2H), 2,03 (с, 3H).

Промежуточное соединение 33

2-амино-4,5-дихлорфенол



4,5-Дихлор-2-нитрофенол

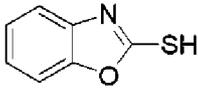
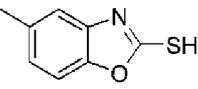
К раствору 3,4-дихлорфенола (3 г, 18,41 ммоль) и концентрированной H₂SO₄ (1,56 мл, 27,6 ммоль) в DCM (50 мл) при 0 °C добавляли дымящую HNO₃ (1,2 мл, 18,41 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, гасили ледяной водой (25 мл) и экстрагировали DCM (3×25 мл). Органические фракции сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100–200 мэш), элюируя 2% EtOAc в гексане, получая 4,5-дихлор-2-нитрофенол в виде желтого твердого остатка. Выход: 1,5 г (39%); (MS (ESI-) для CHNOS m/z 205,9 [M-H]⁻, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ

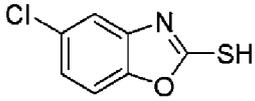
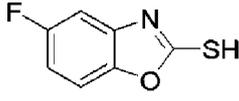
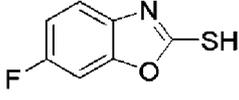
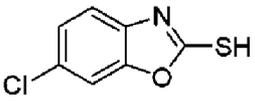
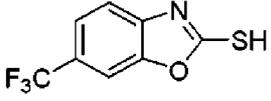
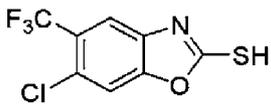
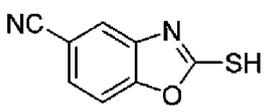
10,46 (уш с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,33 (с, 1H).

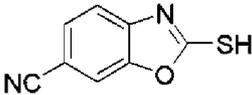
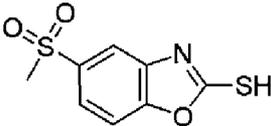
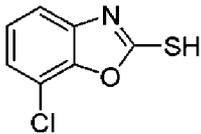
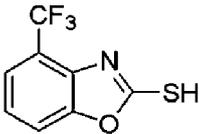
2-амино-4,5-дихлорфенол

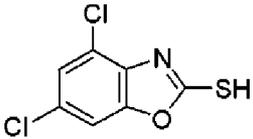
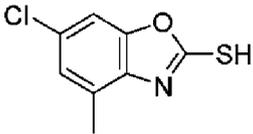
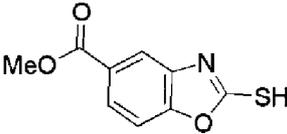
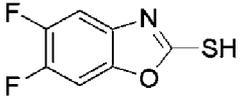
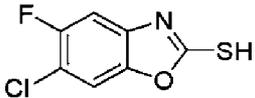
К раствору 4,5-дихлор-2-нитрофенола (1,5 г, 7,21 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли NH₄Cl (1,93 г, 36,1 ммоль), порошок Fe (2,0 г, 36,1 ммоль) и H₂O (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, разбавляли H₂O (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические фракции сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100-200 мэш), элюируя 25% EtOAc в гексане, получая 2-амино-4,5-дихлорфенол в виде желтого твердого остатка. Выход: 700 мг (54%); (MS (ESI-) для CHNOS *m/z* 176,13 [M-H]⁻, 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,73 (уш с, 1H), 6,71-6,74 (м, 2H), 4,95 (уш с, 2H).

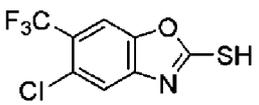
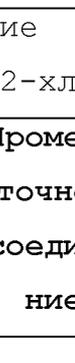
Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным 5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-тиолу.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
Бензо[d]оксазол-2-тиол	34		70%	MS (ESI-) для CHNOS <i>m/z</i> 149,87 [M-H] ⁺ ; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,0 (уш с, 1H), 7,37 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,20-7,32 (м, 3H).
5-Метилбензо[d]оксазол-2-тиол	35		80%	MS (ESI+) для CHNOS <i>m/z</i> 166,10 [M+H] ⁺ ; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13,79 (уш с, 1H), 7,38 (д, <i>J</i> =8,4

				Гц, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 2,36 (с, 3H).
5- Хлорбензо [d]оксазо л-2-тиол	36		76%	
5- Фторбензо [d]оксазо л-2-тиол	37		84%	
6- Фторбензо [d]оксазо л-2-тиол	38		80%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 167,8 [M-H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 14,57 (уш с, 1H), 7,57 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,20-7,26 (м, 1H), 7,12-7,19 (м, 1H).
6- Хлорбензо [d]оксазо л-2-тиол	39		89%	
6- (Трифторм етил) бенз о [d]оксаз ол-2-тиол	40		80%	
6-Хлор-5- (трифторм етил) бенз о [d]оксаз ол-2-тиол	41		91%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 254,03 [M-H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 10,67 (уш с, 1H), 7,56 (с, 2H).
2- Меркаптоб ензо [d]ок	42		65%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 175,03 [M-H].

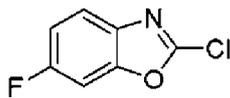
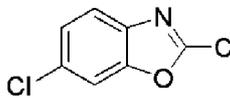
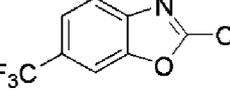
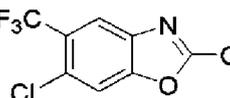
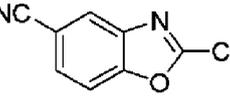
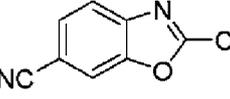
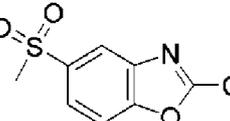
сазол-5-карбонитрил				
2-Меркаптобензо[d]оксазол-6-карбонитрил	43		87%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 174,96 [M-H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 14,33 (уш с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,75 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=8,4$ Гц, 1H).
5-(Метилсульфонил)бензо[d]оксазол-2-тиол	44		95%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 227,99 [M-H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 14,33 (уш с, 1H), 7,81-7,85 (м, 1H), 7,73-7,77 (м, 1H), 7,67 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 3,16 (с, 3H).
7-Хлорбензо[d]оксазол-2-тиол	45		80%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 183,97 [M-H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 14,16 (уш с, 1H), 7,26-7,36 (м, 2H), 7,20 ((д, $J=7,6$ Гц, 1H).
4-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-тиол	46		94%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 218,02 [M-H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 14,46 (уш с, 1H), 7,81 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,57-7,62 (м, 1H), 7,39-7,46 (м, 1H).

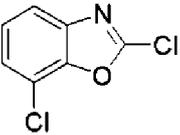
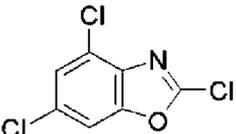
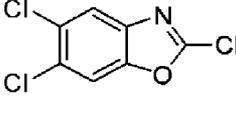
4,6- Дихлорбен- зо[d]окса- зол-2- тиол	47		19%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 218,02 [M-H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,20 (с, 1H), 7,07 (с, 1H).
6-Хлор-4- метилбензо[d]окса- зол-2-тиол	48		85%	(MS (ESI+) для CHNOS m/z 198,10 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,23 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 2,31 (с, 3H).
Метил 2- меркаптобензо[d]ок- сазол-5- карбоксил- ат	49		74%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 207,96 [M-H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 14,13 (уш с, 1H), 7,88 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H).
5,6- дифторбен- зо[d]окса- зол-2- тиол	50		77%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 186,17 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 14,13 (уш с, 1H), 7,83-7,87 (м, 1H), 7,39-7,44 (м, 1H).
6-Хлор-5- фторбензо[d]окса- зол-2-тиол	51		80%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 202,11 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 14,17 (уш с, 1H), 7,89-7,91 (м, 1H), 7,36-7,39 (м, 1H).

5-Хлор-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-тиол	52		78%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 252,17 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 14,15 (уш с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,28 (с, 1H).
5,6-Дихлорбензо[d]оксазол-2-тиол	53		68%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 217,94 [M-H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 14,17 (уш с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,49 (с, 1H).

Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным 2-хлор-5-(трифторметил)бензо[d]оксазолу.

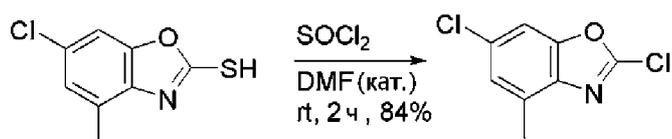
Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
2-Хлорбензо[d]оксазол	54		60%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки.
2-Хлор-5-метилбензо[d]оксазол	55		55%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки.
2,5-Дихлорбензо[d]оксазол	56		50%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки.
2-Хлор-5-фторбензо[d]оксазол	57		62%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки.

2-Хлор-6-фторбензо[d]оксазол	58		60%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки.
2,6-Дихлорбензо[d]оксазол	59		60%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки.
2-Хлор-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол	60		26%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки.
2,6-Дихлор-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол	61		60%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки.
2-Хлорбензо[d]оксазол-5-карбонитрил	62		50%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки.
2-Хлорбензо[d]оксазол-6-карбонитрил	63		62%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки.
2-Хлор-5-(метилсульфонил)бензо[d]оксазол	64		55%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки.

азол				
2,7- Дихлорбензо[d]оксазол	65		52%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки.
2-Хлор-4-(трифторметил)бензо[d]оксазол	66		45%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки.
2,4,6-Трихлорбензо[d]оксазол	67		57%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки.
2,5,6-трихлорбензо[d]оксазол	68		54%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки.

Промежуточное соединение 69

2,6-Дихлор-4-метилбензо[d]оксазол



2,6-Дихлор-4-метилбензо[d]оксазол

К раствору 6-хлор-4-метилбензо[d]оксазол-2-тиола (1,3 г, 6,5 ммоль) в DCM (50 мл) медленно добавляли DMF (0,5 мл) и SOCl_2 (12 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ледяной водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2,6-дихлор-4-метилбензо[d]оксазол в виде светло-коричневого твердого остатка.

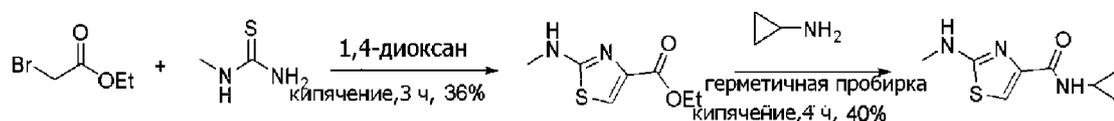
Выход: 1,1 г (85%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,80 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 2,48 (с, 3H).

Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным 2,6-дихлор-4-метилбензо[d]оксазолу.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ^1H ЯМР и LCMS
Метил 2-хлорбензо[d]оксазол-5-карбоксилат	70		60%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки.
2-Хлор-5,6-дифторбензо[d]оксазол	71		52%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки.
2,6-дихлор-5-фторбензо[d]оксазол	72		55%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки.
2,5-дихлор-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол	73		45%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки.

Промежуточное соединение 74

N-Циклопропил-2-(метиламино)тиазол-4-карбоксамид



Этил 2-(метиламино)тиазол-4-карбоксилат

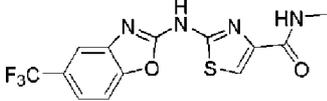
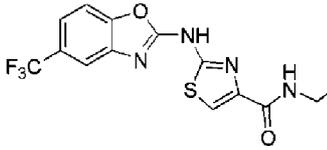
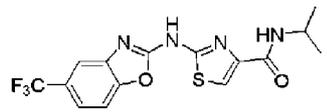
Смесь этил 2-бромацетата (6 г, 30,0 ммоль) и 1-метилтиомочевины (2,92 г, 0,030) в 1,4 диоксане перемешивали при 90 °С в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O (25 мл), получая этил 2-(метиламино)тиазол-4-карбоксилат в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 2,3 г (40%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,72 (уш с, 1H), 7,51 (с, 1H), 4,22 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 2,82 (д, J=4,5 Гц, 3H), 1,26 (т, J=6,9 Гц, 3H); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 187,15 [M+H]⁺.

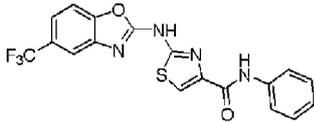
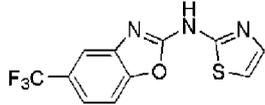
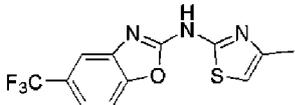
N-Циклопропил-2-(метиламино)тиазол-4-карбоксамид

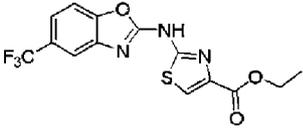
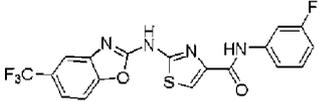
Смесь этил 2-(метиламино)тиазол-4-карбоксилата (3 г, 10 ммоль) и циклопропанамина (15 мл) в уксусной кислоте (2 мл) помещали в герметичную пробирку. Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили ледяной водой (100 мл). Выпавший твердый остаток фильтровали, промывали водой (100 мл), с последующей промывкой Et₂O (100 мл), сушили в вакууме, получая N-циклопропил-2-(метиламино)тиазол-4-карбоксамид в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 600 мг (28%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,74 (кв, J= 4,3 Гц, 1H), 7,56 (уш с, 1H), 7,19 (с, 1H), 2,84 (д, J=4,3 Гц, 3H), 2,74-2,77 (м, 1H), 0,64-0,68 (м, 2H), 0,48-0,58 (м, 2H); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 198,10 [M+H]⁺.

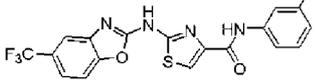
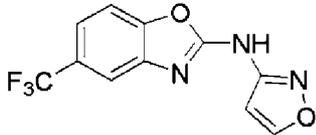
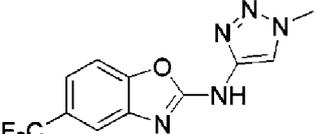
Следующие примеры получали способом, аналогичным N-циклопропил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамиду, следуя пути получения 1.

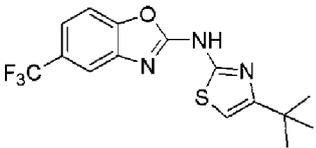
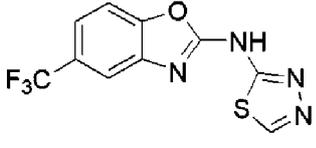
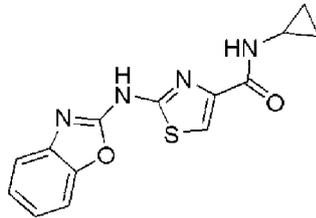
Название	При мер	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS

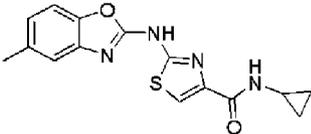
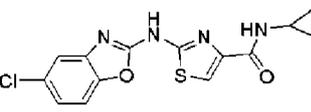
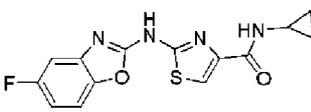
<p><i>N</i>-Метил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид</p>	2		28%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 343,23 [M+H]⁺; LC чистота 98,9% (Время удерживания-5,73 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 13,10 (уш с, 1H), 8,28 (уш с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,70-7,76 (м, 2H), 7,56 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,79 (д, $J=4,7$ Гц, 3H).</p>
<p><i>N</i>-Этил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид</p>	3		21%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 357,12 [M+H]⁺; LC чистота 98,7% (Время удерживания-5,97 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 13,16 (уш с, 1H), 8,25 (уш с, 1H), 7,70-7,86 (м, 3H), 7,56 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,28 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,12 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).</p>
<p><i>N</i>-Изопропил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид</p>	4		17%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 371,31 [M+H]⁺; LC чистота 97,4% (Время удерживания-6,17 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 13,18 (уш с, 1H), 8,0 (уш с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,98-4,08 (м, 1H), 1,17 (д,</p>

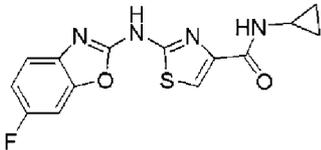
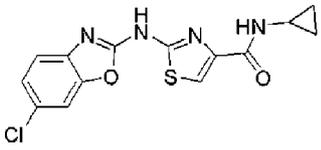
				$J=6,4$ Гц, 6H).
<i>N</i> -Фенил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид		9%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 405,92 [M+H] ⁺ ; LC чистота 96,8% (Время удерживания-6,66 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13,36 (уш с, 1H), 9,99 (уш с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,71-7,94 (м, 4H), 7,58 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,34-7,40 (м, 2H), 7,12-7,15 (м, 1H).	
<i>N</i> -(Тиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин		17%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 286,23 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,9% (Время удерживания-5,68 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13,0 (уш с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=4,4$ Гц, 1H).	
<i>N</i> -(4-Метилтиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин		22%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 300,28 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,1% (Время удерживания-5,92 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,91 (уш с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,4$	

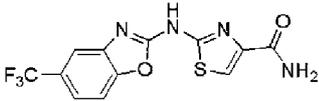
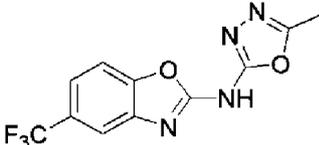
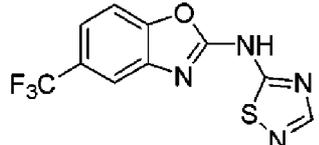
				Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 2,20 (с, 3H).
Этил 2- (5- (трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксилат			7%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 358,27 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,3% (Время удерживания-6,66 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13,57 (уш с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,78 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,29 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,31 (т, $J=6,8$ Гц, 3H).
N-(3- Фторфенил))-2-((5- (трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид			7%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 423,07 [M+H] ⁺ ; LC чистота 96,4% (Время удерживания-6,77 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13,22 (уш с, 1H), 10,30 (уш с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,76 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,55-7,58 (м, 2H), 7,38-7,44 (м, 1H), 6,94-6,98 (м, 1H).
N-(3-			12%	MS (ESI+) для CHNOS

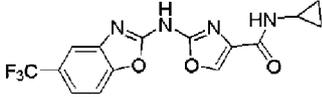
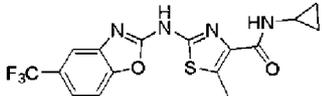
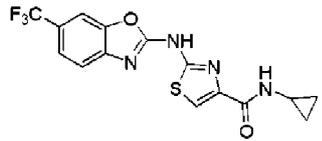
<p>Хлорфенил)-2-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид</p>			<p>m/z 439,07 [M+H]⁺; LC чистота 95,3% (Время удерживания-6,99 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 10,30 (уш с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,78 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,19 (д, $J=7,6$ Гц, 1H).</p>
<p><i>N</i>-(Изоксазол-3-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>			<p>16% MS (ESI+) для CHNOS m/z 270,06 [M+H]⁺; LC чистота 99,5% (Время удерживания-5,98 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12,02 (уш с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,83 (уш с, 1H), 7,76 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,08 (уш с, 1H).</p>
<p><i>N</i>-(1-Метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>			<p>21% MS (ESI+) для CHNOS m/z 284,07 [M+H]⁺; LC чистота 99,7% (Время удерживания-5,17 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11,68 (уш с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,68-7,75 (м, 2H), 7,49 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,09 (с, 3H).</p>

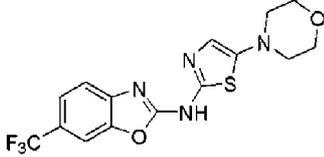
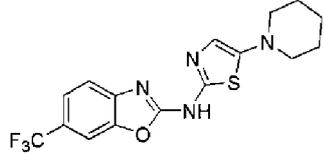
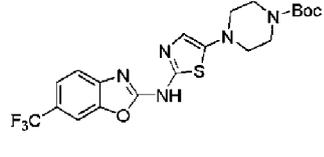
<p><i>N</i>-(4-(трет-бутил)тиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>			<p>15%</p>	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 342,13 [M+H]⁺; LC чистота 98,8% (Время удерживания-6,90 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12,97 (уш с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 1,28 (с, 9H).</p>
<p><i>N</i>-(1,3,4-Тиадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>			<p>14%</p>	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 287,06 [M+H]⁺; LC чистота 99,6% (Время удерживания-4,75 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 14,53 (уш с, 1H), 8,94 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,0$ Гц, 1H).</p>
<p>2-(Бензо[d]оксазол-2-иламино)-<i>N</i>-циклопропилтиазол-4-карбоксамид</p>	<p>15</p>		<p>24%</p>	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 301,28 [M+H]⁺; LC чистота 99,9% (Время удерживания-5,29 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12,80 (уш с, 1H), 8,24 (уш с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,40-7,52 (м, 2H), 7,20-7,30 (м, 2H), 2,78-2,82 (м, 1H), 0,71-0,74 (м, 2H), 0,55-0,61 (м, 2H).</p>

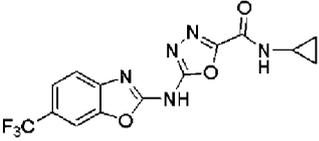
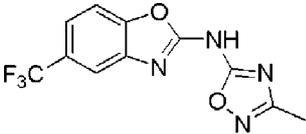
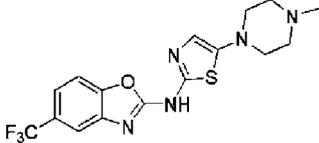
<p><i>N</i>- Циклопропил-2-((5-метилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид</p>	16		24%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 315,30 [M+H]⁺; LC чистота 97,0% (Время удерживания-5,12 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i>₆): δ 12,87 (уш с, 1H), 8,60 (уш с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,40 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,01 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,76- 2,85 (м, 1H), 0,71- 0,74 (м, 2H), 0,55- 0,61 (м, 2H).</p>
<p>2-((5-Хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-<i>N</i>-циклопропилтиазол-4-карбоксамид</p>	17		23%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 335,27 [M+H]⁺; LC чистота 99,8% (Время удерживания-5,81 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i>₆): δ 13,05 (уш с, 1H), 8,30 (уш с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,53- 7,55 (м, 2H), 7,22 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 2,77- 2,84 (м, 1H), 0,70- 0,75 (м, 2H), 0,55- 0,61 (м, 2H).</p>
<p><i>N</i>- Циклопропил-2-((5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-</p>	18		20%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 319,28 [M+H]⁺; LC чистота 95,7% (Время удерживания-4,74 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i>₆): δ 12,91 (уш с, 1H), 8,21 (уш с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,49-</p>

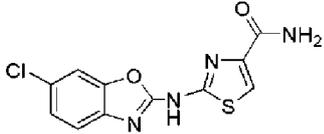
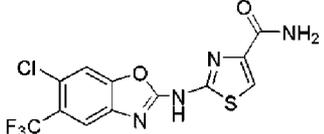
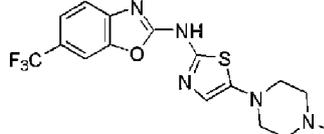
<p>карбоксам ид</p>				<p>7,54 (м, 1H), 7,32 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,95- 7,02 (м, 1H), 2,76- 2,84 (м, 1H), 0,68- 0,75 (м, 2H), 0,55- 0,61 (м, 2H).</p>
<p>N- Циклопро- пил-2-((6- фторбензо [d]оксазо л-2- ил) амино) тиазол-4- карбоксам ид</p>			<p>27%</p>	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 319,29 [M+H]⁺; LC чистота 98,9% (Время удерживания-4,78 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i>₆): δ 12,71 (уш с, 1H), 8,23 (уш с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,51- 7,61 (м, 1H), 7,43- 7,48 (м, 1H), 7,06- 7,14 (м, 1H), 2,76- 2,85 (м, 1H), 0,69- 0,75 (м, 2H), 0,55- 0,61 (м, 2H).</p>
<p>2-((6- Хлорбензо [d]оксазо л-2- ил) амино) -N- циклопро- пилтиазол- 4- карбоксам ид</p>			<p>24%</p>	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 335,25 [M+H]⁺; LC чистота 96,8% (Время удерживания-5,83 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i>₆): δ 12,99 (уш с, 1H), 8,29 (уш с, 1H), 7,73 (уш с, 2H), 7,48 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,76-2,84 (м, 1H), 0,68-0,74 (м, 2H), 0,55-0,61 (м, 2H).</p>

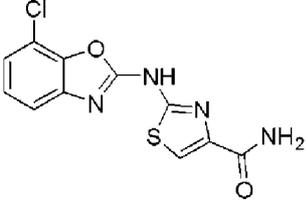
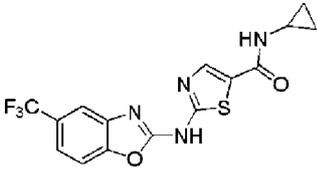
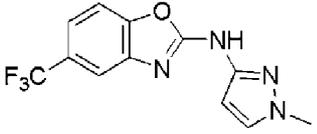
2-((5-(Трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид			5%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 329,35 [M+H]⁺; LC чистота 92,4% (Время удерживания-4,82 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i>₆): δ 13,11 (уш с, 1H), 7,58-7,84 (м, 6H).</p>
N-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин			6%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 285,38 [M+H]⁺; LC чистота 96,2% (Время удерживания-4,43 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i>₆): δ 7,67-7,73 (м, 2H), 7,55 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 2,43 (с, 3H).</p>
N-(1,2,4-Тиадиазол-5-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин			11%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 287,21 [M+H]⁺; LC чистота 96,8% (Время удерживания-4,66 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i>₆): δ 14,15 (уш с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,80 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=8,4$ Гц, 1H).</p>

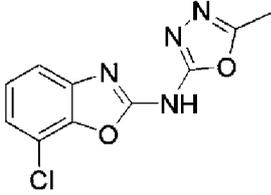
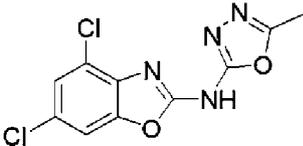
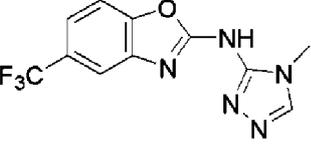
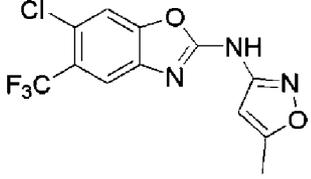
<p><i>N</i>- Циклопропил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)оксазол-4-карбоксамид</p>	24		8%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 353,12 [M+H]⁺; LC чистота 97,9% (Время удерживания-5,89 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i>₆): δ 12,55 (уш с, 1H), 8,33 (уш с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,75 (д, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 7,61- 7,66 (м, 2H), 2,76- 2,83 (м, 1H), 0,74- 0,81 (м, 2H), 0,49- 0,65 (м, 2H).</p>
<p><i>N</i>- Циклопропил-5-метил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид</p>	25		4%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 383,37 [M+H]⁺; LC чистота 96,6% (Время удерживания-5,75 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i>₆): δ 12,77 (уш с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,72 (д, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 7,53 (д, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 2,77-2,82 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 0,68- 0,77 (м, 2H), 0,55- 0,66 (м, 2H).</p>
<p><i>N</i>- Циклопропил-2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)</p>	26		38%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 369,31 [M+H]⁺; LC чистота 99,4% (Время удерживания-5,14 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i>₆): δ 13,16 (уш с, 1H), 8,46 (уш с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,75 (с,</p>

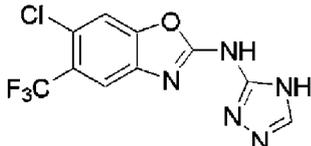
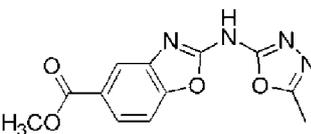
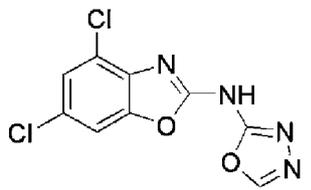
тиазол-4-карбоксамид				1H), 7,58-7,63 (м, 2H), 2,79-2,82 (м, 1H), 0,67-0,76 (м, 2H), 0,57-0,60 (м, 2H).
N-(5-Морфолинотиазол-2-ил)-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин	27		13%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 371,30 [M+H] ⁺ ; LC чистота 96,1% (Время удерживания-5,88 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,55 (уш с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,48-7,54 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 3,72 (т, $J=4,3$ Гц, 4H), 3,00 (т, $J=4,3$ Гц, 4H).
N-(5-(Пиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин	28		10%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 369,40 [M+H] ⁺ ; LC чистота 96,1% (Время удерживания-6,62 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 7,74 (уш с, 1H), 7,47 (уш с, 2H), 6,55 (уш с, 1H), 2,95-3,01 (м, 4H), 1,60-1,63 (м, 4H), 1,48-1,52 (м, 2H).
трет-Бутил 4-(2-((6-(трифторметил)бенз	29		15%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 470,34 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,7% (Время удерживания-5,78мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-

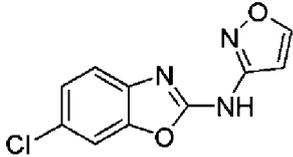
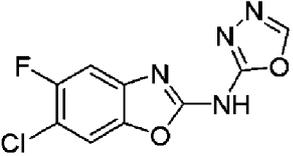
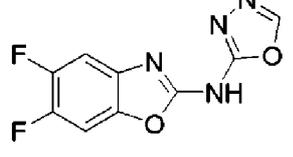
о[d]оксазол-2-ил) амино) тиазол-5-ил) пиперазин-1-карбоксилат				d_6): δ 12,54 (уш с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,50-7,55 (м, 2H), 6,68 (с, 1H), 3,46 (уш с, 4H), 2,98 (уш с, 4H), 1,42 (с, 9H).
N-Циклопропил-5-((6-(трифторметил) бензо[d]оксазол-2-ил) амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид	30		41%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 354,28 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,6% (Время удерживания-4,43 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,80 (уш с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,35 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,78-2,84 (м, 1H), 0,62-0,70 (м, 4H).
N-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-(трифторметил) бензо[d]оксазол-2-амин	31		4%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 285,25 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,9% (Время удерживания-4,20 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7,73-7,80 (м, 2H), 7,64 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 2,32 (с, 3H).
N-(5-(4-Метилпиперазин-1-ил)тиазол	32		2%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 383,96 [M+H] ⁺ ; LC чистота 96,2% (Время удерживания-4,88 мин);

-2-ил) -5- (трифторметил) бензо[d]оксазол-2-амин				^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,43 (уш с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,60 (уш с, 1H), 7,34 (уш с, 1H), 6,61 (с, 1H), 3,02 (уш с, 4H), 2,49 (уш с, 4H), 2,24 (с, 3H).
2-((6-Хлорбензо[d]оксазол-2-ил) амино)тиазол-4-карбоксамид	33		3%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 295,01 [M+H] $^+$; LC чистота 96,3% (Время удерживания-4,75 мин); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,91 (уш с, 1H), 8,10 (уш с, 1H), 7,63-7,77 (м, 3H).
2-((6-Хлор-5-(трифторметил) бензо[d]оксазол-2-ил) амино)тиазол-4-карбоксамид	34		12%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 263,04 [M+H] $^+$; LC чистота 99,4% (Время удерживания-5,87 мин); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,0 (с, 1H), 7,90 (уш с, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,69 (с, 1H).
N-(5-(4-Метилпиперазин-1-ил)тиазол-2-ил)-6-(трифторметил) бензо[d]оксазол-2-амин	35		15%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 384,08 [M+H] $^+$; LC чистота 98,8% (Время удерживания-4,86 мин); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,38 (уш с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,51 (с, 2H), 6,60 (с, 1H), 3,02 (уш с, 4H),

				2,46 (уш с, 4H), 2,22 (уш с, 3H).
2-((7-Хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид	36		2%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 294,98 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,4% (Время удерживания-5,31мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,94 (уш с, 1H), 8,01 (уш с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,25 (уш с, 2H).
N-Циклопропил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид	37		15%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 369,33[M+H] ⁺ ; LC чистота 97,1% (Время удерживания-4,99 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,22 (уш с, 1H), 8,49, (уш с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,70 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 2,76-2,79 (м, 1H), 0,69-0,73 (м, 2H), 0,53-0,60 (м, 2H).
N-(1-Метил-1H-пиразол-3-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин	38		14%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 283,20[M+H] ⁺ ; LC чистота 96,3% (Время удерживания-5,85 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11,20 (уш с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,63-7,70 (м, 2H),

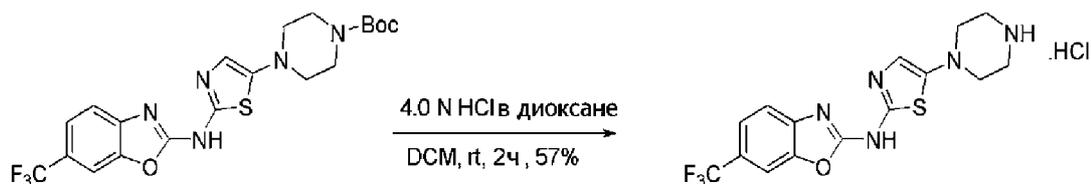
				7,45 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,56 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H).
7-Хлор- <i>N</i> -(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин	39		3%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 251,12 [M+H] ⁺ ; LC чистота 97,1% (Время удерживания-4,26 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 7,08 (уш с, 1H), 7,91-7,98 (м, 1H), 6,83 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,28 (с, 3H)
4,6-Дихлор- <i>N</i> -(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин	40		24%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 285,11 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,9% (Время удерживания-4,39 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 7,66 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 2,43 (с, 3H).
<i>N</i> -(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин	41		3%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 284,19 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,4% (Время удерживания-5,38мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 8,06 (с, 1H), 7,59-7,63 (м, 2H), 7,50 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,68 (с, 3H).
6-Хлор- <i>N</i> -(5-метилизоксазол-3-ил)-5-	42		49%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 318,31 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,3% (Время удерживания-6,55); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-

(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин				d_6): δ 12,01 (уш с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 2,42 (с, 3H).
6-Хлор-N-(4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин	43		28%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 304,30 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,4% (Время удерживания-5,02); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6+d -TFA): δ 8,72 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,74 (с, 1H).
Метил 2-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)бензо[d]оксазол-5-карбоксилат	44		12%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 277,21 [M+H] ⁺ ; LC чистота 97,7% (Время удерживания-3,81 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7,96 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=1,6, 8,4$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,43 (с, 3H).
4,6-Дихлор-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин	45		12%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 270,96 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,7% (Время удерживания-3,03мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6+D_2O): δ 8,51 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,25 (с, 1H).

<p>6-Хлор-<i>N</i>- (изоксазо л-3- ил) бензо [d] оксазол -2-амин</p>	46		14%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 235,99 [M+H]⁺; LC чистота 99,3% (Время удерживания-5,78мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d₆): δ 11,85 (уш с, 1H), 8,86 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=1,4$, Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=1,4, 8,4$ Гц, 1H), 7,06 (с, 1H).</p>
<p>6-Хлор-5- фтор-<i>N</i>- (1,3,4- оксадиазо л-2- ил) бензо [d] оксазол -2-амин</p>	47		2%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 254,99 [M+H]⁺; LC чистота 98,4% (Время удерживания-3,97мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d₆): δ 12,89 (уш с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,41 (с, 1H).</p>
<p>5,6- дифтор-<i>N</i>- (1,3,4- оксадиазо л-2- ил) бензо [d] оксазол -2-амин</p>	48		4%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 239,05 [M+H]⁺; LC чистота 99,6% (Время удерживания-4,59мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d₆): δ 8,84 (с, 1H), 7,83-7,89 (м, 1H), 7,42-7,50 (м, 1H).</p>

Путь получения 2

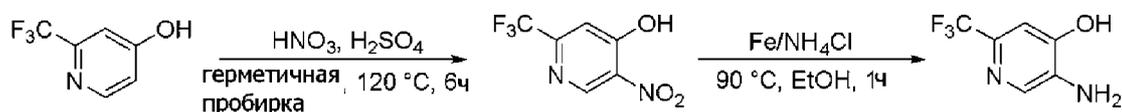
гидрохлорид *N*-(5-(Пиперазин-1-ил)тиазол-2-ил)-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амина (пример 49)



К раствору трет-бутил 4-(2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,40 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) добавляли 4 N HCl в 1,4-диоксане (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et_2O (10 мл), фильтровали и сушили в вакууме, получая гидрохлорид *N*-(5-(пиперазин-1-ил)тиазол-2-ил)-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 90 мг (57%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,18 (уш с, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,50-7,57 (м, 2H), 6,81 (с, 1H), 3,25 (уш с, 8H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 370,38 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 75

5-амино-2-(трифторметил)пиридин-4-ол



5-Нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-ол

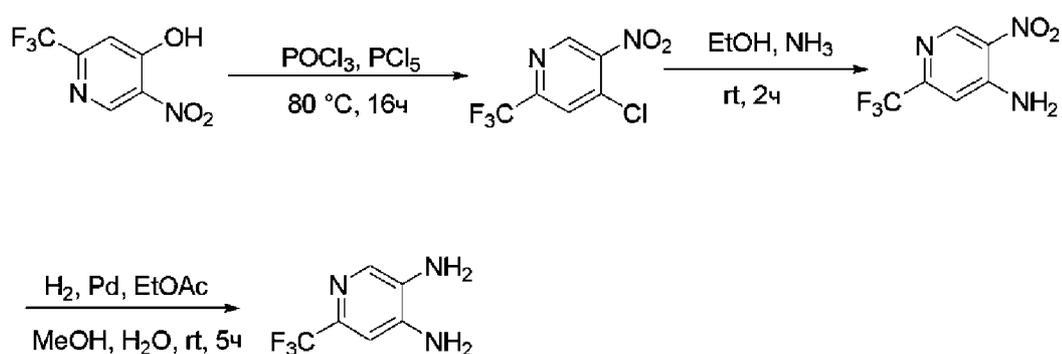
К охлажденному раствору 2-(трифторметил)пиридин-4-ола (1,95 г, 11,9 ммоль) в концентрированной H_2SO_4 (4,8 мл) в герметичной пробирке добавляли по каплям дымящую HNO_3 (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение 6 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органические фракции сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-ол в виде коричневого твердого остатка. Выход: 2,2 г (неочищенный); MS (ESI+) для CHNOS m/z 209,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-амино-2-(трифторметил)пиридин-4-ол

К раствору 5-нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-ола (2,2 г, 10,5 ммоль) добавляли хлорид аммония (2,9 г, 52,8 ммоль), порошок Fe (2,9 г, 52,8 ммоль) и воду (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 1 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические фракции сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-амино-2-(трифторметил)пиридин-4-ол в виде коричневой жидкости. Выход: 890 мг (неочищенный); MS (ESI+) для CHNOS m/z 179,01 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 76

6-(Трифторметил)пиридин-3,4-диамин



4-Хлор-5-нитро-2-(трифторметил)пиридин

Перемешиваемый раствор 5-нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-ола (3,9 г, 0,014 моль), PCl₅ (4,5 г, 0,021 моль) и POCl₃ (2 мл, 0,02 моль) нагревали при 80 °С в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DCM и промывали водой (100 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл) и соляным раствором (100 мл). Органические фракции сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 4-хлор-5-нитро-2-(трифторметил)пиридин в виде желтого масла. Выход: 3 г (94%); ¹H ЯМР (400 МГц; DMSO-*d*₆): δ 9,42 (с, 1H), 8,56 (с, 1H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 227,34 [M+H]⁺.

5-Нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-амин

Перемешиваемый раствор 4-хлор-5-нитро-2-

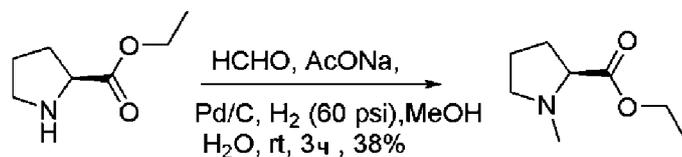
(трифторметил)пиридина (1 г, 4,42 ммоль) в этаноле (7 мл) в герметичной пробирке продували при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ газообразным NH_3 в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая 5-нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-амин в виде желтого твердого остатка. Выход: 1 г (неочищенный); ^1H ЯМР (400 МГц; $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,02 (с, 1H), 7,39 (с, 1H); MS (ESI+) для $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2$ m/z 208,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$

6-(Трифторметил)пиридин-3,4-диамин

К перемешиваемому раствору 5-нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-амина (1 г, 4,83 ммоль) в MeOH/EtOAc (1,5:1) добавляли Pd-C, затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере водорода. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита и промывали метанолом (50 мл). Метанольный слой упаривали в вакууме, получая 6-(трифторметил)пиридин-3,4-диамин в виде красной жидкости. Выход: 700 мг (81%); ^1H ЯМР (400 МГц; $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,69 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,73 (уш с, 2H), 5,08 (уш с, 2H); MS (ESI+) для $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2\text{O}$ m/z 178,03 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 77

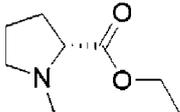
Этил метил-L-пролинат



К раствору этил L-пролината (5 г, 3,49 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли AcONa (2,8 г, 3,49 ммоль), формальдегид (37% в H_2O , 10 мл), Pd-C (1 г) при комнатной температуре в реакторе Парра. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (60 фунт/кв. дюйм) при комнатной температуре в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали EtOH (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подкисляли 1N HCl (100 мл) и экстрагировали Et_2O (200 мл). Водный слой подщелачивали до pH 12

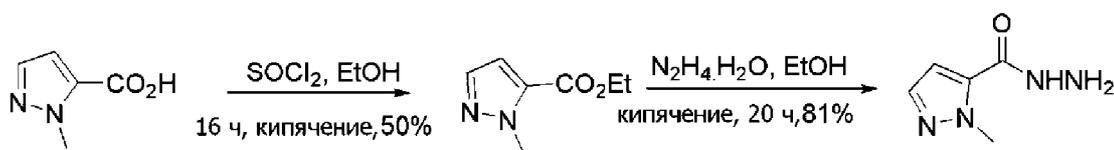
K_2CO_3 и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Органические фракции сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая этил метил-L-пролинат в виде бесцветного масла. Выход: 2,1 г (38%); 1H ЯМР (400 МГц; $DMSO-d_6$): δ 4,08 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,61 (уш с, 1H), 2,80-2,91 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,65-2,15 (м, 4H), 1,30 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); MS (ESI+) для $CHNOS$ m/z 144,20 $[M+H]^+$.

Следующее промежуточное соединение получали способом, аналогичным этил метил-L-пролинату.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
Этил метил-D-пролинат	78		37%	MS (ESI+) для $CHNOS$ m/z 126,21 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 6,80 (уш с, 2H), 1,90-2,05 (м, 1H), 0,90-1,08 (м, 2H), 0,75-0,90 (м, 2H).

Промежуточное соединение 79

1-Метил-1H-пиразол-5-карбогидразид



Этил 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат

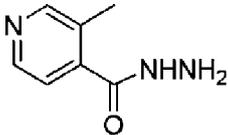
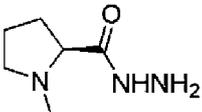
К перемешиваемому раствору 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (5 г, 37,0 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли $SOCl_2$ (4,35 мл, 58,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 18 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали водн. $NaHCO_3$ (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические фракции сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая этил 1-метил-

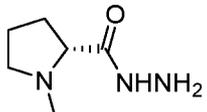
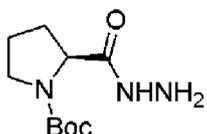
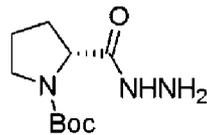
1H-пиразол-5-карбоксилат в виде бледно-желтого масла. Выход: 3,0 г (50%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,53 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,86 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,30 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,08 (с, 3H) 1,30 (т, J=7,1 Гц, 3H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 155,22 [M+H]⁺.

1-Метил-1H-пиразол-5-карбогидразид

К раствору этил 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (3 г, 19,4 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли гидразингидрат (10 мл, 194 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 14 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O (50 мл), сушили в вакууме, получая 1-метил-1H-пиразол-5-карбогидразид в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 3 г (50%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,74 (уш с, 1H), 7,43 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,78 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,50 (уш с, 2H), 4,04 (с, 3H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 141,16 [M+H]⁺.

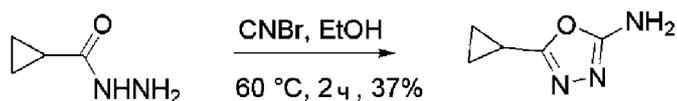
Следующее промежуточное соединение получали способом, аналогичным 1-метил-1H-пиразол-5-карбогидразиду.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
3-Метилизониотиногидразид	80		54%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 151,99 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 9,63 (уш с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,44 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,53 (уш с, 2H), 2,50 (с, 3H).
(S)-1-Метилпирролидин-2-карбогидразид	81		60%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 144,22 [M+H] ⁺ . Предварительные данные показали продукт. Продолжали

				далее без очистки.
(R)-1-Метилпирролидин-2-карбогидразид	82		55%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 144,22 [M+H] ⁺ . Предварительные данные показали продукт. Продолжали далее без очистки.
трет-Бутил (S)-2-(гидразинкарбонил)пирролидин-1-карбоксилат	83		55%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 230,31 [M+H] ⁺ . Предварительные данные показали продукт. Продолжали далее без очистки.
трет-Бутил (R)-2-(гидразинкарбонил)пирролидин-1-карбоксилат	84		50%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 230,31 [M+H] ⁺ . Предварительные данные показали продукт. Продолжали далее без очистки.

Промежуточное соединение 85

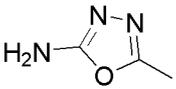
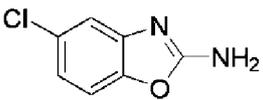
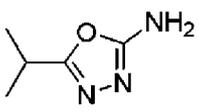
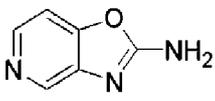
5-Циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-амин

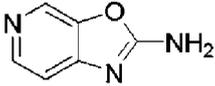
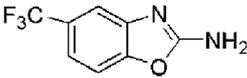
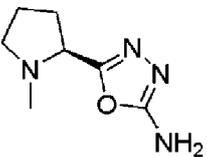
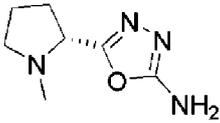


К раствору циклопропанкарбогидразида (2,0 г, 19,9 ммоль) в EtOH (75 мл) добавляли бромциан (4,2 г, 39,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную

смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органический слой промывали соляным раствором (100 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с DCM (50 мл), с последующим добавлением Et_2O (25 мл), сушили в вакууме, получая 5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 926 мг (37%); MS (ESI+) для CHNOS m/z 126,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,80 (уш с, 2H), 1,90-2,05 (м, 1H), 0,90-1,08 (м, 2H), 0,75-0,90 (м, 2H)

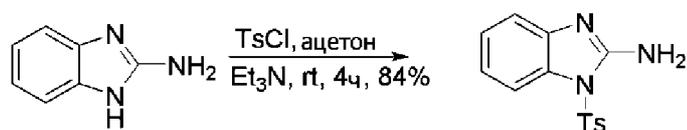
Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным 5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-амину.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ^1H ЯМР и LCMS
5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-амин	86		20%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 100,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,80 (с, 2H), 2,32 (с, 3H).
5-Хлорбензо[d]оксазол-2-амин	87		78%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 167,18 $[\text{M}-\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,55 (с, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,10-7,19 (м, 2H).
5-Изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-амин	88		20%	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,83 (с, 2H), 2,91-3,01 (м, 1H), 1,21 (д, $J=6,9$ Гц, 6H).
Оксазоло[4,5-c]пиридин-	89		46%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 135,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$):

2-амин				δ 8,46 (с, 1H), 8,19 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,74 (уш с, 2H), 7,43 (д, $J=5,2$ Гц, 1H).
Оксазоло[5,4-с]пиридин-2-амин	90		25%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 163,22 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,52 (с, 1H), 8,22 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,99 (уш с, 2H), 7,22 (д, $J=5,0$ Гц, 1H).
5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин	91		32%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 203,0 [M+H] ⁺ .
(S)-5-(1-метилпирролидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин	92		55%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 169,22 [M+H] ⁺ . Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки.
(R)-5-(1-метилпирролидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин	93		45%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 169,22 [M+H] ⁺ . Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки.

Промежуточное соединение 94

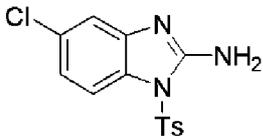
1-Тозил-1H-бензо[d]имидазол-2-амин



К раствору 1H-бензо[d]имидазол-2-амина (5 г, 37,5 ммоль) в ацетоне (50 мл) медленно добавляли триэтиламин (15,8 ммоль,

112,7 ммоль) и TsCl (8,5 г, 45,1 ммоль) в ацетоне (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток добавляли к H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой промывали соляным раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с DCM (100 мл), сушили в вакууме, получая 1-тозил-1H-бензо[d]имидазол-2-амин в виде коричневого твердого остатка. Выход: 9 г (84%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,14 (уш с, 1H), 7,93 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,30 (уш с, 2H), 7,09–7,15 (м, 2H), 6,99–7,06 (м, 1H), 2,35 (с, 3H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 288,09 [M+H]⁺.

Следующее промежуточное соединение получали способом, аналогичным 1-тозил-1H-бензо[d]имидазол-2-амину.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
5-Хлор-1-тозил-1H-бензо[d]имидазол-2-амин	95		61%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 322,29 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 7,89–7,97 (м, 2H), 7,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,42–7,49 (м, 2H), 7,34 (уш с, 1H), 7,21 (уш с, 1H), 7,12–7,27 (м, 1H), 7,01–7,05 (м, 1H), 2,36 (с, 3H).

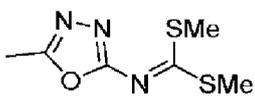
Промежуточное соединение 96

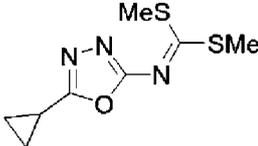
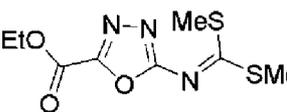
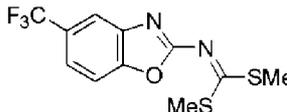
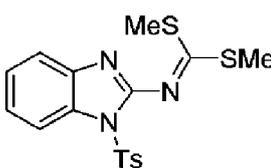
Диметил бензо[d]оксазол-2-илкарбонимидодитиоат

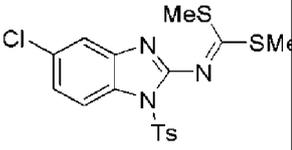


К суспензии бензо[d]оксазол-2-амина (5,0 г, 37,3 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли 20,0 М NaOH (1,86 мл, 37,3 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и добавляли по каплям CS₂ (6,32 мл, 93,2 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 10 мин при 0 °С. Дополнительную порцию 20,0 М NaOH (1,86 мл, 37,3 ммоль) добавляли при 0 °С, и реакционную смесь снова перемешивали в течение 10 мин при 0 °С. Наконец, CH₃I (5,84 мл, 93,2 ммоль) добавляли по каплям при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь выливали в воду-лед (100 мл) и выпавший твердый остаток фильтровали, промывали водой (50 мл), с последующей промывкой гексаном (30 мл), и сушили при пониженном давлении, получая диметил бензо[d]оксазол-2-илкарбонимидодитиоат в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 6,92 г (78%). MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 239,03 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,64 (уш с, 2H), 7,32 (уш с, 2H), 2,67 (уш с, 6H).

Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным диметил бензо[d]оксазол-2-илкарбонимидодитиоату.

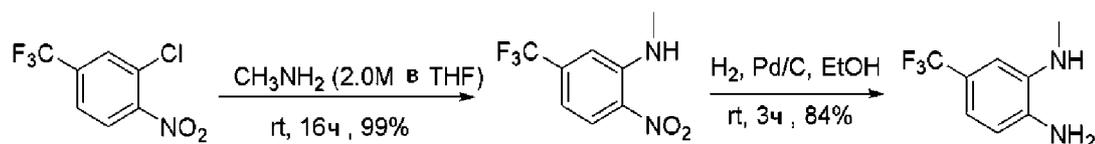
Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
Диметил (5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил) карбонимидодитиоат	97		43%	MS (ESI+) для CHNOS <i>m/z</i> 204,21 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2,62 (уш с, 6H), 2,44 (с, 3H).
Диметил (5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил) карбонимидодитиоат	98		50%	MS (ESI+) для CHNOS <i>m/z</i> 273,13 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,75 (с, 1H),

идодитиоат				7,65 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,34-7,38 (м, 1H), 2,67 (с, 6H).
Диметил (5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил) карбонимидодитиоат	99		60%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 230,19 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2,56-2,80 (уш с, 6H), 2,12-2,20 (м, 1H), 1,09-1,18 (м, 2H), 0,90-1,07 (м, 2H).
Этил 5-((бис (метилтио) метилени) амино) -1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат	100		25%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 262,21 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 4,40 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,68 (с, 6H), 1,31 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).
Диметил (5-(трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) карбонимидодитиоат	101		13%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 306,91 [M+H] ⁺ .
Диметил (1-тозил-1H-бензо [d] имидазол-2-ил) карбонимидодитиоат	102		35%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 280,97 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,96 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,89-7,93 (м, 1H), 7,55-7,69 (м, 1H), 7,46 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,29-7,34 (м, 2H), 2,67

				(с, 6H), 2,35 (с, 3H).
Диметил (5-хлор-1-тозил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил) карбонимидодитиоат	103		10%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 426,12 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 8,01 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,66 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,36-7,47 (м, 3H), 2,62 (с, 6H), 2,36 (с, 3H).

Промежуточное соединение 104

N¹-Метил-5-(трифторметил) бензол-1,2-диамин



N-Метил-2-нитро-5-(трифторметил) анилин

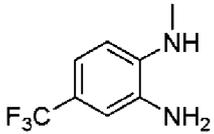
Смесь 2-хлор-1-нитро-4-(трифторметил) бензола (3 г, 13,3 ммоль) и метиламина (2 М в THF) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли H₂O (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Органические фракции промывали соляным раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая N-метил-2-нитро-5-(трифторметил)анилин в виде желтого твердого остатка. Выход: 2,9 г (99%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,29 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,08 (уш с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,88 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,06 (д, $J=5,1$ Гц, 1H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 221,2 [M+H]⁺.

N¹-Метил-5-(трифторметил) бензол-1,2-диамин

К перемешиваемому раствору N-метил-2-нитро-5-(трифторметил)анилина (1,5 г, 6,31 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (700 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

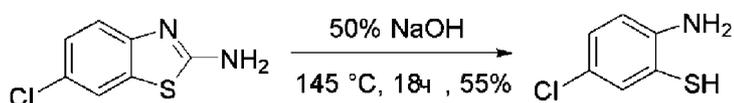
течение 5 ч в атмосфере H_2 (1 атм). ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали через слой целита и промывали EtOH (50 мл). Фильтрат упаривали в вакууме, получая N^1 -метил-5-(трифторметил)бензол-1,2-диамин в виде коричневой жидкости. Выход: 1,1 г (84%); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,73 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,14 (уш с, 2H), 4,97 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 2,74 (д, $J=4,5$ Гц, 3H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 191,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующее промежуточное соединение получали способом, аналогичным 1 N^1 -метил-5-(трифторметил)бензол-1,2-диамина.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ^1H ЯМР и LCMS
N^1 -Метил-4-(трифторметил)бензол-1,2-диамин	105		97%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 190,64 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 6,82 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,22 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,86 (уш с, 2H), 2,75 (д, $J=5,5$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 106

2-амино-5-хлорбензолтиол

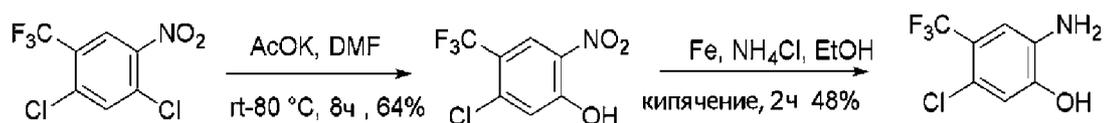


Смесь 6-хлорбензо[d]тиазол-2-амина (8 г, 43,4 ммоль) в 50% водн. растворе NaOH (120 мл) перемешивали при 145 °С в течение 18 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H_2O (50 мл) и фильтровали. Фильтрат охлаждали до 0 °С, и pH доводили до 6-7 ледяной уксусной кислотой. Смесь экстрагировали Et_2O (3×100 мл).

Органический слой промывали соляным раствором (100 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение в виде коричневой жидкости в виде димера (2,2'-дисульфанидилбис(4-хлоранилина). MS (ESI-) для CHNOS m/z 315,11 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 107

2-амино-5-хлор-4-(трифторметил) фенол



5-Хлор-2-нитро-4-(трифторметил) фенол

К раствору 1,5-дихлор-2-нитро-4-(трифторметил)бензола (5 г, 19,2 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли ацетат калия (4,2 г, 42,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили 1N HCl и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органические фракции сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100-200 мэш), элюируя 5% EtOAc в гексане, получая 5-хлор-2-нитро-4-(трифторметил)фенол в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 3 г (64%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,36 (уш с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,37 (с, 1H); MS (ESI-) для CHNOS m/z 240,11 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

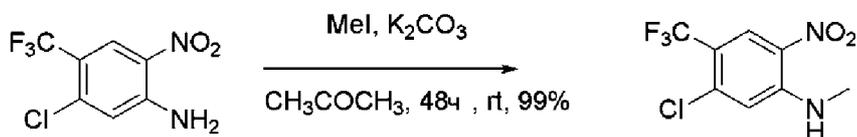
2-амино-5-хлор-4-(трифторметил) фенол

К смеси 5-хлор-2-нитро-4-(трифторметил)фенола (500 мг, 2,1 ммоль) в EtOH (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли порошок Fe (576 мг, 10,5 ммоль) и хлорид аммония (553 мг, 10,5 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3× 25 мл). Органические фракции сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-амино-5-хлор-4-(трифторметил)фенол в виде бесцветной жидкости.

Выход: 210 мг (48%); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,02 (с, 1H), 6,83 (с, 1H); MS (ESI-) для CHNOS m/z 210,13 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 108

5-Хлор-N-метил-2-нитро-4-(трифторметил)анилин

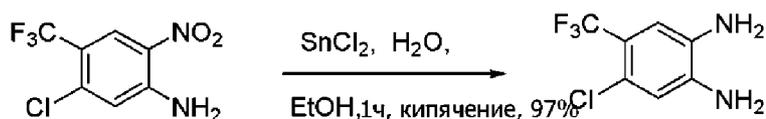


К раствору 5-хлор-2-нитро-4-(трифторметил)анилина (2 г, 8,31 ммоль) в ацетоне (50 мл) добавляли K_2CO_3 (3,45 г, 24,94 ммоль) и MeI (11,8 г, 83,14 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакцию разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-хлор-N-метил-2-нитро-4-(трифторметил)анилин в виде желтого твердого остатка. Выход: 2 г (95%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,63 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 3,01 (д, $J=4,9$ Гц, 3H); MS (ESI-) для CHNOS m/z 253,13 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

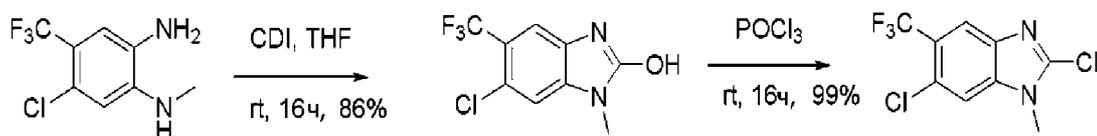
Следующее промежуточное соединение получали способом, аналогичным 2-амино-5-хлор-4-(трифторметил)фенолу.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ^1H ЯМР и LCMS
3-амино-5-хлорпиридин-4-ол	109		Применяли неочищенным	MS (ESI+) для CHNOS m/z 145,06 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
5-Хлор-N ¹ -метил-4-(трифторметил)бензол-1,2-диамин	110		52%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 225,01 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 111

4-Хлор-5-(трифторметил)бензол-1,2-диамин

К раствору 5-хлор-2-нитро-4-(трифторметил)анилина (2 г, 8,31 ммоль) в EtOH:H₂O (5:1, 10 мл) добавляли SnCl₂ (4,73 г, 24,9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80° С в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении, получая 4-хлор-5-(трифторметил)бензол-1,2-диамин в виде желтого полутвердого остатка. Выход: 1,7 г (97%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 6,95 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,68–5,08 (уш с, 4H), MS (ESI-) для CHNOS *m/z* 209,15 [M-H]⁺.

Промежуточное соединение 112**2,6-Дихлор-1-метил-5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол****6-Хлор-1-метил-5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ол**

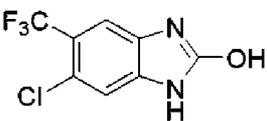
К раствору 5-хлор-N¹-метил-4-(трифторметил)бензол-1,2-диамина (1 г, 4,45 ммоль) в THF (50 мл) добавляли CDI (3,61 г, 22,3 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакцию разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 6-хлор-1-метил-5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ол в виде коричневого твердого остатка. Выход: 900 мг (86%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 11,31 (уш с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 3,31 (с, 3H); MS (ESI-) для CHNOS *m/z* 249,15 [M-H]⁺.

2,6-Дихлор-1-метил-5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол

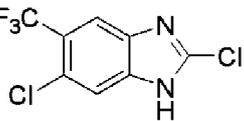
Раствор 6-хлор-1-метил-5-(трифторметил)-1H-

бензо[d]имидазол-2-ола (500 мг, 2,0 ммоль) в POCl_3 (20 мл) нагревали при 80 °С в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли ледяной водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2,6-дихлор-1-метил-5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол. Выход: 500 мг (93%); MS (ESI+) для CHNOS m/z 269,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

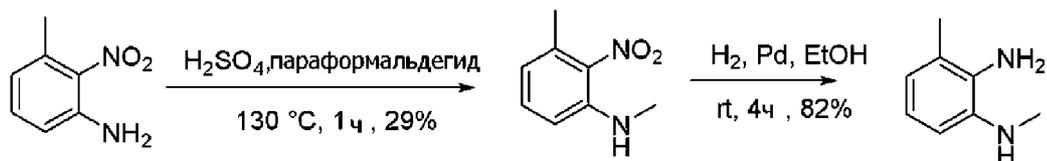
Следующее промежуточное соединение получали способом, аналогичным 6-хлор-1-метил-5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-олу.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ^1H ЯМР и LCMS
6-Хлор-5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ол	113		20%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 235,14 $[\text{M}-\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,22 (уш с, 1H), 11,10 (уш с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,18 (с, 1H).

Следующее промежуточное соединение получали способом, аналогичным 2,6-дихлор-5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазолу.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ^1H ЯМР и LCMS
2,6-Дихлор-5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол	114		66%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 253,13 $[\text{M}-\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,98 (уш с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,89 (с, 1H).

Промежуточное соединение 115

N¹,3-Диметилбензол-1,2-диамин**N,3-Диметил-2-нитроанилин**

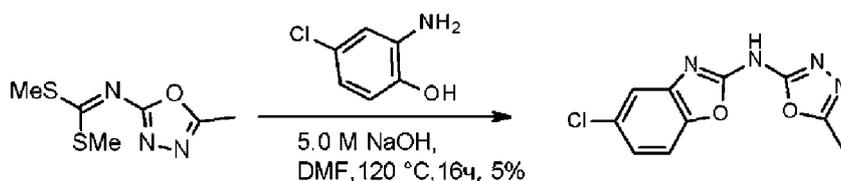
К раствору 3-метил-2-нитроанилина (500 мг, 3,28 ммоль) в H₂SO₄ (2 мл) медленно добавляли параформальдегид (400 мг, 13,3 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакцию выливали в H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100–200 мэш), элюируя 2% EtOAc в гексане, получая N,3-диметил-2-нитроанилин в виде желтого твердого остатка. Выход: 160 мг (29%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,21–7,29 (м, 1H), 6,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,93 (с, 1H), 2,48 (с, 2H).

N¹,3-Диметилбензол-1,2-диамин

К раствору N,3-диметил-2-нитроанилина (160 мг, 0,96 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 10% Pd-C (160 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ из баллона в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась, и фильтровали через слой целита и промывали MeOH (50 мл). Фильтрат упаривали в вакууме, получая N¹,3-диметилбензол-1,2-диамин в виде красной жидкости. Выход: 100 мг (82%); ¹H ЯМР (400 МГц; DMSO-d₆): δ 6,70–6,81 (м, 1H), 6,58–6,66 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,21 (с, 3H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 137,01 [M+H]⁺.

Путь получения 3

5-Хлор-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин (пример 50)

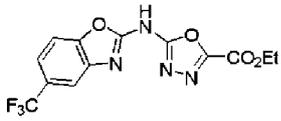
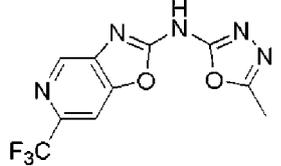
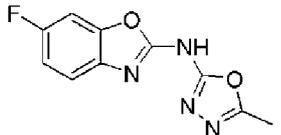


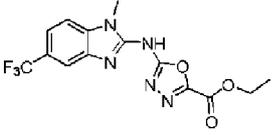
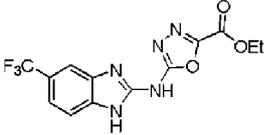
5-Хлор-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин

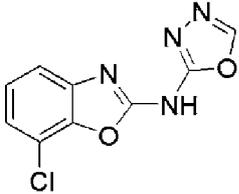
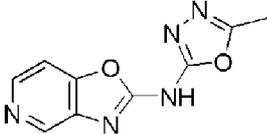
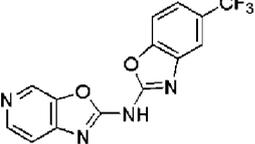
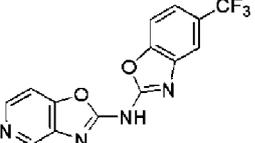
К раствору 2-амино-4-хлорфенола (500 мг, 3,49 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 5,0 N NaOH раствор (1,4 мл, 6,96 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и добавляли к ней диметил (5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)карбонимидодитиоат (708 мг, 3,49 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду-лед (50 мл), подкисляли до pH 4-5 1,0N HCl и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические фракции промывали ледяной водой (2×50 мл), соляным раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с DCM (5,0 мл), с последующим растиранием с Et₂O (10 мл), и сушили при пониженном давлении, получая 5-хлор-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 43 мг (5%); MS (ESI+) для C₁₂H₁₀N₃O₂S m/z 250,98 [M+H]⁺; LC чистота 99,4% (время удерживания-5,41 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,40 (уш с, 1H), 7,53 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,22-7,27 (м, 1H), 2,42 (с, 3H).

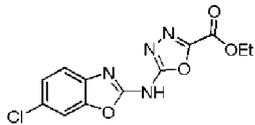
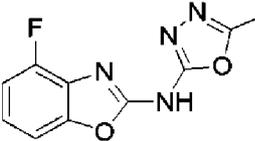
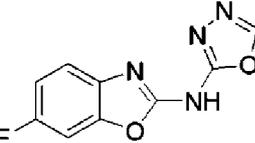
Следующие примеры получали способом, аналогичным 5-хлор-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амину, применяя путь получения 3.

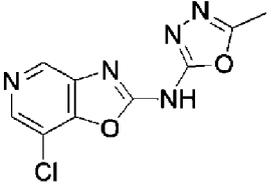
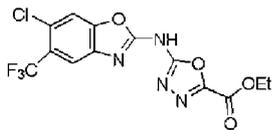
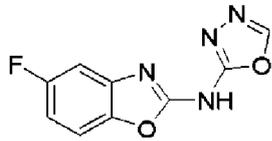
Название	При мер	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
N-(5-Циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-	51		13%	MS (ESI+) для C ₁₂ H ₁₀ N ₃ O ₂ F ₃ m/z 312,26 [M+H] ⁺ ; LC чистота 96,9% (Время удерживания-5,77мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆):

6- (трифторметил)оксазол[4,5-с]пиридин-2-амин				δ 8,44 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 2,01 (уш с, 1H), 0,98 (уш с, 2H), 0,87 (уш с, 2H).
Этил 5- (5- (трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат	52		24%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 343,30 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,42% (Время удерживания-1,79 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,50 (с, 1H), 7,40 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,34 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,32 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).
N-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-(трифторметил)оксазол[4,5-с]пиридин-2-амин	53		6%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 286,09 [M+H] ⁺ ; LC чистота 96,6% (Время удерживания-5,11мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,81 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 2,39 (с, 3H).
6-Фтор-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[54		13%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 235,05 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,2% (Время удерживания-4,02мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,53 (д, $J=7,4$ Гц,

d]оксазол -2-амин				1H), 7,40 (уш с, 1H), 7,12 (уш с, 1H), 2,41 (с, 3H).
Этил 5- (1- метил-5- (трифторм етил)-1H- бензо[d]и мидазол- 2- ил) амино) -1,3,4- оксадиазо л-2- карбоксил ат	55		31%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 356,15 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,0% (Время удерживания-5,91 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,29 (уш с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,58-7,69 (м, 2H), 4,38 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H).
Этил 5- (5- (трифторм етил)-1H- бензо[d]и мидазол- 2- ил) амино) -1,3,4- оксадиазо л-2- карбоксил ат	56		57%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 342,11 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,2% (Время удерживания-5,36 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,50 (уш с, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,46-7,57 (м, 2H), 4,38 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H).

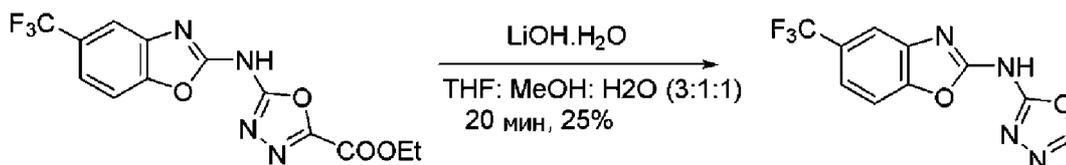
7-Хлор- <i>N</i> -(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин	57		35%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 237,11 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99% (Время удерживания-3,88 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,86 (с, 1H), 7,36-7,41 (м, 1H), 7,25-7,35 (м, 2H).
<i>N</i> -(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)оксазол[4,5-с]пиридин-2-амин	58		17%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 218,14 [M+H] ⁺ ; LC чистота 97,4% (Время удерживания-5,51 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,87 (с, 1H), 8,57 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,91 d, $J=5,9$ Гц, 1H), 2,43 (с, 3H).
<i>N</i> -(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)оксазол[5,4-с]пиридин-2-амин	59		27%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 321,24 [M+H] ⁺ ; LC чистота 96,2% (Время удерживания-4,80 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,51 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,42-7,74 (м, 2H), 7,20-7,42 (м, 2H).
<i>N</i> -(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)оксазол[4,5-с]пиридин-2-амин	60		47%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 321,12 [M+H] ⁺ ; LC чистота 94,4% ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,51 (с, 1H), 8,13 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,95(с, 1H), 7,58 (уш с, 1H), 7,42 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,23-7,38 (м, 2H).

<p>Этил 5- (6- хлорбензо [d]оксазо л-2- ил) амино) -1,3,4- оксадиазо л-2- карбоксил ат</p>	61		28%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 309,17 [M+H]⁺; LC чистота 93% (Время удерживания-1,61 мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d₆): δ 7,34 (с, 1H), 7,22 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,34 (кв, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,31 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).</p>
<p>4-Фтор-N- (5-метил- 1,3,4- оксадиазо л-2- ил) бензо [d] оксазол -2-амин</p>	62		8%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 235,20 [M+H]⁺; LC чистота 98,2% (Время удерживания-3,53 мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d₆): δ 8,52 (с, 1H), 6,98 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 6,77-6,85 (м, 2H), 2,28 (с, 3H).</p>
<p>6-Фтор-N- (1,3,4- оксадиазо л-2- ил) бензо [d] оксазол -2-амин</p>	63		9%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 221,02 [M+H]⁺; LC чистота 99,8% (Время удерживания-3,38); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,39 (уш с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,58 (дд, J =2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,36- 7,47 (м, 1H), 7,11-7,21 (м, 1H).</p>

7-Хлор- <i>N</i> -(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)оксазол[4,5-с]пиридин-2-амин	64		17%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 252,22 [M+H] ⁺ ; LC чистота 95,2% (Время удерживания-4,25); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,64 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 2,43 (с, 3H).
Этил 5-((6-хлор-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат	65		34%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 377,14 [M+H] ⁺ ; LC чистота 96%) ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,68 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 4,34 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,32 (кв, $J=7,1$ Гц, 3H).
5-Фтор- <i>N</i> -(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин	66		2%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 221,02 [M+H] ⁺ ; LC чистота 97,2% (Время удерживания-4,47); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,68 (уш с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,47-7.,62 (м, 1H), 7,21-7,29 (м, 1H). 7,01-7,11 (м, 1H).

Путь получения 4

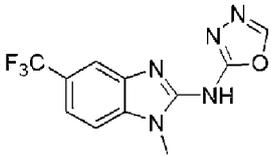
N-(1,3,4-Оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин (пример 67)



К перемешиваемому раствору этил 5-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата (100 мг, 2,9 ммоль) в THF:MeOH:H₂O (3:1:1, 5,0 мл) добавляли LiOH·H₂O (25 мг, 0,58 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подкисляли до pH=2 1N HCl. Выпавший осадок фильтровали, растирали с Et₂O (5 мл) и сушили в вакууме, получая N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 20 мг (25%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,87 (с, 1H), 7,66-7,82 (м, 2H), 7,61 (д, J=7,8 Гц, 1H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 271,04 [M+H]⁺.

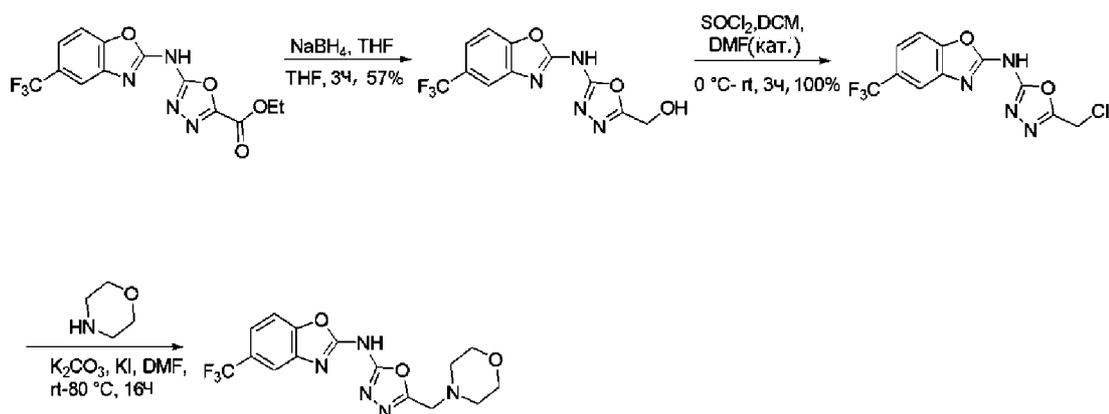
Следующие примеры получали способом, аналогичным N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амину, следуя пути получения 4.

Название	При мер	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
N-(5-(Трифтор метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин	68		31%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 270,07 [M+H] ⁺ ; LC чистота 97% (Время удерживания-5,06 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,18 (уш с, 2H), 8,65 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,47 (с, 2H).

<p><i>N</i>-(1-метил-5-(трифторметил)-метил)-1<i>H</i>-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин</p>	69		50%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 284,11 [M+H]⁺; LC чистота 97,7% (Время удерживания-5,62 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12,09 (уш с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,53-7,61 (м, 2H), 3,59 (с, 3H).</p>
---	----	---	-----	---

Путь получения 5

N-(5-(морфолинометил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин (пример 70)



5-((5-(Трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанол

К перемешиваемому раствору этил 5-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата (2 г, 5,84 ммоль) добавляли боргидрид натрия (700 мг, 17,5 ммоль) порциями при 0 °С в атмосфере N₂. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в 5% MeOH в EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным раствором NH₄Cl (100 мл). Водный слой экстрагировали 5% MeOH в EtOAc (3×50 мл). Органический слой промывали соляным раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали

и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O (50 мл), получая (5-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанол в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 1 г (57%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,69 (с, 1H), 7,38 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 301,23 [M+H]⁺.

N-(5-(Хлорметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-

(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин

К перемешиваемой суспензии (5-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанола (400 мг, 13,3 ммоль) в DCM (20 мл) медленно добавляли DMF (кат.) и SOCl₂ (2,0 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакцию упаривали в атмосфере N₂, получая N-(5-(хлорметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин в виде грязно-белого вязкого остатка. Выход: 400 мг (неочищенный). Остаток применяли в следующей стадии как есть.

N-(5-(морфолинометил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-

(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин

К смеси N-(5-(хлорметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амина (400 мг), полученного на стадии выше, в DMF (5 мл) добавляли K₂CO₃ (1,85 г, 13,3 ммоль), KI (110 мг, 0,66 ммоль) и морфолин (0,2 мл, 1,5 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 8 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли H₂O (25 мл) и экстрагировали 10% IPA в CHCl₃ (3×25 мл). Органический слой промывали соляным раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ, получая N-(5-(морфолинометил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 150 мг (32%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,5 Гц, 1H),

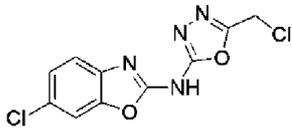
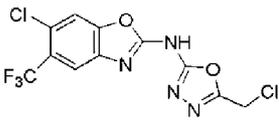
4,28 (с, 2H), 3,65 (уш с, 4H), 2,98 (уш с, 4H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 370,23 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным (5-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанолу.

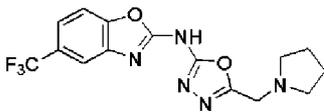
Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
(5-((6-Хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанол	116		58%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 267,19 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,44 (с, 1H), 7,28 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,46 (с, 2H).
(5-((6-Хлор-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанол	117		63%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 335,02 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,65 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 5,59 (уш с, 1H), 4,42 (с, 2H).

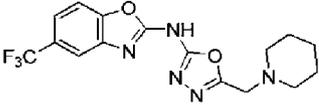
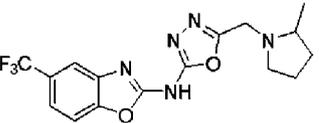
Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным (N-(5-(хлорметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амину.

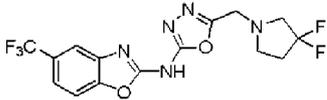
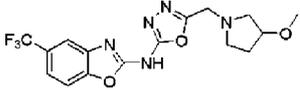
Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
----------	--------------------------	-----------	-------	---

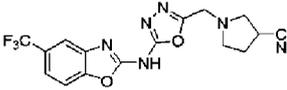
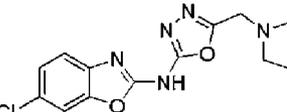
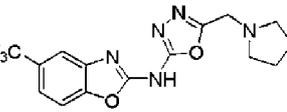
	ние			
6-Хлор-N-(5-(хлорметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин	118		Применялись неочищенные	Данные не получали.
6-Хлор-N-(5-(хлорметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин	119		Применялись неочищенные	Данные не получали.

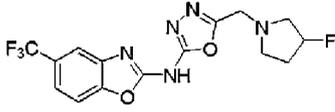
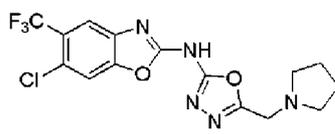
Следующие примеры получали способом, аналогичным N-(5-(морфолинометил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амину, следуя пути получения 5.

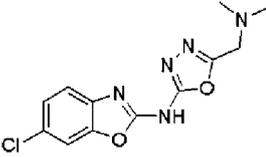
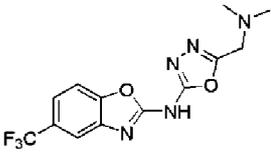
Название	Пример	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
N-(5-(Пирролидин-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторм	71		2%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 354,25 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,2% (Время удерживания- 4,76мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 7,76 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,6

<p>етил) бензо[d]оксазол-2-амин</p>			<p>Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,35 (уш с, 4H), 1,96 (уш с, 4H).</p>
<p>N-(5-(Пиперидилметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил) бензо[d]оксазол-2-амин</p>	72		<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 368,0 [M+H]⁺; LC чистота 98% (Время удерживания-4,61мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,22 (уш с, 4H), 1,74 (уш с, 4H), 1,51 (уш с, 2H).</p>
<p>N-(5-((2-Метилпирролидин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил) бензо[d]оксазол-2-амин</p>	73		<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 368,32 [M+H]⁺; LC чистота 99,5% (Время удерживания-4,61мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+D₂O): δ 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,74 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,54 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,58 (уш с, 2H), 3,29 (уш с,</p>

				1H), 2,20 (уш с, 1H), 1,91-1,98 (м, 2H), 1,63 (уш с, 1H), 1,34 (д, $J=6,5$, 3H).
<i>N</i> -(5-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин	74		3%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 390,28 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,9% (Время удерживания-4,74мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,69-7,76 (м, 2H), 7,61 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,05-3,13 (м, 2H), 2,86-2,91 (м, 2H), 2,23-2,36 (м, 2H).
<i>N</i> -(5-((3-Метоксипирролидин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин	75		3%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 384,23 [M+H] ⁺ ; LC чистота 91,7% (Время удерживания-4,28мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ +D ₂ O): δ 7,70 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,13 (с, 1H), 3,40-3,58 (м, 4H), 3,21 (с, 3H), 2,17 (уш с, 1H), 2,09 (уш с, 1H).

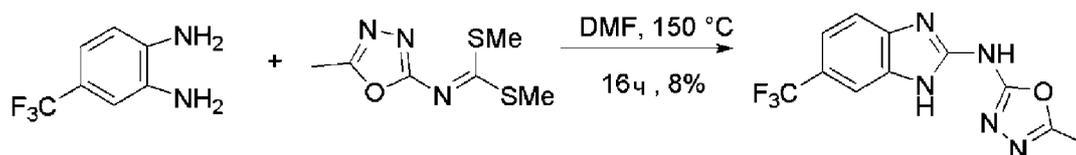
<p>1-((5-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пирролидин-3-карбонитрил</p>	76		3%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 379,22 [M+H]⁺; LC чистота 95,8% (Время удерживания-4,39мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,41 (уш с, 1H), 2,70-3,20 (м, 4H), 2,28-2,34 (м, 1H), 2,01-2,09 (м, 1H).</p>
<p>6-Хлор-N-(5-(пирролидин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	77		2%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 320,20 [M+H]⁺; LC чистота 98,7% (Время удерживания-4,18мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,67 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 3,84 (с, 2H), 2,61 (уш с, 4H), 1,73 (уш с, 4H).</p>
<p>N-(5-(3-метилпирролидин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-</p>	78		2%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 368,0 [M+H]⁺; LC чистота 97,3% (Время удерживания-5,90мин); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,60-7,71 (м, 3H),</p>

5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин				4,71 (с, 2H), 3,50-3,80 (м, 3H), 3,06 (уш с, 1H), 2,54 (уш с, 1H), 2,30 (уш с, 1H), 1,74 (уш с, 1H), 1,16 (с, 3H).
N-(5-((3-Фторпирролидин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин	79		4%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 372,36 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,1% (Время удерживания-4,45мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> TFA): δ 7,72 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,61 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,54 (s. 0,5H), 5,42 (с, 0,5H), 4,83 (с, 2H), 3,48-4,01 (м, 4H), 2,26 (уш с, 2H).
6-Хлор-N-(5-(пирролидин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин	80		21%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 388,2 [M+H] ⁺ ; LC чистота 97,7% (Время удерживания-2,70); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,99 (уш с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 4,72 (с, 2H), 3,38 (уш с, 4H), 1,97 (уш с, 4H).

<p>6-Хлор-N- (5- (диметил амино)мет ил) - 1,3,4- оксадиазо л-2- ил) бензо[d]оксазол -2-амин</p>	81		2%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 294,25 [M+H]⁺; LC чистота 99,8% (Время удерживания- 4,06); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,77 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,38 (дд, J =1,8, 8,4 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 2,81 (с, 6H).</p>
<p>N-(5- (Диметил амино)мет ил) - 1,3,4- оксадиазо л-2-ил) - 5- (трифторм етил) бенз о[d]оксаз ол-2-амин</p>	82		2%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 328,14 [M+H]⁺; LC чистота 99,2% (Время удерживания- 4,62); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 2,84 (с, 6H).</p>

Путь получения 6

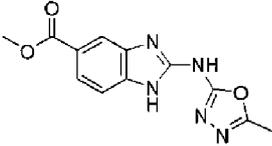
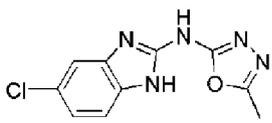
5-Метил-N-(6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин (пример 83)

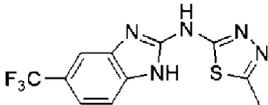
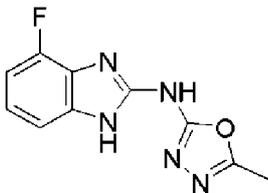
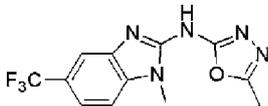


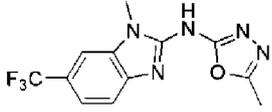
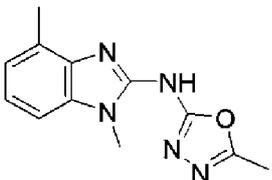
Реакционную смесь 4-(трифторметил)бензол-1,2-диамина (500 мг, 2,84 ммоль) и диметил (5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)карбонимидодитиоата (576 мг, 2,84 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 150 °C в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры и выливали в воду-лед (50 мл). Выпавший осадок фильтровали, промывали H₂O (100 мл), растирали с Et₂O (25 мл) и сушили при пониженном давлении, получая 5-метил-N-(6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 62 мг (8,0%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,1 (уш с, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,46 (уш с, 2H), 2,38 (с, 3H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 284,11 [M+H]⁺.

Следующие примеры получали способом, аналогичным 5-метил-N-(6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амину, следуя пути получения 6.

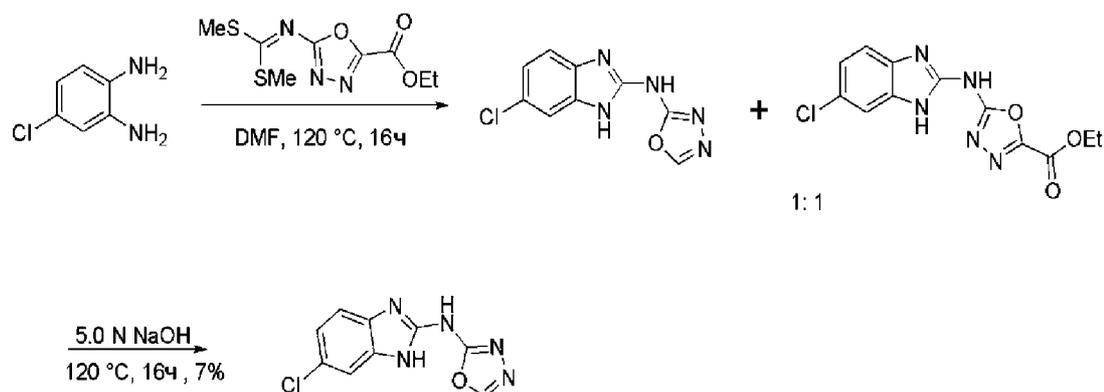
Название	При мер	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
Метил 2- (5- метил- 1,3,4- оксадиаз ол-2- ил) амино)-1H- бензо[d] имидазол -5- карбокси лат	84		24%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 274,10 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,2% (Время удерживания-4,29мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,5 (уш с, 2H), 7,93 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).
N-(5- Хлор-1H- бензо[d] имидазол -2-ил)- 5-метил- 1,3,4- оксадиаз ол-2- амин	85		26%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 250,02 [M+H] ⁺ ; LC чистота 97,4% (Время удерживания-4,58мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11,90 (уш с, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,29 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H).

<p>5-Метил- N-(5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин</p>	86		18%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 300,10 [M+H]⁺; LC чистота 99,2% (Время удерживания-5,10 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12,05 (уш с, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,48 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,50 (с, 3H).</p>
<p>N-(4-Фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-амин</p>	87		10%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 234,11 [M+H]⁺; LC чистота 99,7% (Время удерживания-4,09 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12,50 (уш с, 2H), 7,31 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,96-7,12 (м, 2H), 2,37 (с, 3H).</p>
<p>5-Метил-N-(1-метил-5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин</p>	88		16%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 298,08 [M+H]⁺; LC чистота 97,8% (Время удерживания-5,46 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12,01 (уш с, 1H), 7,8 (с, 1H), 7,55 (с, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).</p>

5-Метил- N-(1-метил-6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин	89		4%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 298,12 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98% (Время удерживания-5,45 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,79 (с, 1H), 7,66 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,39 (с, 3H) Гц, 1H).
N-(1,4-Диметил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-амин	90		5%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 244,15 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,2% (Время удерживания-4,86мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,25 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,13-7,19 (м, 1H), 7,02 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

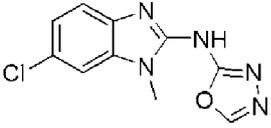
Путь получения 7

N-(6-Хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин (пример 91)



Реакционную смесь 4-(трифторметил)бензол-1,2-диамина (500 мг, 2,84 ммоль) и диметил (5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)карбонимидодитиоата (576 мг, 2,84 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. ТСХ показала полное потребление исходных соединений. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду-лед (50 мл). Выпавший осадок фильтровали, промывали H₂O (30 мл) и сушили, получая смесь N-(6-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин и этил 5-((6-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата в соотношении 1:1 в виде коричневого твердого остатка. К данному остатку в DMF (5 мл) добавляли 5 N NaOH раствор (5 мл). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 120° С в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Водный слой подкисляли до pH 1 1N HCl раствором и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100-200 мэш), элюируя 5% MeOH в DCM, получая N-(6-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин в виде коричневого твердого остатка. Выход: 60 мг (7%); ¹H ЯМР (400 МГц; DMSO-d₆): δ 12,70 (уш с, 1H), 12,42 (уш с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,61 (уш с, 1H), 7,58 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,6 Гц, 1H), ; MS (ESI+) для CHNOS m/z 231,66 [M+H]⁺.

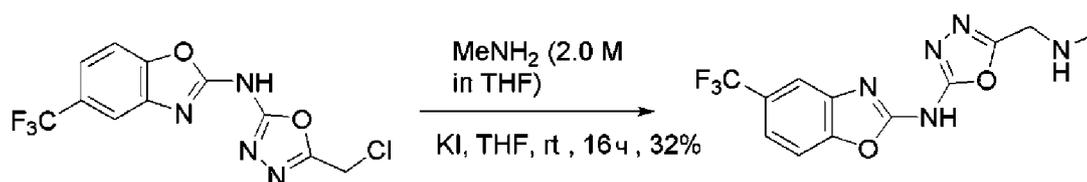
Следующий пример получали способом, аналогичным N-(6-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амину, следуя пути получения 7.

Название	При мер	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
N-(6-Хлор-1-метил-1H-бензо[d]и	92		7%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 250,03 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,5% (Время удерживания-4,29 мин);

мидазол- 2-ил)- 1,3,4- оксадиазо л-2-амин				^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,26 (уш с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,87 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,33 (дд, $J=1,6, 8,6$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H).
---	--	--	--	--

Путь получения 8

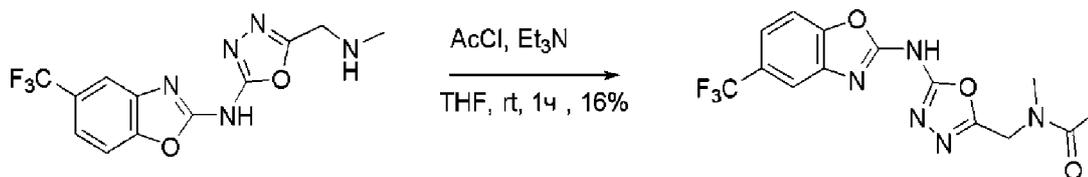
***N*- (5- ((Метиламино) метил) -1,3,4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин (пример 93)**



К раствору *N*- (5- (хлорметил) -1,3,4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амина (250 мг, 0,786 ммоль) в метиламине (2М в THF, 25 мл) добавляли KI (261 мг, 1,57 ммоль) при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ, получая *N*- (5- ((метиламино) метил) -1,3,4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 95 мг (32%); MS (ESI+) для CHNOS m/z 314,21 [M+H]⁺; LC чистота 99,6% (время удерживания-4,03); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7,74 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,70 (уш с, 1H), 7,63 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 2,69 (с, 3H).

Путь получения 9

***N*-Метил-*N*- ((5- ((5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) амино) -1,3,4-оксадиазол-2-ил) метил) ацетамид (пример 94)**

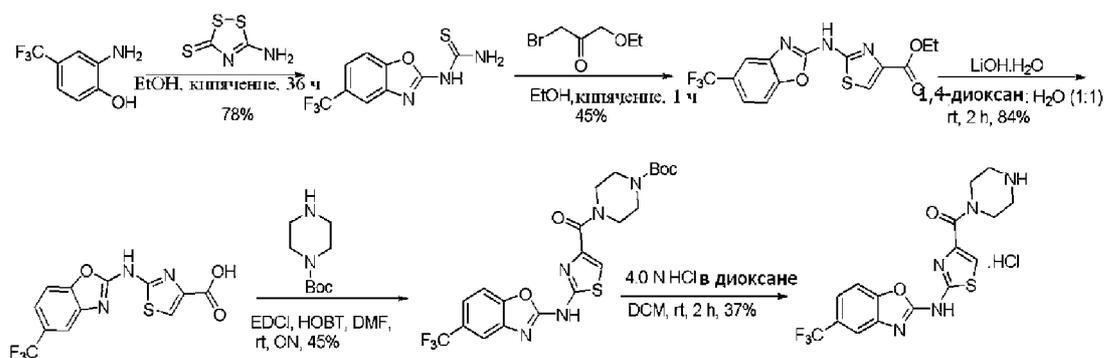


К раствору *N*- (5- ((метиламино) метил) -1,3,4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амина (75 мг, 0,239 ммоль) в

THF (5 мл) при 0 °C добавляли Et₃N (0,1 мл, 0,718 ммоль), с последующим медленным добавлением ацетилхлорида в THF (21 мг, 0,264 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 X 20 мл). Органические фракции сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный остаток. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ, получая *N*-метил-*N*-((5-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)ацетамид в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 14 мг (16%); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 356,23 [M+H]⁺; LC чистота 94,3% (Время удерживания-5,29); ¹H ЯМР при 373 К (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,71 (с, 1H), 7,68 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,57 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,05 (уш с, 3H), 2,09 (с, 3H).

Путь получения 10

Гидрохлорид пиперазин-1-ил (2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-ил)метанона
(пример 95)



1-(5-(Трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)тиомочевина

К перемешиваемому раствору 2-амино-4-(трифторметил)фенола (2,3 г, 12,0 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли гидрид ксанта (2,33 г, 15,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 36 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель уменьшали до половины объема при пониженном давлении. Твердый остаток фильтровали, растирали с диэтиловым

эфиром (50 мл) и сушили при пониженном давлении, получая 1-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)тиомочевину в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 3,0 г (88%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,44 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 7,96 (1H), 7,84 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,4$ Гц, 1H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 260,15 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Этил 2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксилат

К перемешиваемому раствору 1-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)тиомочевины (1,1 г, 4,2 ммоль) при 100 °С добавляли этилбромпируват (0,82 мл, 5,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 0,5 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. Выпавший осадок фильтровали и промывали диэтиловым эфиром (20 мл), получая этил 2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксилат в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 3,0 г (88%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 13,57 (уш с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,78 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,29 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,31 (т, $J=6,8$ Гц, 3H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 358,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-((5-(Трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоновая кислота

К раствору этил 2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксилата (400 мг, 1,12 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли раствор LiOH (328 мг, 7,82 ммоль) в H₂O (10 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали дополнительно в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду-лед (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Водный слой подкисляли до pH 1, применяя 1N HCl раствор. Выпавший твердый остаток фильтровали, промывали водой (25 мл) и сушили в вакууме, получая 2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоновую кислоту в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 310 мг (84%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13,37 (уш с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,75 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,2$ Гц,

1H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 278,10 [M+H]⁺.

трет-Бутил 4-(2-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат

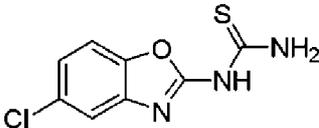
К перемешиваемому раствору 2-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоновой кислоты (310 мг, 0,94 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли EDCI (269 мг, 1,41 ммоль), HOBT (190 мг, 1,41 ммоль), DiPEA (0,5 мл, 2,83 ммоль) и 1-Вос-пиперазин (262 мг, 1,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и последовательно промывали 1N HCl (20 мл), водн. NaHCO₃ (20 мл) и соляным раствором (20 мл). Органические фракции сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный остаток. Неочищенный материал растирали с Et₂O (20 мл), фильтровали и сушили в вакууме до трет-бутил 4-(2-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 200 мг (45%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,28 (уш с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,75 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,52-7,56 (м, 2H), 3,63 (уш с, 4H), 3,39 (уш с, 4H), 1,42 (с, 9H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 498,16 [M+H]⁺.

Гидрохлорид пиперазин-1-ил(2-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-ил)метанона

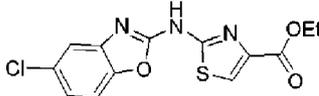
К раствору трет-бутил 4-(2-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,40 ммоль) в CH₂Cl₂ (10,0 мл) добавляли 4 N HCl в 1,4-диоксане (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O (10 мл), фильтровали и сушили в вакууме, получая пиперазин-1-ил(2-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-ил)метанонгидрохлорид в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 60 мг (37%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,37 (уш с, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,78 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,57 98 (д,

$J=8,4$ Гц, 1H), 3,77 (уш с, 4H), 3,17 (уш с, 4H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 398,34 $[M+H]^+$.

Следующее промежуточное соединение получали способом, аналогичным 1-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)тиомочевине.

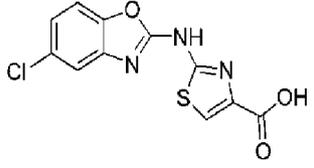
Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
1-(5-Хлорбензо[d]оксазол-2-ил)тиомочевина	120		60%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 226,0 $[M-H]$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,34 (с, 1H), 9,54 (с, 2H), 7,61-7,66 (м, 2H), 7,30 (д, $J=8,4$ Гц, 1H).

Следующее промежуточное соединение получали способом, аналогичным этил 2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксилату.

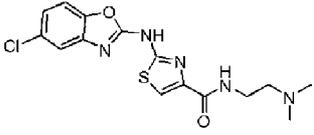
Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
Этил 2-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксилат	121		60%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 324,14 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 13,45 (уш с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,57-7,61 (м, 2H), 7,23 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,28 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,30 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Следующий пример получали способом, аналогичным 2-((5-

(трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) amino) тиазол-4-карбоновой кислоте, следуя пути получения 10.

Название	Пример	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
2-((5-Хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоновая кислота	96		48%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 296,09 [M+H] ⁺ ; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,82 (уш с, 1H), 7,81 (уш с, 1H), 7,55 (уш с, 2H), 6,96 (уш с, 1H).

Следующие примеры получали способом, аналогичным трет-бутил 4-(2-((5-(трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) amino) тиазол-4-карбонил) пиперазин-1-карбоксилату, следуя пути получения 10.

Название	Пример	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
2-((5-Хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-N-(2-(диметиламино)этил)тиазол-4-карбоксамид	97		3%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 366,16 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,5% (Время удерживания- 4,80 мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 9,40 (уш с, 1H), 7,86 (уш с, 1H), 7,32 (уш с, 1H), 7,12 (уш с, 1H), 6,85 (уш с, 1H), 3,23 (уш с, 2H), 2,40 (уш с, 2H), 2,19 (с, 6H).

Путь получения 11

N-(2-фторпиридин-4-ил)-2-((5-(трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид (пример 98)



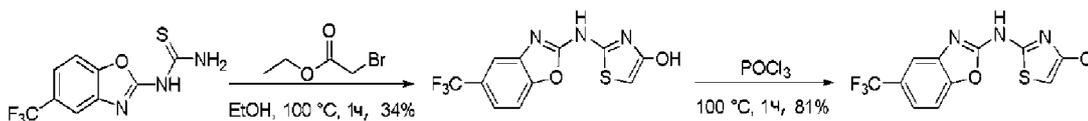
К раствору этил 2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксилата (400 мг, 1,1 ммоль) и 2-фторпиридин-4-амин (125 мг, 1,1 ммоль) добавляли Me_3Al (2М в толуоле, 2,8 мл, 5,6 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой промывали водой (100 мл) и соляным раствором (50 мл). Органические фракции сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая N-(2-фторпиридин-4-ил)-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид в виде коричневого твердого остатка. Выход: 40 мг (8,0%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,35 (уш с, 1H), 10,72 (с, 1H), 8,16 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,75 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,66-7,72 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,56 (д, $J=8,0$ Гц, 1H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 424,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующий пример получали способом, аналогичным N-(2-фторпиридин-4-ил)-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамиду, следуя пути получения 11.

Название	При мер	Структура	Выход	Спектральные данные ^1H ЯМР и LCMS
2-((5-Хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид	99		2%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 295,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LC чистота 99,6% (Время удерживания-5,29 мин); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,94 (уш с, 1H), 8,47 (уш с, 1H), 6,75-7,40 (м, 5H).

Путь получения 12

***N*- (4-Хлортиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин (пример 100)**



2- ((5- (Трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) амино) тиазол-4-ол

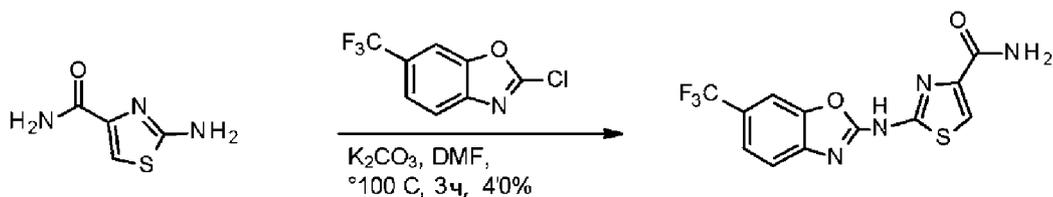
К перемешиваемому раствору 1- (5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) тиомочевины (800 мг, 3,06 ммоль) в EtOH (5 мл) при 100 °C добавляли этил бромпируват (665 мг, 3,98 ммоль) и перемешивали при 100 °C в течение 30 мин. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок фильтровали и промывали Et₂O, получая 2- ((5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) амино) тиазол-4-ол в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 300 мг (34%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 12,65 (уш с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,82 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,65 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 302,22 [M+H]⁺.

***N*- (4-Хлортиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин**

Раствор 2- ((5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) амино) тиазол-4-ола (350 мг, 1,16 ммоль) в POCl₃ (1,7 мл, 11,6 ммоль) нагревали при 100 °C в течение 1 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из Et₂O, получая *N*- (4-хлортиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин в виде коричневого твердого остатка. Выход: 300 мг (81%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 13,42 (уш с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,80 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,59 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 320,18 [M+H]⁺.

Путь получения 13

2- ((6- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) амино) тиазол-4-карбоксамид (пример 101)

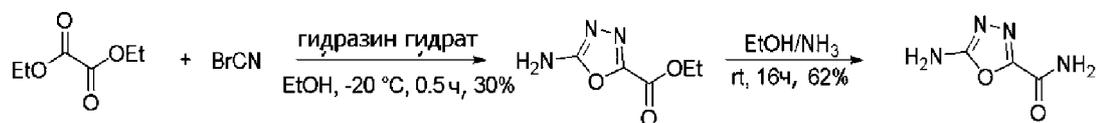


2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид

К раствору 2-хлор-6-(трифторметил)бензо[d]оксазола (500 мг, 2,26 ммоль) в DMF (8,0 мл) добавляли 2-аминотиазол-4-карбоксамид (323 мг, 2,26 ммоль) и K_2CO_3 (937 мг, 6,78 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 100 °C в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду-лед (50 мл). Выпавший осадок фильтровали и промывали водой (50 мл) и сушили азеотропной отгонкой, применяя толуол. Таким образом полученный твердый остаток растирали с DCM (10 мл), с последующим растиранием с Et_2O (10 мл), и сушили в вакууме. Твердый остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, получая 2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 30 мг (4,0%); MS (ESI+) для CHNOS m/z 328,99 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LC чистота 98,0% (Время удерживания-5,55 мин); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,02 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,88 (уш с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,58-7,73 (м, 3H).

Промежуточное соединение 122

5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид



Этил 5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат

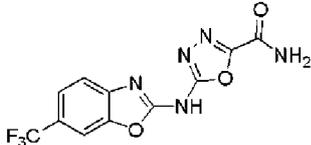
К раствору диэтилоксалата (30 г, 205 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли гидразингидрат (8,1 мл) в EtOH (20 мл) по каплям при -20 °C. Реакционную смесь перемешивали при -20 °C в течение 0,5 ч и фильтровали. К фильтрату добавляли воду (15 мл) и бромциан (16,5 г, 164 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Выпавший твердый остаток фильтровали, промывали Et_2O (100 мл) и сушили в

вакууме, получая этил 5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат в виде белого твердого остатка. Выход: 10 г (31%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7,78 (с, 2H), 4,32 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,29 (т, $J=7,0$ Гц, 3H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 158,02 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид

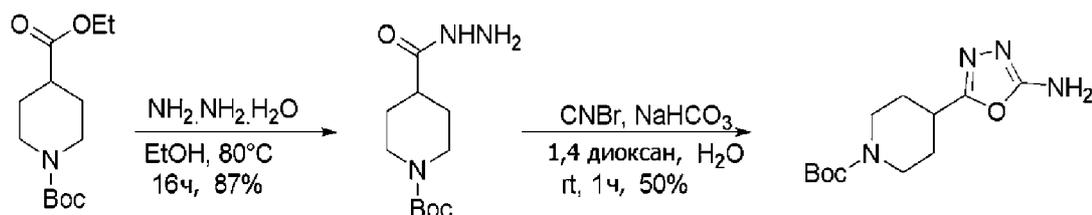
К раствору этил 5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата (1,5 г, 95 ммоль) в EtOH (5,0 мл) при -78 °C в герметичной пробирке добавляли EtOH/ NH_3 (20,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Выпавший осадок фильтровали, промывали H_2O (10 мл), с последующей промывкой Et_2O (10 мл), и сушили в вакууме, получая 5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид в виде белого твердого остатка. Выход: 1,01 г (81%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,13 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,50 (уш с, 2H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 128,92 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующий пример получали способом, аналогичным 2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамиду, следуя пути получения 13.

Название	При мер	Структура	Выход	Спектральные данные ^1H ЯМР и LCMS
5-((6-(Трифтор метил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид	102		3%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 361,07 $[\text{M}-\text{H}]^+$; LC чистота 97,6% (Время удерживания-5,43 мин); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,03-8,24 (м, 2H), 7,79-7,90 (м, 1H), 7,68 (уш с, 1H), 7,54 (уш с, 1H), 7,23-7,38 (м, 2H).

Промежуточное соединение 123

трет-Бутил 4-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



трет-Бутил 4-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат

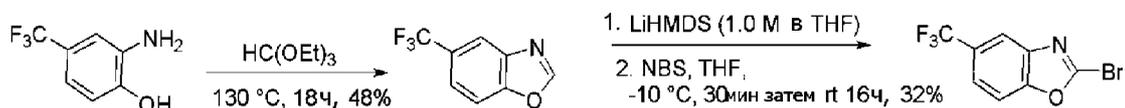
К раствору 1-(трет-бутил) 4-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (5 г, 19,4 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли по каплям гидразингидрат (9,7 г, 19,4 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растирали с Et_2O (100 мл), получая трет-бутил 4-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 4,1 г (87%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,99 (с, 1H), 3,91 (уш с, 6H), 2,67 (уш с, 2H), 2,17-2,25 (м, 1H), 1,56-1,61 (м, 2H), 1,44 (с, 9H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 244,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

трет-Бутил 4-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил 4-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 80,0 ммоль) в 1,4 диоксане (5 мл) добавляли NaHCO_3 (800 мг, 84,0 ммоль), H_2O (1,0 мл) и BrCN (937 мг, 84,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл), получая трет-бутил 4-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 1,1 г (50%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,89 (с, 2H), 3,84-3,89 (м, 2H), 2,90-2,98 (м, 3H), 1,85-1,91 (м, 2H), 1,47-1,56 (м, 2H), 1,44 (с, 9H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 268,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 124

2-Бром-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол



5- (трифторметил) бензо [d] оксазол

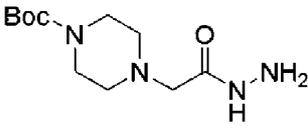
Раствор 2-амино-4-(трифторметил)фенола (5 г, 28,2 ммоль) в триэтоксиметане (30 г, 283 ммоль) нагревали при 130° С в течение 5 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100-200 мэш), элюируя 4% EtOAc в гексане, получая 5-(трифторметил)бензо[d]оксазол в виде желтого твердого остатка. Выход: 2,5 г (48%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,20 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,63-7,74 (м, 2H).

2-Бром-5- (трифторметил) бензо [d] оксазол

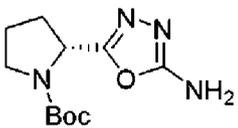
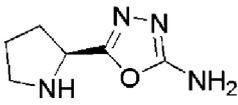
К раствору 5-(трифторметил)бензо[d]оксазола (2 г, 10,98 ммоль) в сухом THF (20 мл) медленно добавляли LiHMDS (6 мл, 1 М в THF, 32,96 ммоль) при -10 °С. Реакционную смесь перемешивали при -10 °С в течение 30 мин и добавляли NBS (2,8 г, 16,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили водным раствором NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл), с последующей промывкой соляным раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100-200 мэш), элюируя 3% EtOAc в гексане, получая 2-бром-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол в виде белого твердого остатка. Выход: 900 мг (32%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,99 (с, 1H), 7,59-7,69 (м, 2H).

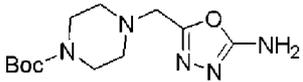
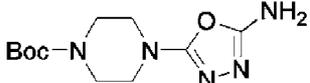
Следующее промежуточное соединение получали способом, аналогичным трет-бутил 4-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилату.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS

трет-Бутил 4-(2- гидразинил -2- оксоэтил) п иперазин- 1- карбоксила т	125		72%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 259,09 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6+D_2O): δ 3,29 (с, 4H), 2,92 (с, 2H), 2,33 (с, 4H), 1,35 (с, 9H).
---	-----	---	-----	---

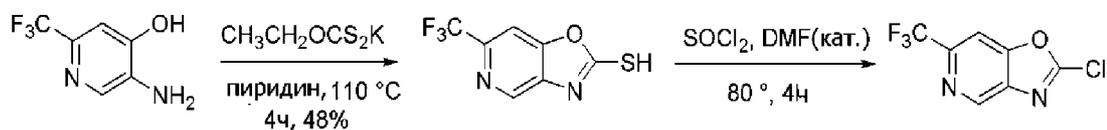
Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным трет-бутил 4-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил) пиперидин-1-карбоксилату.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
трет-Бутил (R)-2-(5- амино- 1,3,4- оксадиазол -2- ил) пирроли дин-1- карбоксила т	126		72%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 255,11 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 6,93 (уш с, 2H), 4-70-4,82 (м, 1H), 3,32 (с, 2H), 2,17-2,24 (м, 1H), 1,80 (уш с, 3H), 1,39 (с, 4H), 1,26 (с, 5H).
трет-Бутил (S)-2-(5- амино- 1,3,4- оксадиазол -2- ил) пирроли дин-1- карбоксила т	127		82%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 255,11 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 6,93 (уш с, 2H), 4-70-4,82 (м, 1H), 3,32 (с, 2H), 2,17-2,24 (м, 1H), 1,80 (уш с, 3H), 1,39 (с, 4H), 1,26

Т				(с, 5H).
трет-бутил 4-((5- амино- 1,3,4- оксадиазол -2- ил) метил) п иперазин- 1- карбоксила т	128		34%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 284,23 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 6,99 (уш с, 2H), 3,69 (с, 2H), 3,29 (с, 4H), 2.,37 (с, 4H), 1,38 (с, 9H).
трет-Бутил 4-(5- амино- 1,3,4- оксадиазол -2- ил) пипераз ин-1- карбоксила т	129		51%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 270,10 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 4,63 (уш с, 2H), 3,50-3,53 (м, 4H), 3,343,35 (м, 4H), 1,47 (с, 9H).

Промежуточное соединение 130

2-Хлор-6-(трифторметил) оксазоло [4,5-с] пиридин



6-(Трифторметил) оксазоло [4,5-с] пиридин-2-тиол

К раствору 5-амино-2-(трифторметил)пиридин-4-ола (2,0 г, 11,2 ммоль) в пиридине (20 мл) добавляли этилксантат калия (2,2 г, 13,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли до pH 4-5 медленным добавлением 1,0N

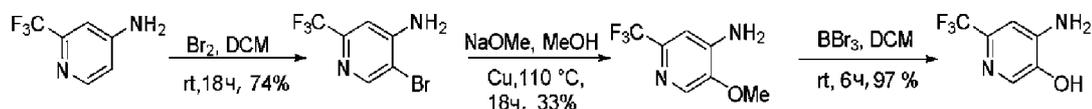
HCl. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3X25 мл). Органические фракции сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et_2O (25 мл), получая 6-(трифторметил)оксазоло[4,5-с]пиридин-2-тиол в виде коричневого твердого остатка. Выход: 1,1 г (50%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,63 (с, 1H), 8,20 (с, 1H); MS (ESI+) для $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}$ m/z 220,93 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-Хлор-6-(трифторметил)оксазоло[4,5-с]пиридин

К раствору 6-(трифторметил)оксазоло[4,5-с]пиридин-2-тиола (300 мг, 1,77 ммоль) в SOCl_2 (3 мл) добавляли DMF (кат.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении в атмосфере N_2 , получая 2-хлор-6-(трифторметил)оксазоло[4,5-с]пиридин в виде коричневой жидкости. Выход: 400 мг (неочищенный). Неочищенный остаток применяли далее без любой очистки.

Промежуточное соединение 131

4-амино-6-(трифторметил)пиридин-3-ол



5-Бром-2-(трифторметил)пиридин-4-амин

К раствору 2-(трифторметил)пиридин-4-амина (10 г, 62,0 ммоль) в DCM (150 мл) медленно добавляли раствор Br_2 в DCM (3,2 мл, 62,0 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (200 мл) и H_2O (100 мл). Органические фракции сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100-200 мэш), элюируя DCM, получая 5-бром-2-(трифторметил)пиридин-4-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 11 г (74%); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,47 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,92 (уш с, 2H).

5-Метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-амин

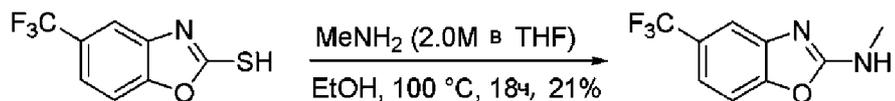
К раствору 5-бром-2-(трифторметил)пиридин-4-амина (2,5 г, 10,4 ммоль) в MeOH (10 мл) медленно добавляли порошок Cu (660 мг, 10,4) и свежеприготовленный метоксид натрия (2,5 г Na в 40 мл MeOH, 104 ммоль) в герметичной пробирке. Пробирку герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 18 часов. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100–200 мэш), элюируя DCM, получая 5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-амин в виде розового твердого остатка. Выход: 1,3 г (33%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,02 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,38 (уш с, 2H), 3,97 (с, 3H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 193,24 [M+H] $^+$.

4-амино-6-(трифторметил)пиридин-3-ол

К раствору 5-метокси-2-(трифторметил)пиридин-4-амина (800 мг, 4,2 ммоль) в DCM (10 мл) медленно добавляли VBr₃ (1,2 мл, 12,5 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подщелачивали до pH 8 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Органический слой промывали H₂O (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 4-амино-6-(трифторметил)пиридин-3-ол в виде розового полутвердого остатка. Выход: 720 мг (97%); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,94 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,71 (уш с, 2H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 179,23 [M+H] $^+$.

Промежуточное соединение 132

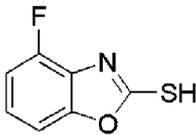
N-Метил-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин



Смесь 5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-тиола (1 г, 4,56 ммоль) и метиламина (2 М в THF) в EtOH (7 мл) помещали в герметичную пробирку. Пробирку герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 18 часов. ТСХ

показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Выход: 410 мг (29%); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,61 (с, 1H), 7,29 (уш с, 2H), 4,95 (уш с, 1H), 3,15 (д, $J=4,6$ Гц, 3H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 217,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующее промежуточное соединение получали способом, аналогичным 6-(трифторметил)оксазоло[4,5-с]пиридин-2-тиолу.

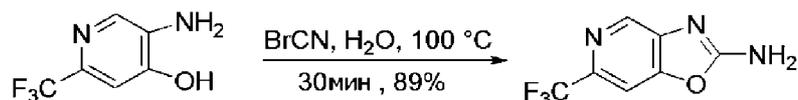
Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ^1H ЯМР и LCMS
4-Фторбензо[d]оксазол-2-тиол	133		60%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 168,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 14,49 (уш с, 1H), 7,38 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,09-7,29 (м, 2H).

Следующее промежуточное соединение получали способом, аналогичным 2-хлор-6-(трифторметил)оксазоло[4,5-с]пиридину.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ^1H ЯМР и LCMS
2-Хлор-4-фторбензо[d]оксазол	134		Применяли неочищенным	Предварительные данные показали требуемый продукт.

Промежуточное соединение 135

6-(Трифторметил)оксазоло[4,5-с]пиридин-2-амин

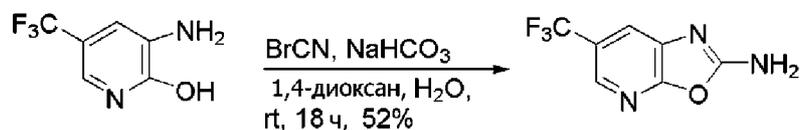


К раствору 5-амино-2-(трифторметил)пиридин-4-ола (500 мг, 2,80 ммоль) в H_2O (5 мл) добавляли бромциан (442 мг, 4,21 ммоль) при комнатной температуре порциями. Полученную в результате

смесь перемешивали при 100 °С в течение 30 мин. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь охлаждали до комнатной температуры, подщелачивали водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (3X25 мл). Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 6-(трифторметил)оксазоло[4,5-с]пиридин-2-амин в виде коричневого твердого остатка. Выход: 510 мг (89%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,58 (с, 1H), 8,16 (уш с, 2H), 8,02 (с, 1H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 202,23 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 136

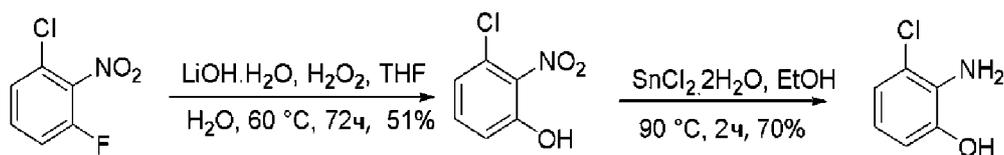
6-(Трифторметил)оксазоло[5,4-б]пиридин-2-амин



К раствору 3-амино-5-(трифторметил)пиридин-2-ола (1,5 г, 8,4 ммоль) в диоксане: H_2O (7:3, 30 мл) добавляли бикарбонат натрия (3,5 г, 42 ммоль) и бромциан (1,8 г, 16,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли водным насыщенным NaHCO_3 (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3x50 мл). Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et_2O (25 мл) и сушили в вакууме, получая 6-(трифторметил)оксазоло[5,4-б]пиридин-2-амин в виде светло-желтого твердого остатка. Выход: 890 мг (52%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,24 (с, 1H), 8,13 (уш с, 2H), 7,88 (с, 1H); MS (ESI-) для CHNOS m/z 202,06 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 137

2-амино-3-хлорфенол



3-Хлор-2-нитрофенол

К раствору 1-хлор-3-фтор-2-нитробензола (10 г, 57,1 ммоль)

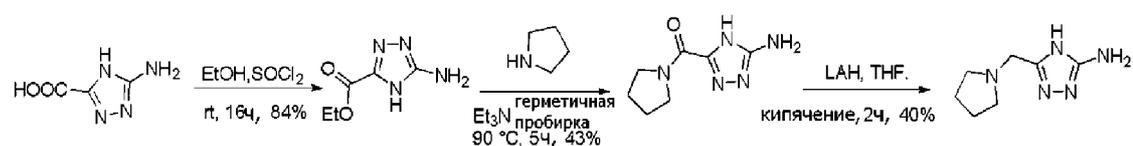
в смеси THF (65 мл) и H₂O (100 мл) добавляли LiOH·H₂O (9,6 г, 22,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали при 60 °С в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в водный насыщенный раствор тиосульфата натрия (100 мл). Полученную в результате смесь подкисляли 1N HCl и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органический слой промывали соляным раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100–200 мэш), элюируя 10% EtOAc в гексане, получая 3-хлор-2-нитрофенол в виде желтой жидкости. Выход: 6,0 г (51%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 11,50 (уш с, 1H), 7,36–7,43 (м, 1H), 7,04–7,12 (м, 2H); MS (ESI-) для CHNOS *m/z* 172,07 [M-H]⁺.

2-амино-3-хлорфенол

К раствору 3-хлор-2-нитрофенола (2,5 г, 14,5 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли SnCl₂·2H₂O (13 г, 57,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Лед-воду (50 мл) добавляли к остатку и подщелачивали до pH 7 водным раствором NH₃. Смесь экстрагировали EtOAc (3× 50 мл). Органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с гексаном (25 мл), получая 2-амино-3-хлорфенол в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 1,8 г (80%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,58 (уш с, 1H), 6,69 (д, *J*= 8,0 Гц, 1H), 6,63 (д, *J*= 8,0 Гц, 1H), 6,38–6,48 (м, 1H), 4,05 (уш с, 2H); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 144,09 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 138

5-(Пирролидин-1-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-амин



Этил 5-амино-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилат

К раствору 5-амино-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (3 г, 23,4 ммоль) в EtOH (30 мл) медленно добавляли тионилхлорид (6,8 мл, 93,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток подщелачивали до pH 6 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Выпавший твердый остаток фильтровали, промывали H₂O (100 мл) и сушили при пониженном давлении, получая этил 5-амино-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилат в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 3,0 г (84%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,63 (уш с, 1H), 6,22 (уш с, 2H), 4,21 (кв, J= 6,2 Гц, 2H), 1,25 (т, J= 6,2 Гц, 3H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 157,17 [M+H]⁺.

(5-амино-4Н-1,2,4-триазол-3-ил) (пирролидин-1-ил)метанон

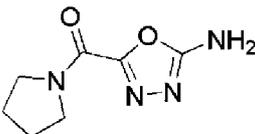
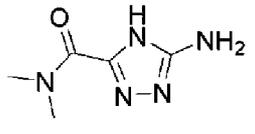
К смеси этил 5-амино-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилата и пирролидина (2 г, 12,7 ммоль) добавляли Et₃N (3,6 мл, 25,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали при 90°C в течение 5 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл). Выпавший осадок фильтровали, промывали H₂O (10 мл) и сушили в вакууме, получая 5-амино-4Н-1,2,4-триазол-3-ил) (пирролидин-1-ил)метанон в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 700 мг (30%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,14 (уш с, 1H), 6,93 (уш с, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,42 (уш с, 2H), 1,79-1,85 (м, 4H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 182,23 [M+H]⁺.

5- (Пирролидин-1-илметил) -4Н-1,2,4-триазол-3-амин

К раствору 5-амино-4Н-1,2,4-триазол-3-ил) (пирролидин-1-ил)метанона (500 мг, 2,76 ммоль) в сухом THF (5 мл) медленно добавляли LAH (2,3 мл, 2,4 М в THF, 5,5 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь наггервали до комнатной температуры и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно гасили 10% водным NaOH и фильтровали через небольшой слой целита. Слой целита промывали 10% MeOH в

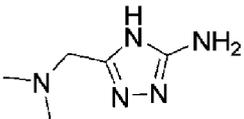
DCM (25 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали comb flash на C18 колонке, получая 5-(пирролидин-1-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 700 мг (30%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+D₂O): δ 4,12 (с, 2H), 3,25 (уш с, 4H), 1,90 (уш с, 4H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 168,29 [M+H]⁺.

Следующее промежуточное соединение получали способом, аналогичным (5-амино-4H-1,2,4-триазол-3-ил) (пирролидин-1-ил) метанону.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил) (пирролидин-1-ил) метанон	139		51%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 183,17 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 7,53 (уш с, 2H), 3,80-3,85 (м, 2H), 3,43-3,49 (м, 2H), 1,80-1,94 (м, 4H).
5-амино-N,N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	140		Применяли неочищенным	MS (ESI+) для CHNOS m/z 156,09 [M+H] ⁺ .

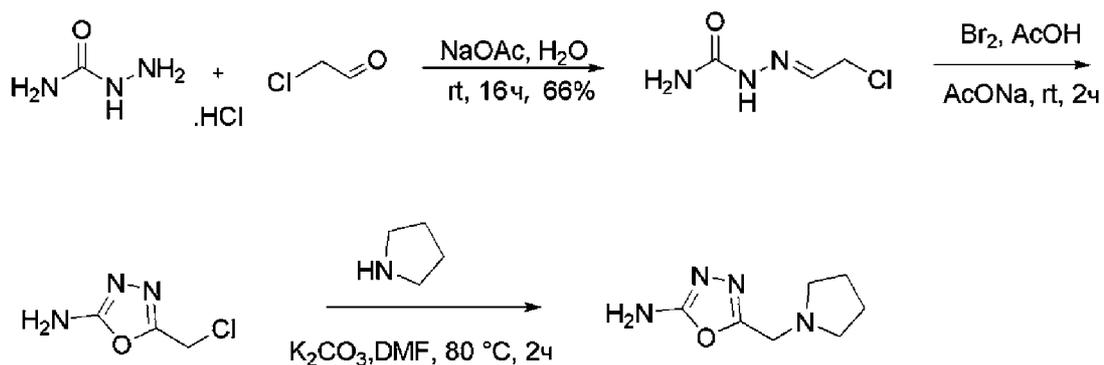
Следующее промежуточное соединение получали способом, аналогичным 5-(пирролидин-1-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-амину.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
----------	--------------------------	-----------	-------	---

5- ((Диметилам ино) метил) - 4Н-1, 2, 4- триазол-3- амин	141		Применя ли неочище нным	MS (ESI-) для CHNOS m/z 141,10 [M-H] ⁺ .
--	-----	---	----------------------------------	--

Промежуточное соединение 142

5- (Пирролидин-1-илметил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-амин



(E)-2-(2-Хлорэтилиден) гидразин-1-карбоксаимид

К раствору гидрохлорида гидразинкарбоксаида (10 г, 90 ммоль) в H₂O (100 мл) медленно добавляли AcONa (11,1 г, 135 ммоль) и 2-хлорацетальдегид (50% в H₂O, 14,5 г, 180 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Выпавший твердый остаток фильтровали, промывали H₂O (200 мл) и сушили при пониженном давлении, получая (E)-2-(2-хлорэтилиден) гидразин-1-карбоксаимид в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 8,0 г (66%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,21 (уш с, 1H), 7,18 (т, J= 6,0 Гц, 1H), 6,31 (уш с, 2H), 4,25 (д, J= 6,0 Гц, 2H).

5- (Хлорметил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-амин:

К раствору (E)-2-(2-хлорэтилиден) гидразин-1-карбоксаида (10 г, 74,0 ммоль) и AcONa (60,7 г, 740 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (100 мл) медленно добавляли Br₂ в AcOH (11,39 г, 222 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду-лед (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органический

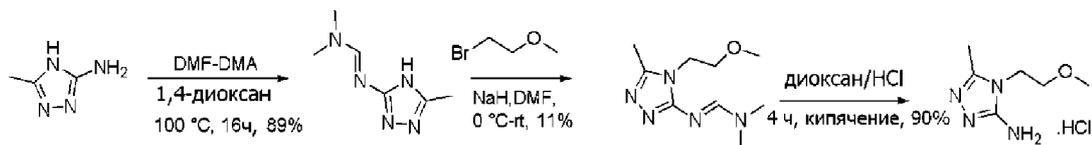
слой промывали соляным раствором (100 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение 5-(хлорметил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин. 5-(пирролидин-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин. Выход: 8 г (неочищенный); MS (ESI+) для CHNOS m/z 134,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Неочищенный остаток применяли в следующей стадии без дополнительной очистки.

5-(Пирролидин-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин

К раствору 5-(хлорметил)-1,3,4-оксадиазол-2-амина (3 г, 22,5 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли пирролидин (3,2 г, 45,1 ммоль) и K_2CO_3 (9,3 г, 67,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органический слой промывали соляным раствором (100 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирали с Et_2O (100 мл), получая 5-(пирролидин-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин в виде коричневого твердого остатка, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ. Выход: 380 мг (10%); MS (ESI+) для CHNOS m/z 169,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 6,93 (уш с, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,45-2,51 (м, 4H), 1,65-1,70 (м, 4H).

Промежуточное соединение 143

гидрохлорид 4-(2-метоксиэтил)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-амина



(E)-N,N-диметил-N'-(5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил) формимидамид

К перемешиваемому раствору 5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-амина (5 г, 51,1 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли DMF-DMA (12,1 г, 102 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Выпавший твердый остаток фильтровали, промывали Et_2O (25 мл) и сушили в вакууме, получая (E)-N,N-диметил-N'-(5-метил-

4H-1,2,4-триазол-3-ил)формимидамид в виде белого твердого остатка. Выход: 6,99 г (89%); (MS (ESI+) для CHNOS m/z 154,15 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,38 (уш с, 1H), 8,37 (с, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).

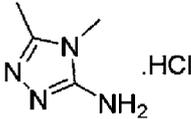
(E)-N'-(4-(2-Метоксиэтил)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N,N-диметилформимидамид:

К суспензии (E)-N,N-диметил-N'-(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)формимидамида (5,4 г, 35,3 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли NaN (60% в минеральном масле, 4,3 г, 106 ммоль) порциями при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (5 мл, 52,9 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали 10% MeOH в DCM (3×100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая (E)-N'-(4-(2-метоксиэтил)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N,N-диметилформимидамид в виде светло-желтого твердого остатка. Выход 800 мг (11%). (MS (ESI+) для CHNOS m/z 212,14 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,37 (с, 1H), 3,90 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,63 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).

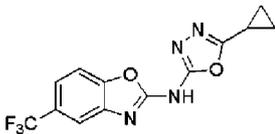
Гидрохлорид 4-(2-Метоксиэтил)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-амина

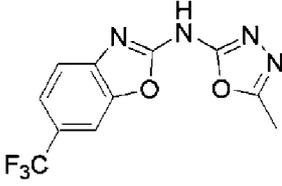
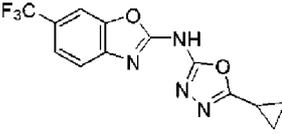
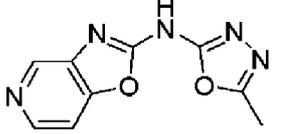
Смесь (E)-N'-(4-(2-метоксиэтил)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N,N-диметилформимидамида (400 мг, 1,89 ммоль) в 4M диоксане/HCl (4 мл) перемешивали при 100° С в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель упаривали при пониженном давлении, растирали с Et₂O (10 мл) и сушили, получая гидрохлорид 4-(2-метоксиэтил)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-амина в виде воскообразного остатка. Выход: 275 мг (90%); (MS (ESI+) для CHNOS m/z 157,1 $[M+H]^+$.

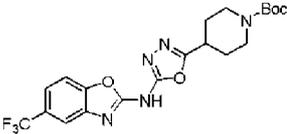
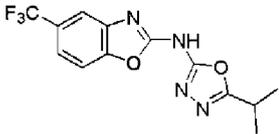
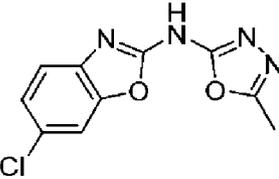
Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным гидрохлориду 4-(2-метоксиэтил)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-амина.

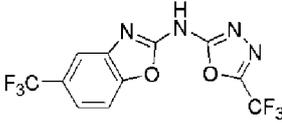
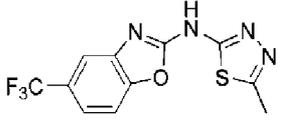
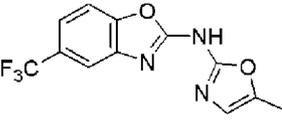
Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
4,5-Диметил-4Н-1,2,4-триазол-3-амин гидрохлорид	144		95%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 113,14 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13,75 (уш с, 1H), 8,92 (уш с, 2H), 3,52 (с, 3H), 2,23 (с, 3H).

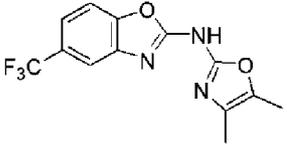
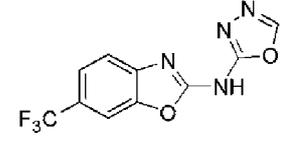
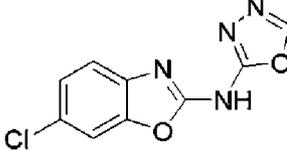
Следующие примеры получали способом, аналогичным 2-((6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамиду, следуя пути получения 13.

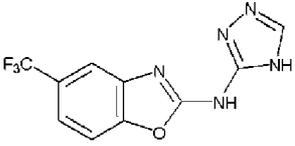
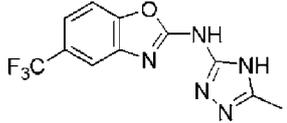
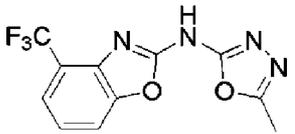
Название	Пример	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
<i>N</i> -(5-Циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин	103		21%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 311,08 [M+H] ⁺ ; LC чистота 94,2% (Время удерживания-5,05 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,47 (с, 1H), 7,26 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 2,03-2,07 (м, 1H), 0,93-0,97 (м, 2H), 0,85 (уш с, 2H).

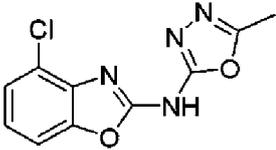
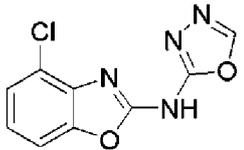
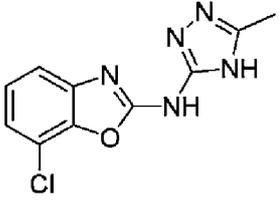
<p><i>N</i>-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	104		5%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 285,04 [M+H]⁺; LC чистота 97,5% (Время удерживания-5,73мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 13,0 (уш с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,37-7,51 (м, 2H), 2,33 (с, 3H).</p>
<p><i>N</i>-(5-Циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	105		4%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 311,08 [M+H]⁺; LC чистота 98,9% (Время удерживания-6,16 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 7,89 (с, 1H), 7,38-7,51 (м, 2H), 1,97 (уш с, 1H), 0,95 (уш с, 2H), 0,78 (уш с, 2H).</p>
<p><i>N</i>-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)оксазоло[4,5-с]пиридин-2-амин</p>	106		10%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 218,04 [M+H]⁺; LC чистота 81,2% (Время удерживания-5,46 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8,35 (с, 1H), 8,01 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,88 (с, 3H).</p>

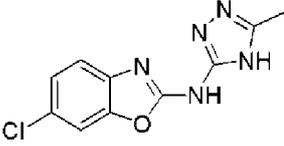
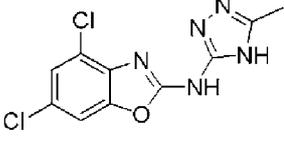
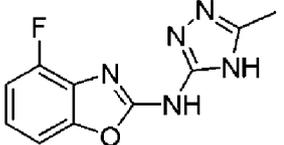
<p>трет- Бутил 4- (5-((5- (трифторм етил) бенз о[d]оксаз ол-2- ил) амино) -1,3,4- оксадиазо л-2- ил) пипери дин-1- карбоксил ат</p>	107		40%	<p>^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,50 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,22- 7,47 (м, 2H), 7,13- 7,17 (м, 1H), 3,89 (уш с, 2H), 3,01 (уш с, 3H), 1,99 (уш с, 2H), 1,51 (уш с, 2H), 1,41 (с, 9H).</p>
<p><i>N</i>-(5- Изопропил -1,3,4- оксадиазо л-2-ил) - 5- (трифторм етил) бенз о[d]оксаз ол-2-амин</p>	108		3%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 313,3 [M+H]⁺; LC чистота 98,3% (Время удерживания- 6,36 мин); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,39-7,75 (м, 3H), 2,90 (уш с, 1H), 1,08 (уш с, 6H).</p>
<p>6-Хлор-<i>N</i>- (5-метил- 1,3,4- оксадиазо л-2- ил) бензо[d]оксазол -2-амин</p>	109		4%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 251,1 [M+H]⁺; LC чистота 97,0% (Время удерживания- 5,07 мин); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,71 (с, 1H), 7,41 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,28-7,34 (м, 1H), 2,42 (с, 3H).</p>

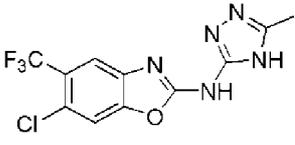
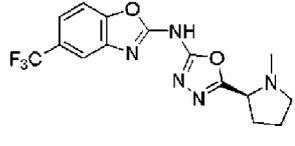
<p>5- (Трифторметил)-N- (5- (трифторметил)- 1,3,4- оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	110		32%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 339,05 [M+H]⁺; LC чистота 99,7% (Время удерживания- 4,86 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 7,92 (с, 1H), 7,85 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=8,5$ Гц, 1H).</p>
<p>N-(5- Метил- 1,3,4- тиадиазол-2-ил)-5- (трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	111		12%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 301,04 [M+H]⁺; LC чистота 98,8% (Время удерживания- 6,24 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 7,24-7,36 (м, 2H), 7,14 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,49 (с, 3H).</p>
<p>N-(5- Метилксазол-2-ил)-5- (трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	112		2%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 284,08 [M+H]⁺; LC чистота 98,6% (Время удерживания- 3,83мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 7,62-7,66 (м, 2H), 7,49 (д, J $=8,5$ Гц, 1H), 6,48 (д, $J =1,3$ Гц, 1H), 2,23 (с, 3H).</p>

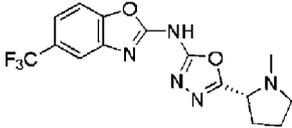
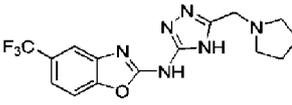
<p><i>N</i>-(4,5-Диметилоксиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	113		6%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 298,10 [M+H]⁺; LC чистота 99,1% (Время удерживания-6,04мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11,76 (уш с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).</p>
<p><i>N</i>-(1,3,4-Оксадиазол-2-ил)-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	114		7%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 271,04 [M+H]⁺; LC чистота 95,5% (Время удерживания-4,25мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8,84 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,1$ Гц, 1H).</p>
<p>6-Хлор-<i>N</i>-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	115		10%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 237,01 [M+H]⁺; LC чистота 96,3% (Время удерживания-4,15 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8,82 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,40 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,1$ Гц, 1H)</p>

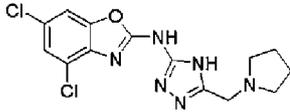
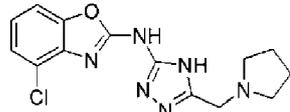
<p><i>N</i>- (4Н-1,2,4-Триазол-3-ил) -5-(трифторметил) бензо[d]оксазол-2-амин</p>	116		6%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 270,11 [M+H]⁺; LC чистота 98,1% (Время удерживания-4,60 мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,25 (с, 1H), 7,63-7,68 (м, 2H), 7,48 (д, $J=8,8$ Гц, 1H).</p>
<p><i>N</i>- (5-Метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил) -5-(трифторметил) бензо[d]оксазол-2-амин</p>	117		6%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 284,14 [M+H]⁺; LC чистота 99% (Время удерживания-4,73 мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+d-TFA): δ 7,71 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,61 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,46 (с, 3H).</p>
<p><i>N</i>- (5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил) -4-(трифторметил) бензо[d]оксазол-2-амин</p>	118		18%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 285,18 [M+H]⁺; LC чистота 99,4% (Время удерживания-4,22мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,31 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,81-6,88 (м, 1H), 2,28 (с, 3H).</p>

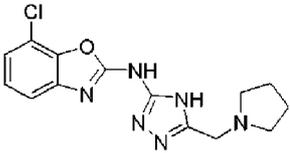
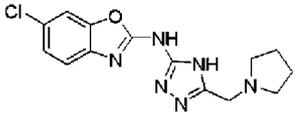
4-Хлор- <i>N</i> -(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-амин	119		15%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 251,14 [M+H] ⁺ ; ЛС чистота 99,4% (Время удерживания-3,91мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 7,05 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,71-6,77 (м, 1H), 2,27 (с, 3H).
4-Хлор- <i>N</i> -(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-амин	120		32%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 237,11 [M+H] ⁺ ; ЛС чистота 97,4% (Время удерживания-3,42 мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 8,36 (с, 1H), 7,09 (д, J=8,0 Hz, 1H), 6,99 (д, J=8,0 Гц), 6,74-6,80 (м, 1H).
7-Хлор- <i>N</i> -(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-амин	121		2%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 250,11 [M+H] ⁺ ; ЛС чистота 96,4% (Время удерживания-4,38 мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ +dTFA): 7,29-7,35 (м, 1H), 7,24-7,28 (м, 2H), 2,47 (с, 3H).

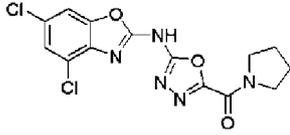
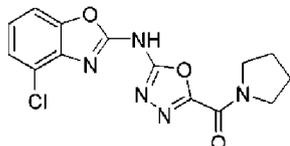
<p>6-Хлор-N-(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	122		2%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 250,15 [M+H]⁺; LC чистота 99,3% (Время удерживания-4,94 мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+dTFA): 7,97 (д, J=1,8 Гц), 7,71 (дд, J =1,8, 8,6 Гц, 1H), 7,46 (дд, J =1,8, 8,6 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H).</p>
<p>4,6-Дихлор-N-(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	123		3%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 284,15 [M+H]⁺; LC чистота 99,4% (Время удерживания-5,01 мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+d-TFA): δ 7,62 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=1,8 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H).</p>
<p>4-Фтор-N-(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	124		2%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 234,20 [M+H]⁺; LC чистота 99% (Время удерживания-4,02 мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+D₂O): δ 7,19-7,33 (м, 1H), 6,92-7,18 (м, 2H), 2,32 (с, 3H).</p>

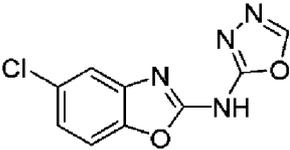
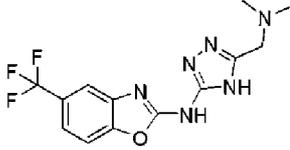
<p>6-хлор-N-(5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	125		7%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 318,20 [M+H]⁺; LC чистота 99,8% (Время удерживания- 5,15 мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d6+d-TFA): δ 7,84 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 2,46 (с, 3H).</p>
<p>(S)-N-(5-(1-метилпирролидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	126		2%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 354,33 [M+H]⁺; LC чистота 98,2% (Время удерживания- 4,73 мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ 7,60-7,66 (м, 2H), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,56 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,01-3,08 (м, 1H), 2,36-2,42 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,15- 2,20 (м, 1H), 2,01- 2,08 (м, 1H), 1,80- 1,92 (м, 2H).</p>

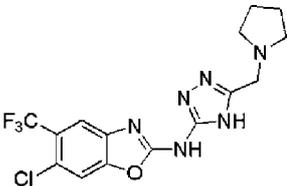
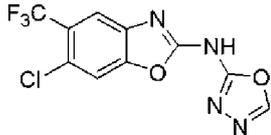
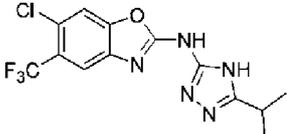
<p>(R)-N-(5-(1-метилпирролидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	127		1%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 354,0 [M+H]⁺; LC чистота 96% (Время удерживания-4,93 мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,64-7,72 (м, 2H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,62 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,04-3,11 (м, 1H), 2,35-2,43 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,16-2,22 (м, 1H), 2,01-2,09 (м, 1H), 1,80-1,93 (м, 2H).</p>
<p>N-(5-(Пирролидин-1-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	128		2%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 353,32 [M+H]⁺; LC чистота 99% (Время удерживания- 4,72 мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) : δ 7,49-7,69 (м, 2H), 7,39 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 2,75 (уш с, 4H), 1,71 (уш с, 4H).</p>

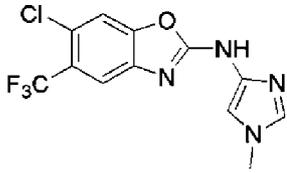
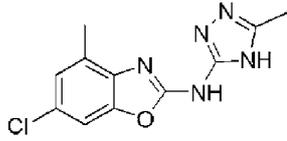
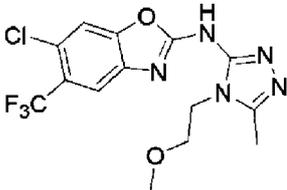
<p>4,6-дихлор-N-(5-(пирролидин-1-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	129		5%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 353,33 [M+H]⁺; LC чистота 96,7% (Время удерживания-4,82мин); 1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,29 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,19-3,24 (м, 4H), 1,99-2,04 (м, 4H).</p>
<p>4-Хлор-N-(5-(пирролидин-1-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	130		2%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 319,36 [M+H]⁺; LC чистота 99,8% (Время удерживания-4,33 мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,37 (уш с, 1H), 7,20 (уш с, 1H), 7,02 (уш с, 1H), 3,82 (с, 2H), 2,67 (уш с, 4H), 1,77 (уш с, 4H).</p>

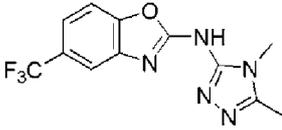
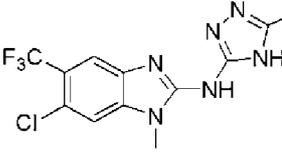
<p>7-Хлор-N-(5-(пирролидин-1-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	131		3%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 319,35 [M+H]⁺; LC чистота 99% (Время удерживания-4,48мин); 1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,28 (дд, J =0,9,7,6 Гц, 1H), 7,14-7,20 (м, 1H), 7,10 (дд, J =0,9,7,6 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 2,90-2,95 (м, 4H), 1,89-1,98 (м, 4H).</p>
<p>6-Хлор-N-(5-(пирролидин-1-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	132		3%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 319,35 [M+H]⁺; LC чистота 99,5% (Время удерживания-4,48 мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,55 (с, 1H), 7,32 (д, J =8,3 Гц, 1H), 7,20 (дд, J =1,6, 8,3 Гц, 1H), 3,73 (с, 2H), 2,63 (уш с, 4H), 1,70-1,75 (м, 4H).</p>

<p>(5-((4,6- Дихлорбен- зо[d]окса- зол-2- ил)амино)- 1,3,4- оксадиазо- л-2- ил)(пирро- лидин-1- ил)метано- н</p>	133		14%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 368,35 [M+H]⁺; ЛС чистота 93,9% (Время удерживания- 5,61); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,30 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,88 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,48 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,88-1,96 (м, 2H), 1,79-1,87 (м, 2H).</p>
<p>(5-((4- Хлорбензо- [d]оксазо- л-2- ил)амино)- 1,3,4- оксадиазо- л-2- ил)(пирро- лидин-1- ил)метано- н</p>	134		11%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 334,37 [M+H]⁺; ЛС чистота 97,4% (Время удерживания- 3,98); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,14 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,77-6,90 (м, 1H), 3,89 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,48 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,88-1,97 (м, 2H), 1,79-1,88 (м, 2H).</p>

<p>5-Хлор-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	135		6%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 236,92 [M+H]⁺; LC чистота 98,8% (Время удерживания-4,11); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,70 (уш с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,54 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=2,0, 8,6$ Гц, 1H).</p>
<p>N-(5-(диметиламино)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	136		2%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 327,35 [M+H]⁺; LC чистота 99,5% (Время удерживания-4,24); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12,24 (уш с, 1H), 7,61 (уш с, 1H), 7,57 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,59 (с, 2H), 2,29 (с, 6H).</p>

<p>6-Хлор-N-(5-(пирролидин-1-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	137		5%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 387,33 [M+H]⁺; LC чистота 97,1% (Время удерживания-5,07); ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,64 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,16 (уш с, 4H), 2,01 (уш с, 4H).</p>
<p>6-Хлор-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	138		13%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 305,02 [M+H]⁺; LC чистота 99,0% (Время удерживания-4,49); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+TFA): δ 8,85 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,78 (с, 1H).</p>
<p>6-Хлор-N-(5-изопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	139		25%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 346,28 [M+H]⁺; LC чистота 90,5% (Время удерживания-3,09); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,72 (уш с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 2,71-2,80 (м, 1H), 1,18 (д, J=6,9 Гц, 6H).</p>

<p>6-Хлор-<i>N</i>- (1-метил- 1<i>H</i>- имидазол- 4-ил)-5- (трифторм етил) бенз о[d]оксаз ол-2-амин</p>	140		20%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 317,34 [M+H]⁺; LC чистота 99,9% (Время удерживания- 5,13 ; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ ; 11,21 (уш с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 3,67 (с, 3H).</p>
<p>6-Хлор-4- метил-<i>N</i>- (5-метил- 4<i>H</i>-1,2,4- триазол- 3- ил) бензо[d]оксазол -2-амин</p>	141		10%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 264,27 [M+H]⁺; LC чистота 99,90% (Время удерживания- 4,83 ; ¹H ЯМР при 295,5 К (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 7,32 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,31 (с, 3H).</p>
<p>6-Хлор-<i>N</i>- (4-(2- метоксиэт ил)-5- метил-4<i>H</i>- 1,2,4- триазол- 3-ил)-5- (трифторм етил) бенз о[d]оксаз ол-2-амин</p>	142		2%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 376,13 [M+H]⁺; LC чистота 97,2% (Время удерживания- 5,52); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11,42 (уш с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 4,22 (т, $J=5,0$ Гц, 2H) 3,65 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 3,23 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).</p>

<p><i>N</i>-(4,5-диметил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	143		10%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 298,22 [M+H]⁺; LC чистота 99,8% (Время удерживания-5,60мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,45 (с, 1H), 7,58 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).</p>
<p>6-Хлор-1-метил-<i>N</i>-(5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин</p>	144		63%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 331,06 [M+H]⁺; LC чистота 99,5% (Время удерживания-5,90мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,08 (с, 2H), 7,52 (уш с, 2H), 4,08 (с, 3H), 2,19 (с, 3H).</p>

Путь получения 14

Гидрохлорид *N*-(5-(Пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин (пример 145)

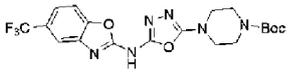
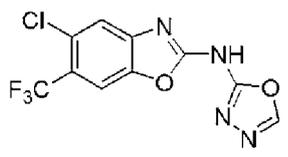


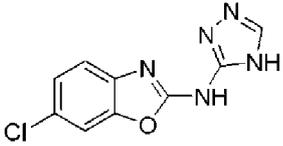
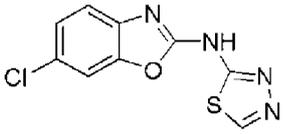
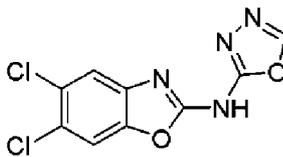
К раствору трет-бутил 4-(5-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 53 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл) добавляли 4 N HCl в 1,4-диоксане (8 мл) и перемешивали при

комнатной температуре в течение 1 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с DCM (10 мл), фильтровали и сушили в вакууме, получая гидрохлорид *N*-(5-пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 185 мг (90%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,96 (уш с, 1H), 8,78 (уш с, 1H), 7,69-7,75 (м, 2H), 7,61 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,23-3,34 (м, 3H), 2,99-3,07 (м, 2H), 2,14-2,19 (м, 2H), 1,87-1,99 (м, 2H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 354,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие примеры получали, следуя пути получения 13 и 14.

Название	При мер	Структура	Выход	Спектральные данные ^1H ЯМР и LCMS
(<i>S</i>)- <i>N</i> -(5-пиперидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин гидрохлорид	146		38%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 340,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LC чистота 99,8% (Время удерживания-4,19 мин); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,25 (уш с, 2H), 7,76 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,93 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,31 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,35-2,49 (м, 1H), 2,23-2,34 (м, 1H), 1,97-2,18 (м, 2H).
<i>N</i> -(5-пиперазин-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин гидрохлорид	147		55%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 369,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LC чистота 97,8% (Время удерживания-4,60 мин); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,20 (уш с, 2H), 7,75

<p>ол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин гидрохлорид</p>				<p>(д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,35 (с, 4H), 2,93 (с, 4H).</p>
<p>трет-бутил 4-(5-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат</p>	148			<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 455,08 $[M+H]^+$; LC чистота 95,0% (Время удерживания-3,11мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,86 (уш с, 1H), 7,90-8,14 (м, 2H) 7,65-7,82 (м, 1H), 3,37-3,46 (м, 8H), 1,42 (с, 9H).</p>
<p>5-Хлор-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	149		12%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 305,03 $[M+H]^+$; LC чистота 99,8% (Время удерживания-3,30мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,79 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,54 (с, 1H)</p>

6-Хлор- N-(4Н- 1,2,4- триазол- 3- ил) бензо [d]оксаз ол-2- амин	150		3%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 236,06 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,5% (Время удерживания-3,87мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,40 (уш с, 1H), 8,20 (уш с, 1H), 7,62 (уш с, 1H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=1,7, 8,4 Гц, 1H),
6-Хлор- N- (1,3,4- тиадиазо л-2- ил) бензо [d]оксаз ол-2- амин	151		15%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 253,01 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,2% (Время удерживания-5,78 мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 14,39 (уш с, 1H), 8,91 (уш с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,50 d, J=8,4 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=1,8, 8,4 Гц, 1H).
5,6- Дихлор- N- (1,3,4- оксадиаз ол-2- ил) бензо [d]оксаз ол-2- амин	152		19%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 271,00 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,2% (Время удерживания-3,11мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,67 (уш с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,58 (с, 1H).

Путь получения 15

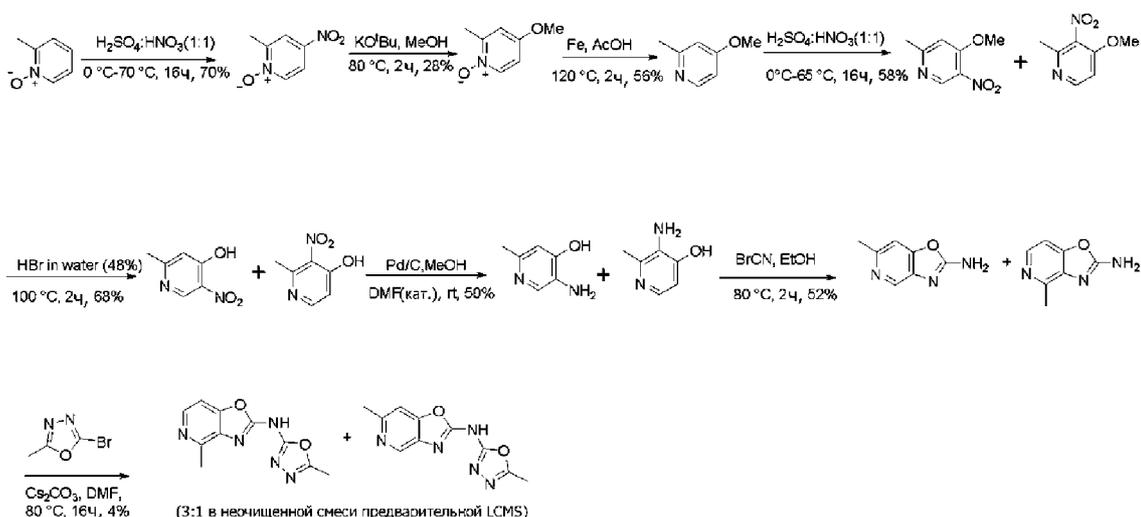
6-Хлор-N-(5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин (пример 153)

Смесь 2,6-дихлор-5-(трифторметил)-1Н-бензо[d]имидазола (150 мг, 590 ммоль) и 5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-амин (63 мг, 649

ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при 120 °С в герметичной пробирке в течение 24 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ очисткой, получая 6-хлор-N-(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин в виде белого твердого остатка. Выход: 41 мг (22%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+D₂O): δ 7,58-8,20 (м, 2H), 2,19 (с, 3H). (MS (ESI+) для CHNOS m/z 316,99 [M+H]⁺).

Путь получения 16

4-Метил-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил) оксазоло [4,5-с]пиридин-2-амин (пример 154)



2-Метил-4-нитропиридин 1-оксид

К раствору 2-метилпиридин 1-оксида (4 г, 36,0 ммоль) в конц. H₂SO₄ (10 мл) медленно добавляли дымящую HNO₃ (10 мл) при 0°С в герметичной пробирке. Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, гасили ледяной водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические фракции сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с 10% EtOAc в гексане (50 мл), получая 2-метил-4-нитропиридин 1-оксид в виде желтого твердого остатка. Выход: 4 г (70%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,41-8,45 (м, 2H), 8,06-8,10 (м, 1H), 2,42 (с 3H).

4-Метокси -2-метилпиридин 1-оксид

К раствору 2-метил-4-нитропиридин 1-оксида (2 г, 12,9 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли t BuOK (4,4 г, 38,9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли H₂O (20 мл), подкисляли до pH 6 1N HCl и экстрагировали 10% MeOH в DCM (3×50 мл). Органический слой промывали H₂O (50 мл), соляным раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 4-метокси -2-метилпиридин 1-оксид в виде коричневого масла. Выход: 500 мг (28%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,11 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,12 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,87-6,91 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).

4-Метокси -2-метилпиридин

К раствору 4-метокси -2-метилпиридин 1-оксида (500 г, 3,59 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) добавляли Fe (602 г, 10,79 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой промывали H₂O (100 мл), соляным раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 4-метокси -2-метилпиридин в виде коричневого масла. Выход: 250 мг (56%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,23 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,76 (д, J=2,2 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,39 (с, 3H); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 124,23 [M+H]⁺.

4-Метокси -2-метил-5-нитропиридин и 4-метокси -2-метил-3-нитропиридин

К охлажденному раствору 4-метокси -2-метилпиридина (700 мг, 5,69 ммоль) в концентрированной H₂SO₄ (10 мл) добавляли смесь H₂SO₄: HNO₃ (1:1, 2 мл) по каплям в герметичной пробирке. Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили ледяной водой (100 мл) и

экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органические фракции сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100–200 мэш), элюируя гексаном–70% EtOAc в гексане, получая смесь региоизомеров, 4-метокси -2-метил-5-нитропиридина и 4-метокси -2-метил-3-нитропиридина, в соотношении 85:15 (по ¹H NMR) в виде желтого твердого остатка. Выход: 550 г (58%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,80 (с, 0,15H), 8,52 (д, J=5,8 Гц, 0,85H), 7,35 (с, 0,15H), 7,30 (д, J=5,8 Гц, 0,85H), 4,04 (с, 0,45H), 3,96 (с, 2,55H), 2,53 (с, 0,45H), 2,42 (с, 2,55H).

2-Метил-5-нитропиридин-4-ол и 2-метил-3-нитропиридин-4-ол

Раствор смеси региоизомеров, 4-метокси -2-метил-5-нитропиридина и 4-метокси -2-метил-3-нитропиридина, (400 мг, 2,38 ммоль) в 33% HBr/AcOH (10 мл) перемешивали при 100 °C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, подщелачивали до pH 8 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органические фракции сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая региоизомерную смесь 2-метил-5-нитропиридин-4-ола и 2-метил-3-нитропиридин-4-ола в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 250 мг (68%); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 154,98 [M+H]⁺.

5-амино-2-метилпиридин-4-ол и 3-амино-2-метилпиридин-4-ол

К раствору смеси региоизомеров, 2-метил-5-нитропиридин-4-ола и 2-метил-3-нитропиридин-4-ола (300 мг, 1,94 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (300 мг) DMF (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере баллона H₂ в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь пропускали через слой целита. Целит промывали MeOH (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O (20 мл), сушили в вакууме, получая региоизомерную смесь 5-амино-2-метилпиридин-4-ола и 3-амино-2-метилпиридин-4-ола в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 120 мг (50%); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 125,03 [M+H]⁺.

6-Метилксазоло[4,5-с]пиридин-2-амин и 4-метилксазоло[4,5-

с] пиридин-2-амин

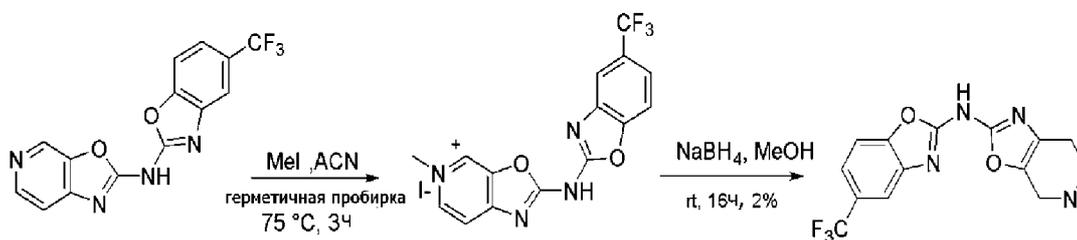
К раствору смеси 5-амино-2-метилпиридин-4-ола и 3-амино-2-метилпиридин-4-ола (1,6 г, 12,9 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли BrCN (2 г, 19,35 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80° С в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O (20 мл), сушили в вакууме, получая региоизомерную смесь 6-метилоксазоло[4,5-с]пиридин-2-амин и 4-метилоксазоло[4,5-с]пиридин-2-амин в виде коричневого твердого остатка. Выход: 1 г (52%); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 150,01 [M+H]⁺.

4-Метил-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил) оксазоло[4,5-с] пиридин-2-амин

К региоизомерной смеси 6-метилоксазоло[4,5-с]пиридин-2-амин и 4-метилоксазоло[4,5-с]пиридин-2-амин (500 мг, 3,35 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 2-бром-5-метил-1,3,4-оксадиазол (597 мг, 3,62 ммоль) и Cs₂CO₃ (3,27 г, 10,1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические фракции сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный остаток (3:1 по предварительной LCMS). Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ, получая основной региоизомер 4-метил-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил) оксазоло[4,5-с]пиридин-2-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 30 мг (4%); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 232,09 [M+H]⁺; LC чистота 99,8% (Время удерживания-3,12); ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,51 (д, *J*=6,2 Гц, 1H), 7,91 (д, *J*=6,2 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,46 (с, 3H). Неосновной региоизомер (6-метил-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил) оксазоло[4,5-с]пиридин-2-амин) нельзя было выделить препаративной ВЭЖХ.

Путь получения 17

5-Метил-N-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[5,4-с]пиридин-2-амин (пример 155)



Йодид 5-Метил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)оксазоло[5,4-с]пиридин-5-ия

Смесь *N*-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)оксазоло[5,4-с]пиридин-2-амина (300 мг, 0,93 ммоль) и CH_3I (200 мг, 1,4 ммоль) в CH_3CN (6 мл) перемешивали при 70 °С в герметичной пробирке в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая йодид 5-метил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)оксазоло[5,4-с]пиридин-5-ия в виде белого твердого остатка и применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. Выход: 180 мг (неочищенный, 74% по LCMS). MS (ESI+) для CHNOS m/z 335,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-Метил-N-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

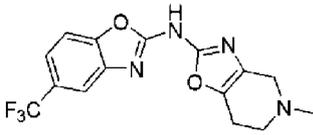
К перемешиваемому раствору йодида 5-метил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)оксазоло[5,4-с]пиридин-5-ия (300 мг, 0,89 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли NaBH_4 (102 мг, 2,68 ммоль) при 0° С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли H_2O (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ, получая 5-метил-N-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[5,4-с]пиридин-2-амин в виде светло-желтого

твёрдого остатка. Выход: 6 мг (2%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7,40 (уш с, 1H), 7,20 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,60 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,56 (уш с, 2H), 2,44 (уш с, 2H), 2,35 (с, 3H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 339,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным йодиду 5-метил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)оксазоло[5,4-с]пиридин-5-ия.

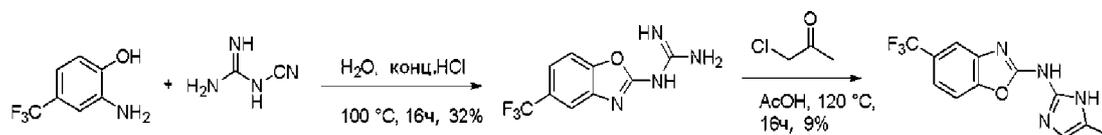
Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ^1H ЯМР и LCMS
Йодид 5-метил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)оксазоло[4,5-с]пиридин-5-ия	145		63%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 335,0 $[\text{M}]^+$.
Йодид 5-метил-2-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)оксазоло[4,5-с]пиридин-5-ия	146		55%	MS (ES+) для CHNOS m/z 232,26 $[\text{M}]^+$.

Следующий пример получали способом, аналогичным 5-метил-N-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[5,4-с]пиридин-2-амину, следуя пути получения 17.

Название	При мер	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
5-Метил- <i>N</i> - (5- (трифторметил)бензо [d]оксазол-2-ил)- 4,5,6,7- тетрагидро оксазоло [4 ,5- с]пиридин- 2-амин	156		3%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 339,35 [M+H] ⁺ ; LC чистота 90,05% (Время удерживания-4,80); ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,70 (с, 1H), 7,54 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,56 (с, 2H), 2,95 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,78 (уш с, 2H), 2,57 (с, 3H).

Путь получения 18

***N*-(5-Метил-1H-имидазол-2-ил)-5-(
(трифторметил)бензо [d]оксазол-2-амин (пример 157)**



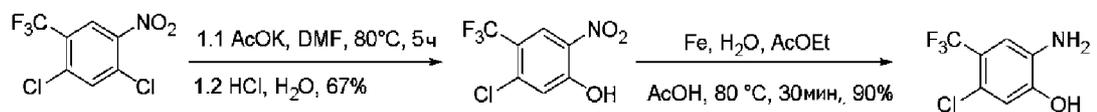
К перемешиваемому раствору 2-амино-4-(трифторметил)фенола (1 г, 5,6 ммоль) в H₂O (10 мл) добавляли цианогванидин (470 мг, 5,6 ммоль) и конц. HCl (0,4 мл, 11,3 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 100° С в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Выпавший твердый остаток фильтровали. Твердый остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100-200 мэш), элюируя 40% EtOAc в гексане, получая 1-(5-(трифторметил)бензо [d]оксазол-2-ил)гуанидин в виде белого твердого остатка. Выход: 420 мг (32%); MS (ESI+) для CHNOS m/z 245. 20 [M+H]⁺; LC чистота 99,6% (Время удерживания-4,78; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆+D₂O): δ 7,57 (с, 1H), 7,45(д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=8,3$ Гц, 1H).

***N*-(5-Метил-1H-имидазол-2-ил)-5-(
(трифторметил)бензо [d]оксазол-2-амин**

К перемешиваемому раствору 1-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)гуанидина (100 мг, 0,40 ммоль) в хлорацетоне (0,5 мл) добавляли АсОН (0,2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 120° С в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, разбавляли ледяной водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100–200 мэш), элюируя гексаном-40% EtOAc в гексане, получая N-(5-метил-1H-имидазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 10 мг (9%); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 283,21 [M+H]⁺; LC чистота 98,7% (Время удерживания-4,99; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,07 (с, 1H), 7,93 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,71 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,88 (уш с, 2H), 2,02 (с, 3H).

Промежуточное соединение 147

2-амино-5-хлор-4-(трифторметил)фенол



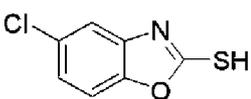
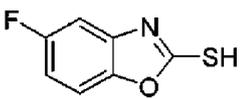
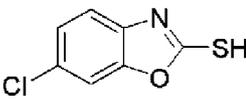
5-Хлор-2-нитро-4-(трифторметил)фенол

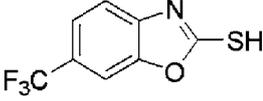
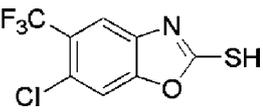
К раствору 1,5-дихлор-2-нитро-4-(трифторметил)бензола (4 г, 15,4 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли порциями ацетат калия (1,7 г, 16,9 ммоль). Реакцию перемешивали при 60 °С в течение 1 ч и при 80 °С в течение 3 ч. Добавляли ацетат калия (1,7 г, 16,9 ммоль), и ее перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, 1N HCl (100 мл) добавляли и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органический слой промывали водой (100 мл), соляным раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, получая 5-хлор-2-нитро-4-(трифторметил)фенол в виде желтого твердого остатка. Выход: 2,5 г (67%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,81 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,31 (с, 1H); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 240,11 [M-

H]⁺.**2-амино-5-хлор-4-(трифторметил) фенол**

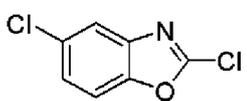
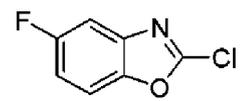
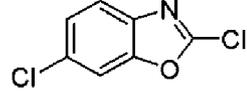
К суспензии Fe (2,9 г, 51,8 ммоль) в AcOH (10 мл) и H₂O (15 мл) при 80 °C добавляли по каплям 5-хлор-2-нитро-4-(трифторметил) фенол (2,5 г, 10,3 ммоль) в EtOAc (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой промывали водой (100 мл), соляным раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 2-амино-5-хлор-4-(трифторметил) фенол в виде белого твердого остатка. Выход: 2,0 г (90%); MS (ESI⁺) для CHNOS *m/z* 210,12 [M-H]⁺.

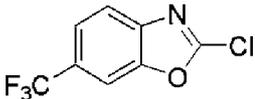
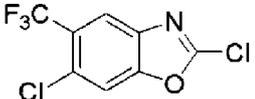
Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным 5-(трифторметил) бензо[d]оксазол-2-тиолу.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
5-Хлорбензо[d]оксазол-2-тиол	148		76%	MS (ESI ⁻) для CHNOS <i>m/z</i> 184,09 [M-H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 14,05 (уш с, 1H), 7,53 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,29-7,33 (м, 2H).
5-Фторбензо[d]оксазол-2-тиол	149		84%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,74 (уш с, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,91-7,01 (м, 2H).
6-Хлорбензо[d]оксазол-2-тиол	150		89%	MS (ESI ⁺) для CHNOS <i>m/z</i> 185,97 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц,

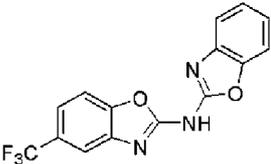
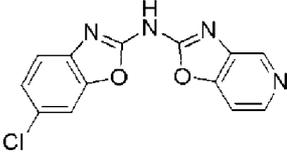
ТИОЛ				DMSO- d_6): δ 14,02 (уш с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,34 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=8,4$ Гц, 1H).
6- (Трифтормети л) бензо [d] ок сазол-2-тиол	151		80%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 218,11 [M-H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 14,12 (уш с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,64 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=8,0$ Гц, 1H).
6-Хлор-5- (трифтормети л) бензо [d] ок сазол-2-тиол	152		91%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 254,03 [M-H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 10,67 (уш с, 1H), 7,56 (с, 2H).

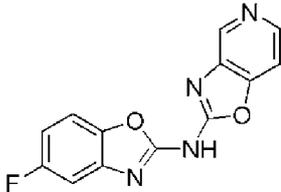
Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным 2-хлор-5-(трифторметил) бензо [d] оксазолу.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
2,5- Дихлорбензо [d] оксазол	153		50%	Продолжали дальше без очистки.
2-Хлор-5- фторбензо [d] оксазол	154		62%	Продолжали дальше без очистки.
2,6- Дихлорбензо [d] оксазол	155		60%	Продолжали дальше без очистки.

2-Хлор-6-(трифторметил) бензо [d] оксазол	156		26%	Продолжали дальше без очистки.
2,6-Дихлор-5-(трифторметил) бензо [d] оксазол	157		60%	Продолжали дальше без очистки.

Следующие примеры получали способом, аналогичным N-циклопропил-2-((5-(трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) амино) тиазол-4-карбоксамиду, следуя пути получения 1.

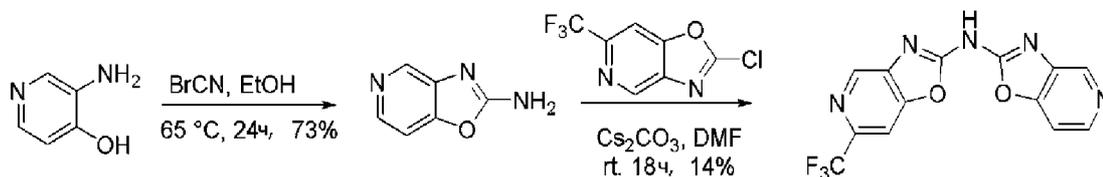
Название	Пример	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
N-(Бензо [d] оксазол-2-ил)-5-(трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	158		14%	MS (ESI+) для CHNOS <i>m/z</i> 320,29 [M+H] ⁺ ; LC чистота 97,6% (Время удерживания-6,19 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,61 (уш с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,76 (д, <i>J</i> =8,6 Гц, 1H), 7,52-7,62 (м, 3H), 7,25-7,38 (м, 2H).
N-(6-Хлорбензо [d] оксазол-2-ил) оксазоло [4,5-с] пиридин-2-амин	159		7%	MS (ESI+) для CHNOS <i>m/z</i> 287,06 [M+H] ⁺ ; LC чистота 95,5% (Время удерживания-4,17 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,48 (д, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 8,06-8,10 (м, 2H), 7,79 (д, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 7,50 (д,

				$J=8,5$ Гц, 1H), 6,48 (д, $J=7,7$ Гц, 1H).
<i>N</i> -(5-Фторбензо[d]оксазол-2-ил)оксазоло[4,5-с]пиридин-2-амин	160		5%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 271,08 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,4% (Время удерживания-3,85 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,16-8,18 (м, 1H), 7,76-7,82 (м, 2H), 7,59-7,61 (м, 1H), 7,16-7,24 (м, 1H), 6,16 (д, $J=7,6$ Гц, 1H).

Путь получения 19

N-(Оксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-6-

(трифторметил) оксазоло[4,5-с]пиридин-2-амин (пример 161)



Оксазоло[4,5-с]пиридин-2-амин

К раствору 3-аминопиридин-4-ола (3 г, 27,2 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли порциями бромциан (3,5 г, 32,7 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 24 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (200 мл) и экстрагировали EtOAc (5×100 мл). Органический слой промывали соляным раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O (100 мл) и сушили в вакууме до оксазоло[4,5-с]пиридин-2-амина. Выход: 2,7 г (73%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,46 (с, 1H), 8,19 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,74 (уш с, 2H), 7,43 (д, $J=5,2$ Гц, 1H);

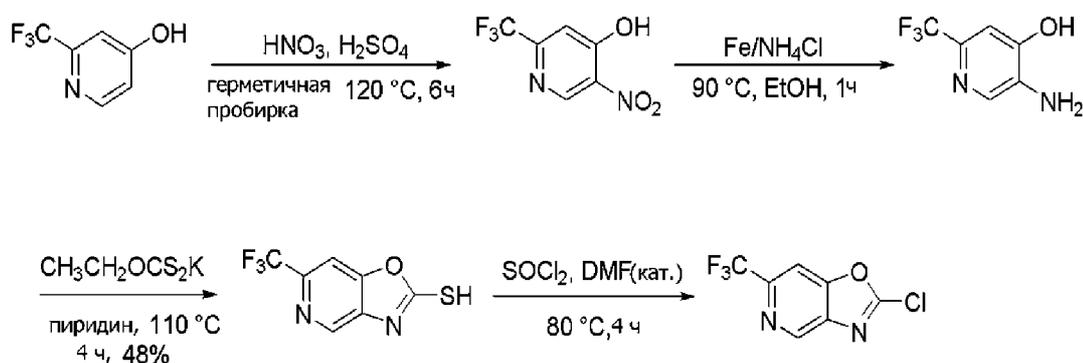
MS (ESI+) для CHNOS m/z 135,95 $[M+H]^+$.

***N*- (Оксазоло [4,5-с] пиридин-2-ил) -6-
(трифторметил) оксазоло [4,5-с] пиридин-2-амин**

К раствору 2-хлор-6-(трифторметил) оксазоло [4,5-с] пиридина (500 мг, 2,25 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли оксазоло [4,5-с] пиридин-2-амин (334 мг, 2,47 ммоль) и Cs_2CO_3 (7,4 г, 225 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду-лед (50 мл) и экстрагировали смесью 10% MeOH/DCM (3x 50 мл). Органические фракции сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный остаток. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, получая *N*-(оксазоло [4,5-с] пиридин-2-ил) -6-(трифторметил) оксазоло [4,5-с] пиридин-2-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 104 мг (14%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,87 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,55 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,93 (д, $J=6,0$ Гц, 1H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 322,02 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 158

2-Хлор-6-(трифторметил) оксазоло [4,5-с] пиридин



5-Нитро-2-(трифторметил) пиридин-4-ол

К охлажденному раствору 2-(трифторметил) пиридин-4-ола (1,95 г, 11,9 ммоль) в концентрированной H_2SO_4 (4,8 мл) в герметичной пробирке добавляли по каплям дымящую HNO_3 (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение 6 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc (3x100 мл). Органические фракции сушили (Na_2SO_4), фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении, получая 5-нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-ол в виде коричневого твердого остатка. Выход: 2,2 г (неочищенный); MS (ESI+) для CHNOS m/z 209,20 [M+H]⁺.

5-амино-2-(трифторметил)пиридин-4-ол

К раствору 5-нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-ола (2,2 г, 10,5 ммоль) добавляли хлорид аммония (2,9 г, 52,8 ммоль), порошок Fe (2,9 г, 52,8 ммоль) и воду (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 1 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические фракции сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-амино-2-(трифторметил)пиридин-4-ол в виде коричневой жидкости. Выход: 890 мг (неочищенный); MS (ESI+) для CHNOS m/z 179,01 [M+H]⁺.

6-(Трифторметил)оксазоло[4,5-с]пиридин-2-тиол

К раствору 5-амино-2-(трифторметил)пиридин-4-ола (2,0 г, 11,2 ммоль) в пиридине (20 мл) добавляли этилксантат калия (2,2 г, 13,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли до pH 4-5 медленным добавлением 1,0N HCl. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Органические фракции сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O (25 мл), получая 6-(трифторметил)оксазоло[4,5-с]пиридин-2-тиол в виде коричневого твердого остатка. Выход: 1,1 г (50%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,63 (с, 1H), 8,20 (с, 1H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 220,93 [M+H]⁺.

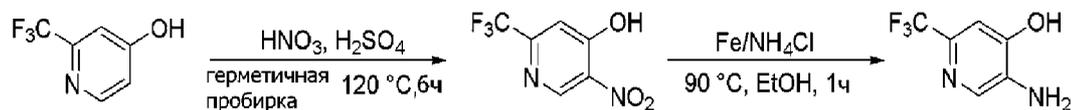
2-Хлор-6-(трифторметил)оксазоло[4,5-с]пиридин

К раствору 6-(трифторметил)оксазоло[4,5-с]пиридин-2-тиола (300 мг, 1,77 ммоль) в SOCl₂ (3 мл) добавляли DMF (кат) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель

удаляли при пониженном давлении в атмосфере N_2 , получая 2-хлор-6-(трифторметил)оксазоло[4,5-с]пиридин в виде коричневой жидкости. Выход: 400 мг (неочищенный). Неочищенный остаток применяли далее без любой очистки.

Промежуточное соединение 159

5-амино-2-(трифторметил)пиридин-4-ол



5-Нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-ол

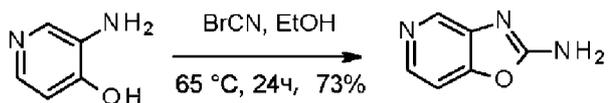
К охлажденному раствору 2-(трифторметил)пиридин-4-ола (1,95 г, 11,9 ммоль) в концентрированной H_2SO_4 (4,8 мл) в герметичной пробирке добавляли по каплям дымящую HNO_3 (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 6 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и гасили ледяной водой. Смесь экстрагировали $EtOAc$ (3×100 мл), органические фракции сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 5-нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-ол в виде коричневого твердого остатка. Выход: 2,2 г (неочищенный); MS (ESI+) для $CHNOS$ m/z 209,20 $[M+H]^+$.

5-амино-2-(трифторметил)пиридин-4-ол

К раствору 5-нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-ола (2,2 г, 10,5 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли хлорид аммония (2,9 г, 52,8 ммоль), порошок Fe (2,9 г, 52,8 ммоль) и воду (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (3×50 мл). Органические фракции сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 5-амино-2-(трифторметил)пиридин-4-ол в виде коричневой жидкости. Выход: 890 мг (неочищенный); MS (ESI+) для $CHNOS$ m/z 179,01 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 160

Оксазоло[4,5-с]пиридин-2-амин

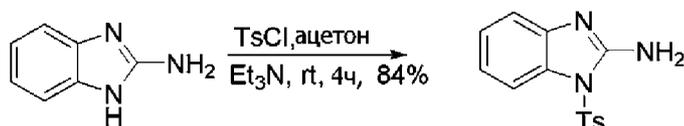


Оксазоло [4,5-с] пиридин-2-амин

К раствору 3-аминопиридин-4-ола (3 г, 27,2 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли бромциан (3,5 г, 32,7 ммоль) при комнатной температуре порциями. Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 24 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (200 мл) и экстрагировали EtOAc (5×100 мл). Органический слой промывали соляным раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O (100 мл) и сушили в вакууме до оксазоло[4,5-с]пиридин-2-амина. Выход: 2,7 г (73%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,46 (с, 1H), 8,19 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,74 (уш с, 2H), 7,43 (д, J=5,2 Гц, 1H); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 135,95 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 161

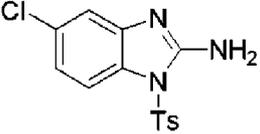
1-Тозил-1H-бензо[d]имидазол-2-амин



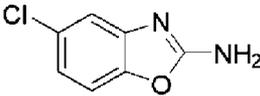
К раствору 1H-бензо[d]имидазол-2-амина (5 г, 37,5 ммоль) в ацетоне (50 мл) медленно добавляли триэтиламин (15,8 ммоль, 112,7 ммоль) и TsCl (8,5 г, 45,1 ммоль) в ацетоне (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток добавляли к H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой промывали соляным раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с DCM (100 мл), сушили в вакууме, получая 1-тозил-1H-бензо[d]имидазол-2-амин в виде коричневого твердого остатка. Выход: 9 г (84%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,14 (уш с, 1H), 7,93 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,30 (уш с,

2H), 7,09–7,15 (м, 2H), 6,99–7,06 (м, 1H), 2,35 (с, 3H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 288,09 [M+H]⁺.

Следующее промежуточное соединение получали способом, аналогичным 1-тозил-1H-бензо[d]имидазол-2-амину.

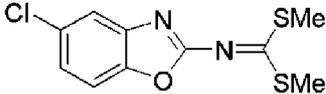
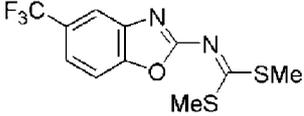
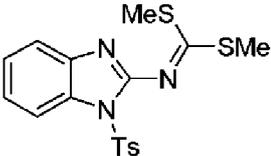
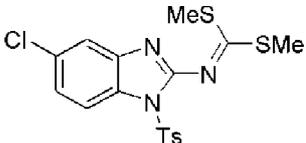
Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
5-Хлор-1-тозил-1H-бензо[d]имидазол-2-амин	162		61%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 322,29 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,89–7,97 (м, 2H), 7,63 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,42–7,49 (м, 2H), 7,34 (уш с, 1H), 7,21 (уш с, 1H), 7,12–7,27 (м, 1H), 7,01–7,05 (м, 1H), 2,36 (с, 3H).

Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным оксазоло[4,5-с]пиридин-2-амину.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
5-Хлорбензо[d]оксазол-2-амин	163		78%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 167,18 [M-H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,55 (с, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,10–7,19 (м, 2H).

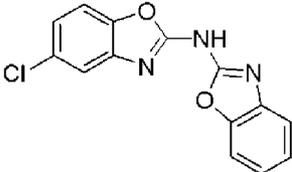
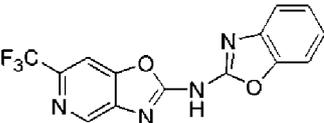
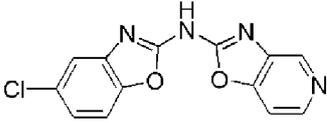
Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным диметил бензо[d]оксазол-2-илкарбонимидодитиоату.

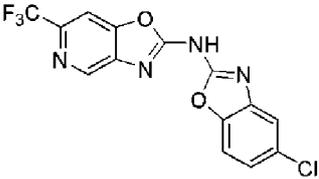
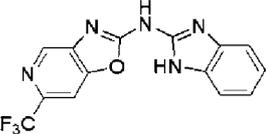
Название	Промежуточное	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
	точное			

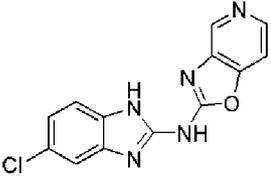
	соединение			
Диметил (5-хлорбензо [d]оксазол-2-ил) карбонимидодитионат	164		50%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 273,13 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,75 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,34-7,38 (м, 1H), 2,67 (с, 6H).
Диметил (5-(трифторметил)бензо [d]оксазол-2-ил) карбонимидодитионат	165		13%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 306,91 [M+H] ⁺ .
Диметил (1-тозил-1H-бензо [d]имидазол-2-ил) карбонимидодитионат	166		35%.	MS (ESI+) для CHNOS m/z 280,97 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,96 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,89-7,93 (м, 1H), 7,55-7,69 (м, 1H), 7,46 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,29-7,34 (м, 2H), 2,67 (с, 6H), 2,35 (с, 3H).
Диметил (5-хлор-1-тозил-1H-бензо [d]имидазол-2-ил) карбонимидодитионат	167		10%.	MS (ESI+) для CHNOS m/z 426,12 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,01 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,82

ил) карбони мидодитиоа т				(д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,66 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,36-7,47 (м, 3H), 2,62 (с, 6H), 2,36 (с, 3H).
--------------------------------	--	--	--	---

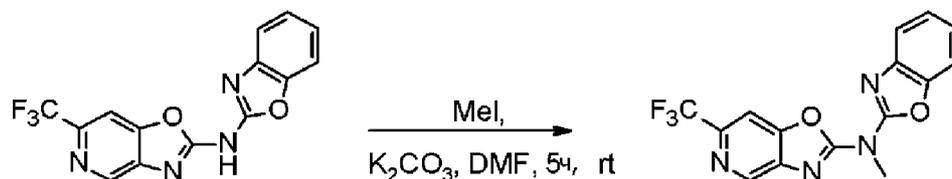
Следующие соединения получали способом, аналогичным 5-хлор-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо[d]оксазол-2-амину, следуя пути получения 3.

Название	Пример	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
N-(Бензо[d]оксазол-2-ил)-5-хлорбензо[d]оксазол-2-амин	162		6%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 286,06 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,0% (Время удерживания- 4,39 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,70 (уш с, 1H), 7,48-7,54 (м, 4H), 7,18-7,31 (м, 3H).
N-(Бензо[d]оксазол-2-ил)-6-(трифторметил)оксазол[4,5-с]пиридин-2-амин	163		12%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 320,71 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,9% (Время удерживания- 5,03 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 8,58 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,32- 7,38 (м, 2H), 7,10- 7,16 (м, 1H), 6,99- 7,06 (м, 1H).
N-(5-Хлорбензо[d]оксазол-2-ил)оксазол	164		5%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 287,02 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,7% (Время удерживания- 4,51 мин); ¹ H ЯМР

ло [4,5-с] пиридин-2-амин				(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,34 (уш с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,38 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,40-7,70 (м, 3H), 7,23 (д, $J=8,2$ Гц, 1H).
N-(5-Хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-6-(трифторметил)оксазол[4,5-с] пиридин-2-амин	165		15%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 355,03 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,8% (Время удерживания-6,71 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,64 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,36 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,02-7,06 (м, 1H).
N-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-(трифторметил)оксазол[4,5-с] пиридин-2-амин	166		27%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 320,09 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,7% (Время удерживания-5,82 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,45 (уш с, 2H), 8,76 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,44-7,48 (м, 2H), 7,19-7,24 (м, 2H).
N-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол	167		30%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 319,10 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,8% (Время удерживания-4,62 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,33 (уш с, 2H),

ол-2-амин				7,59-7,66 (м, 2H), 7,41-7,49 (м, 3H), 7,16-7,25 (м, 2H).
<i>N</i> -(5-Хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)оксазоло[4,5-с]пиридин-2-амин	168		28%	MS (ESI+) для CHNOS <i>m/z</i> 286,04 [M+H] ⁺ ; LC чистота 97,5% (Время удерживания- 4,62 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 8,87 (с, 1H), 8,62 (д, <i>J</i> =5,9 Гц, 1H), 8,05 (д, <i>J</i> =5,9 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,45 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,24 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H).

Путь получения 20

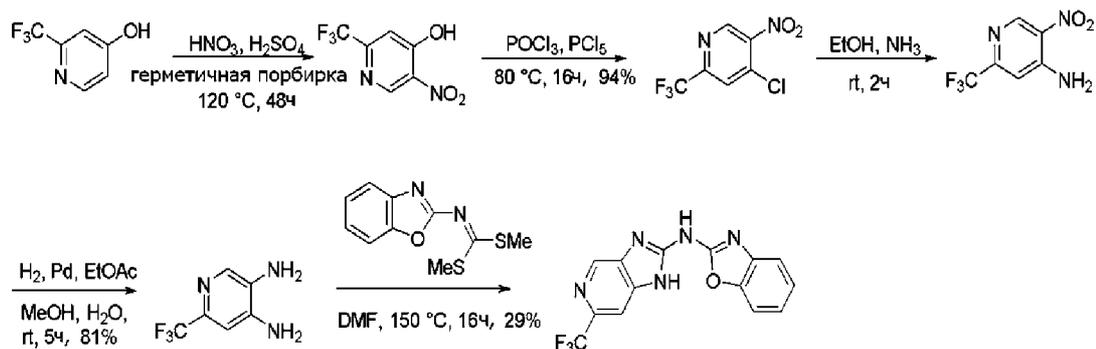
N-(бензо[d]оксазол-2-ил)-*N*-метил-6-(трифторметил)оксазоло[4,5-с]пиридин-2-амин (пример 169)

К раствору *N*-(бензо[d]оксазол-2-ил)-6-(трифторметил)оксазоло[4,5-с]пиридин-2-амина (300 мг, 0,93 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли K₂CO₃ (388 мг, 2,81 ммоль) и метилиодид (0,2 мл, 2,81 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли в вакууме, и воду (5,0 мл) добавляли к остатку и экстрагировали EtOAc (3x 25 мл). Органический слой промывали соляным раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией, получая *N*-(бензо[d]оксазол-2-ил)-*N*-метил-6-(трифторметил)оксазоло[4,5-с]пиридин-2-амин в виде грязно-белого

твердого остатка. Выход: 160 мг (51%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,11 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,72 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,32–7,41 (м, 2H), 4,11 (с, 3H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 335,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Путь получения 21

N-(6-(Трифторметил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин (пример 170)



5-Нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-ол

К охлажденному раствору 2-(трифторметил)пиридин-4-ола (10 г, 11,9 ммоль) в концентрированной H_2SO_4 (4,8 мл) добавляли по каплям дымящую HNO_3 (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 48 ч в герметичной пробирке. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органические фракции сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-ол в виде коричневого твердого остатка. Выход: 3,0 г (23%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,08 (с, 1H), 7,43 (с, 1H) MS (ESI+) для CHNOS m/z 208,98 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-Хлор-5-нитро-2-(трифторметил)пиридин

К перемешиваемому раствору 5-нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-ола (3,9 г, 0,014 моль) в POCl_3 (2 мл, 0,021 моль) добавляли PCl_5 (4,5 г, 0,021 моль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DCM (100 мл) и промывали водой (100 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл) и соляным раствором (100 мл). Органические фракции сушили (Na_2SO_4), фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении, получая 4-хлор-5-нитро-2-(трифторметил)пиридин в виде желтого масла. Выход: 3,0 г (94%); ^1H ЯМР (400 МГц; $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,42 (с, 1H), 8,56 (с, 1H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 227,34 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-Нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-амин

Перемешиваемый раствор 4-хлор-5-нитро-2-(трифторметил)пиридина (1,0 г, 4,42 ммоль) в EtOH (20 мл) продували газообразным NH_3 при -78 °C в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в герметичной пробирке. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая 5-нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-амин в виде желтого твердого остатка. Выход: 1,0 г (неочищенный); ^1H ЯМР (400 МГц; $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,02 (с, 1H), 7,39 (с, 1H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 208,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-(Трифторметил)пиридин-3,4-диамин

К перемешиваемому раствору 5-нитро-2-(трифторметил)пиридин-4-амина (1 г, 4,83 ммоль) в MeOH/EtOAc (1,5:1) добавляли 50% Pd/C (1 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере H_2 (1 атм). ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали через слой целита и промывали MeOH (50 мл). Фильтрат упаривали в вакууме, получая 6-(трифторметил)пиридин-3,4-диамин в виде вязкой жидкости. Выход: 700 мг (81%); ^1H ЯМР (400 МГц; $\text{DMSO-}d_6$): δ 7,69 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,73 (уш с, 2H), 5,08 (уш с, 2H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 178,03 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

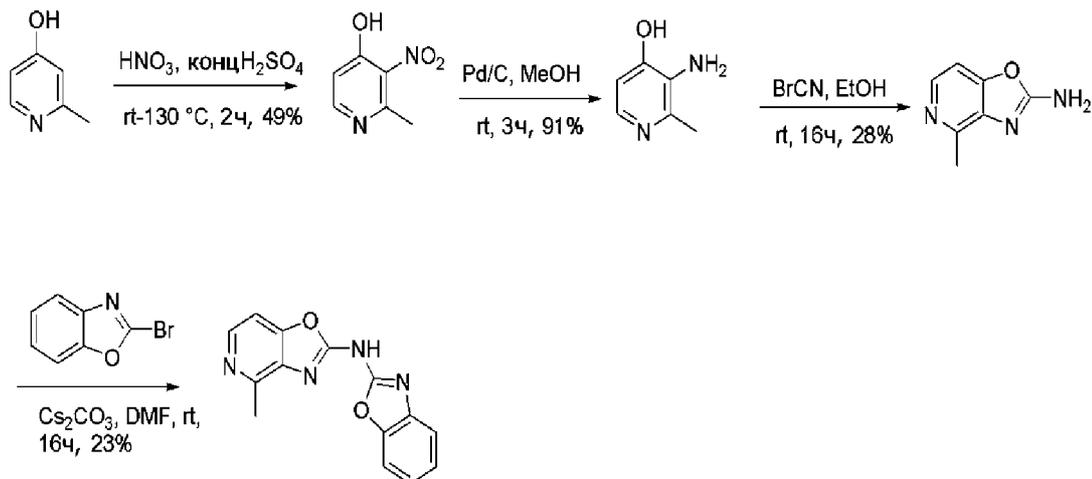
N-(6-(Трифторметил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин

Смесь 6-(трифторметил)пиридин-3,4-диамина (400 мг, 2,25 ммоль) и диметилбензо[d]оксазол-2-илкарбонимидодитиоата (537 мг, 2,25 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при 150 °C в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду-лед (50 мл). Выпавший осадок фильтровали, промывали H_2O (100 мл), растирали с Et_2O (25 мл) и сушили при пониженном давлении,

получая *N*-(6-(трифторметил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 210 мг (29%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,74 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,49–7,53 (м, 2H), 7,22–7,28 (м, 1H), 7,14–7,20 (м, 1H); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 320,08 [M+H]⁺.

Путь получения 22

N-(Бензо[d]оксазол-2-ил)-4-метилоксазоло[4,5-с]пиридин-2-амин (пример 171)



2-Метил-3-нитропиридин-4-ол

К раствору дымящей азотной кислоты (6,6 мл, 158,8 ммоль) и конц. серной кислоты (6,6 мл, 123,8 ммоль) добавляли 2-метилпиридин-4-ол (3 г, 27,5 ммоль) порциями при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 130 °С в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед и нейтрализовали до pH ~7, применяя Na₂CO₃. Желтый выпавший твердый остаток фильтровали и сушили в вакууме при 60 °С. Твердый остаток растворяли в MeOH (50 мл) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Суспензию фильтровали, и твердый остаток выбрасывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 2-метил-3-нитропиридин-4-ол в виде желтого твердого остатка. Выход: 2,0 г (49%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,53 (д, *J*=3,2 Гц, 1H), 7,47 (д, *J*=6,1 Гц, 1H), 5,95–6,05 (м, 1H), 2,08 (с, 3H); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 155,24 [M+H]⁺.

3-амино-2-метилпиридин-4-ол

К раствору 2-метил-3-нитропиридин-4-ола (1,5 г, 9,74 ммоль)

в MeOH (60 мл) добавляли 10% Pd/C (1,5 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере баллона H₂ в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь пропускали через слой целита. Целит промывали MeOH (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 3-амино-2-метилпиридин-4-ол в виде коричневого полутвердого остатка. Выход: 1,1 г (91%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,17 (д, *J*=5,8 Гц, 1H), 5,84 (д, *J*=5,8 Гц, 1H), 3,75 (уш с, 2H), 2,06 (с, 3H). MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 125,14 [M+H]⁺.

4-Метилксазоло [4,5-с] пиридин-2-амин

К раствору 3-амино-2-метилпиридин-4-ола (500 мг, 4,03 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли бромциан (1,3 г, 12,1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали 10% MeOH в DCM (3×30 мл). Органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100-200 мэш), элюируя 10% MeOH в EtOAc, получая 4-метилксазоло [4,5-с] пиридин-2-амин в виде светло-желтого твердого остатка. Выход: 170 мг (28%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,05 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,62 (уш с, 2H), 7,26 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 150,19 [M+H]⁺.

N-(Бензо [d] оксазол-2-ил) -4-метилксазоло [4,5-с] пиридин-2-амин

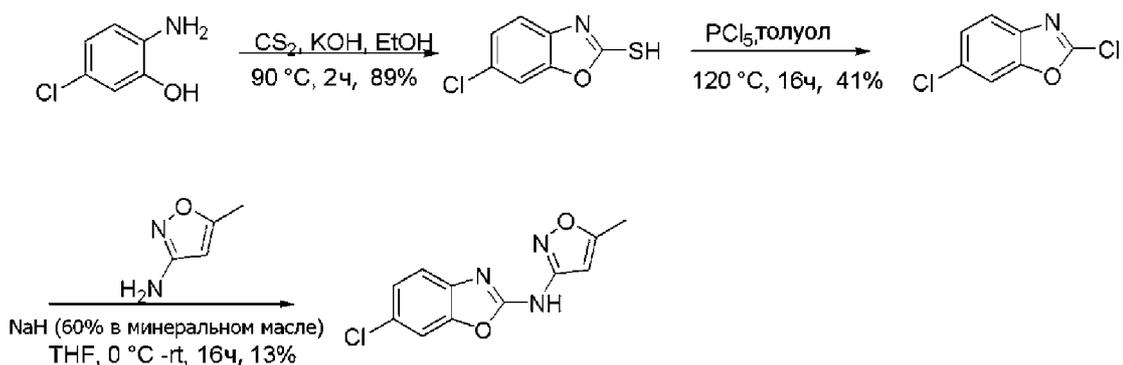
К раствору 4-метилксазоло [4,5-с] пиридин-2-амина (170 мг, 1,14 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 2-бромбензо [d] оксазол (337 мг, 1,71 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,1 г, 3,42 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растирали с 10% IPA в CHCl₃ (5×20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, получая N-(бензо [d] оксазол-2-ил) -4-метилксазоло [4,5-с] пиридин-2-амин в

виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 73 мг (23%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,55 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,37-7,43 (м, 1H), 7,31-7,36 (м, 1H), 2,90 (с, 3H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 267,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Путь получения 23

6-Хлор-N-(5-метилизоксазол-3-ил)бензо[d]оксазол-2-амин

(пример 172)



6-Хлорбензо[d]оксазол-2-тиол

К раствору KOH (4,7 г, 83,8 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли 2-амино-5-хлорфенол (4,0 г, 27,8 ммоль) и CS_2 (5,10 мл, 83,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный остаток. Остаток подкисляли 1,0N HCl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органический слой промывали соляным раствором (100 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 6-хлорбензо[d]оксазол-2-тиол в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 4,6 г (89%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 14,02 (уш с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,34 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=8,4$ Гц, 1H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 185,97 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2,6-Дихлорбензо[d]оксазол

К раствору 6-хлорбензо[d]оксазол-2-тиола (5,0 г, 27,1 ммоль) в толуоле (150 мл) добавляли PCl_5 (28,2 г, 136 ммоль) порциями при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась.

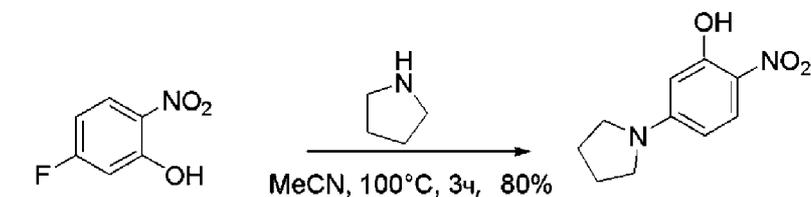
Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток растворяли в Et₂O (100 мл). Нерастворимый твердый остаток фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100–200 мэш), элюируя гексаном–3% EtOAc в гексане, получая 2,6-дихлорбензо[d]оксазол в виде оранжевого твердого остатка. Выход: 2,1 г (41%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,01 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=1,6, 8,6 Гц, 1H).

6-Хлор-N-(5-метилизоксазол-3-ил)бензо[d]оксазол-2-амин

К раствору 5-метилизоксазол-3-амина (300 мг, 3,06 ммоль) в сухом THF (10 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 366 мг, 9,17 ммоль) при 0 °С. Полученную в результате смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин и добавляли 2,6-дихлорбензо[d]оксазол (575 мг, 3,06 ммоль). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl раствор (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органический слой промывали соляным раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O (25 мл) и сушили в вакууме, получая N-циклопропил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид в виде желтого твердого остатка. Выход: 99 мг (13%); MS (ESI+) для CHNOS m/z 249,99 [M+H]⁺; LC чистота 99,8% (Время удерживания=5,96мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+D₂O): δ 7,60 (с, 1H), 7,39 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 2,35 (с, 3H).

Промежуточное соединение 168

2-Нитро-5-(Пирролидин-1-ил) фенол



Смесь 5-фтор-2-нитрофенола (5,0 г, 31,8 ммоль) и

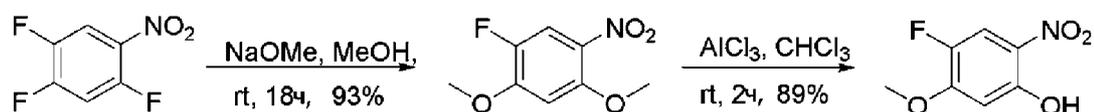
пирролидина (6,8 г, 95,5 ммоль) в CH₃CN (30 мл) перемешивали в герметичной пробирке при 100 °С в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с гексаном (25 мл) и сушили при пониженном давлении, получая 2-нитро-5-(пирролидин-1-ил)фенол. Выход: 5,3 г (80%); MS (ESI+) для CHNOS m/z 209,30 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным 2-нитро-5-(пирролидин-1-ил) фенолу.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
2-Нитро-5-(пиперидин-1-ил) фенол	169		58%	
5-Морфолино-2-нитрофенол	170		95%	

Промежуточное соединение 171

4-Фтор-5-метокси-2-нитрофенол



1-Фтор-2,4-диметокси-5-нитробензол

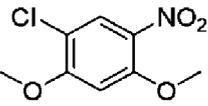
К раствору 1,2,4-трифтор-5-нитробензола (10 г, 56,5 ммоль) в MeOH (80 мл) медленно добавляли метоксид натрия (25% в MeOH, 27,0 мл, 124 ммоль) при 0°С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь упаривали при пониженном

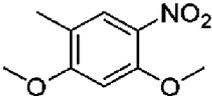
давлении, разбавляли EtOAc (200 мл), промывали водной 1,0M лимонной кислотой (200 мл) и соляным раствором (100 мл). Органические фракции сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 1-фтор-2,4-диметокси-5-нитробензол в виде желтого твердого остатка. Выход: 10,6 г (93%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,95-7,99 (м, 1H), 7,01-7,03 (м, 1H), 4,01 (уш с, 6H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 202,09 [M+H⁺].

4-Фтор-5-метокси-2-нитрофенол

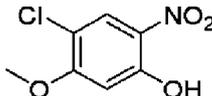
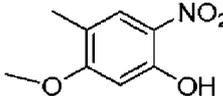
К раствору 1-фтор-2,4-диметокси-5-нитробензола (6,0 г, 29,8 ммоль) в CHCl₃ (50 мл) добавляли AlCl₃ (6,0 г, 44,8 ммоль) порциями при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду-лед (100 мл), подкисляли до pH 2 1,0 N HCl и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органические фракции сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100-200 мэш), элюируя 40% EtOAc в гексане, получая 4-фтор-5-метокси-2-нитрофенол в виде желтого твердого остатка. Выход: 5,0 г (89%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,98 (уш с, 1H), 7,72-7,98 (м, 1H), 6,70-6,95 (м, 1H), 3,92 (с, 3H); MS (ESI-) для CHNOS m/z 186,06 [M-H]⁻.

Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным 1-фтор-2,4-диметокси-5-нитробензолу.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
1-Хлор-2,4-диметокси-5-нитробензол	172		76%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 218,16 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 8,09 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,03 (с, 3H), 4,00 (с, 1H)

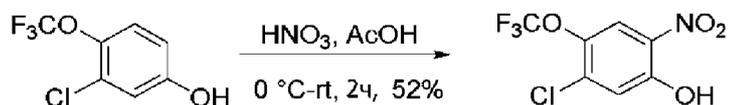
1,5- Диметокси -2-метил- 4- нитробенз ол	173		69%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 198,11 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 7,84 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,16 (с, 3H)
---	-----	---	-----	--

Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным 4-фтор-5-метокси-2-нитрофенолу (стадия 2).

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
4-Хлор-5-метокси-2-нитрофенол	174		87%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 202,06 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,21 (уш с, 1H), 8,07 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 3,93 (с, 3H)
5-Метокси-4-метил-2-нитрофенол	175		94%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 182,13 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 11,03 (уш с, 1H), 7,85 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,15 (с, 3H)

Промежуточное соединение 176

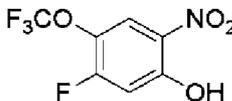
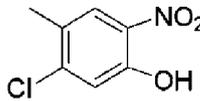
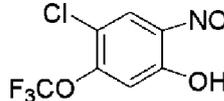
5-Хлор-2-нитро-4-(трифторметокси) фенол

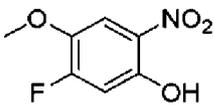
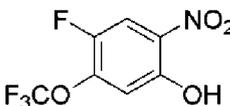
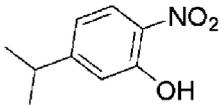


К раствору 3-хлор-4-(трифторметокси) фенола (5,0 г, 28,3 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) медленно добавляли раствор азотной кислоты (1,4 мл, 33,96 ммоль) в уксусной кислоте (4,0 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (200 мл),

экстрагировали EtOAc (3×100 мл) и промывали соляным раствором (200 мл). Органические фракции сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100–200 мэш), элюируя 5% EtOAc в гексане, получая 5-хлор-2-нитро-4-(трифторметокси)фенол в виде желтого твердого остатка. Выход: 3,2 г (52%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 11,98 (уш с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,36 (с, 1H). MS (ESI-) для CHNOS *m/z* 256,07 [M-H]⁻.

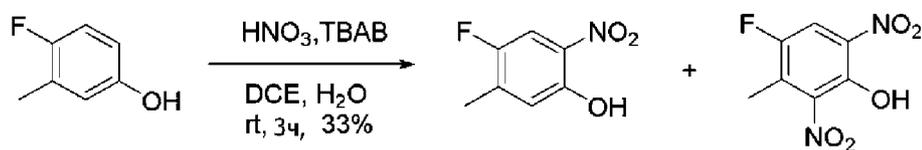
Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным 5-хлор-2-нитро-4-(трифторметокси)фенолу.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
5-Фтор-2-нитро-4-(трифторметокси)фенол	177		52%	MS (ESI-) для CHNOS <i>m/z</i> 240,16 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11,98 (уш с, 1H), 8,20–8,26 (м, 1H), 7,15–7,20 (м, 1H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , Развязка по фтору): δ 11,99 (уш с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,18 (с, 1H)
5-Хлор-4-метил-2-нитрофенол	178		30%	MS (ESI-) для CHNOS <i>m/z</i> 186,16 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 10,44 (уш с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 2,36 (с, 3H).
4-Хлор-2-нитро-5-(трифторметокси)фенол	179		73%	MS (ESI-) для CHNOS <i>m/z</i> 256,10 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11,98 (уш с, 1H), 8,28

				(с, 1H), 7,25 (с, 1H)
5-Фтор-4-метокси-2-нитрофенол	180		16%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 186,15 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 10,88 (уш с, 1H), 7,62-7,71 (м, 1H), 6,99-7,06 (м, 1H), 3,85 (с, 3H)
4-Фтор-2-нитро-5-(трифторметокси)фенол	181		57%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 240,05 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11,61 (уш с, 1H), 8,15-8,23 (м, 1H), 7,24-7,27 (м, 1H)
5-Изопропил-2-нитрофенол	182		15%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 180,28 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 10,74 (уш с, 1H), 7,28-7,38 (м, 1H), 6,86-6,94 (м, 2H), 2,65-2,74 (м, 1H), 1,18 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H)

Промежуточное соединение 183

4-Фтор-5-метил-2-нитрофенол



К раствору 4-фтор-3-метилфенола (10,0 г, 79,3 ммоль) в DCE:H₂O (1:2, 150 мл) добавляли TBAB (2,6 г, 7,93 ммоль) и HNO₃ (6,6 мл, 15,9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали DCM (3×100 мл).

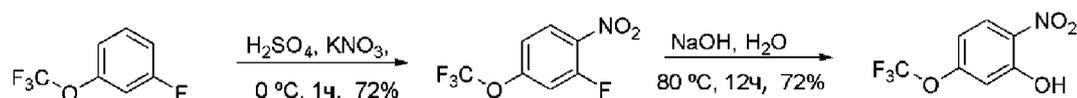
Органический слой промывали соляным раствором (100 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100–200 мэш), элюируя 5% EtOAc в гексане, получая 4-фтор-5-метил-2-нитрофенол в виде желтого твердого остатка. Выход: 4,5 г (33%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,81 (уш с, 1H), 7,73–7,77 (м, 1H), 7,01–7,05 (м, 1H), 2,32 (с, 3H); MS (ESI-) для CHNOS m/z 170,05 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Образование точного региоизомера дополнительно подтверждали ЯМР с развязкой по фтору.

Следующее промежуточное соединение получали способом, аналогичным 4-фтор-5-метил-2-нитрофенолу.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ^1H ЯМР и LCMS
5-Фтор-4-метил-2-нитрофенол	184		42%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 170,10 $[\text{M}-\text{H}]^-$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,14 (уш с, 1H), 7,90–7,94 (м, 1H), 6,86–6,91 (м, 1H), 2,50 (с, 3H)
4-хлор-5-метил-2-нитрофенол	185		20%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 186,15 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Промежуточное соединение 186

2-Нитро-5-(трифторметокси) фенол



2-Фтор-1-нитро-4-(трифторметокси) бензол

К раствору 1-фтор-3-(трифторметокси)бензола (2,0 г, 11,1 ммоль) в H_2SO_4 (5,0 мл) добавляли KNO_3 (1,34 г, 13,3 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой

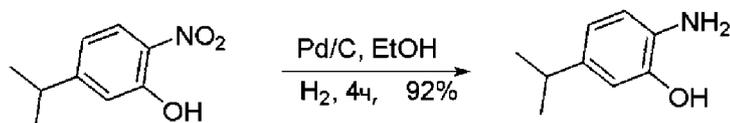
сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с 10% EtOAc в гексане, получая 2-фтор-1-нитро-4-(трифторметокси)бензол в виде желтой жидкости. Выход: 1,8 г (неочищенный). Предварительные данные показали продукт, и его применяли в следующей стадии без дополнительной очистки.

2-Нитро-5-(трифторметокси)фенол

К раствору 2-фтор-1-нитро-4-(трифторметокси)бензола (1,8 г, 7,90 ммоль) в H_2O (10 мл) добавляли NaOH (950 мг, 23,8 ммоль) при комнатной температуре. Затем, реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с диэтиловым эфиром (20 мл), с последующим растиранием с ацетоном (20 мл), и сушили при пониженном давлении, получая 2-нитро-5-(трифторметокси)фенол в виде желтого твердого остатка. Выход: 1,3 г (72%); MS (ESI+) для CHNOS m/z 222,02 $[\text{M}+\text{H}]^-$. LC чистота 89-3% (Время удерживания-1,99 мин).

Промежуточное соединение 187

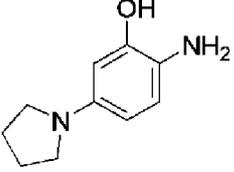
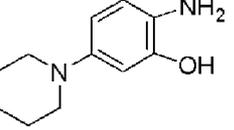
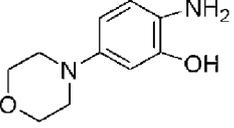
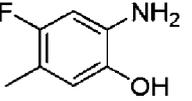
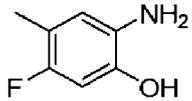
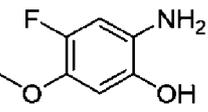
2-амино-5-изопропилфенол



К раствору 5-изопропил-2-нитрофенола (2,0 г, 11 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли 10% Pd/C (1,0 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере баллона H_2 в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь пропускали через слой целлита, и целит промывали EtOH (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 2-амино-5-изопропилфенол в виде желтоватого твердого остатка. Выход: 1,2 г (70%); MS (ESI+) для CHNOS m/z 152,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным 2-амино-5-изопропилфенолу.

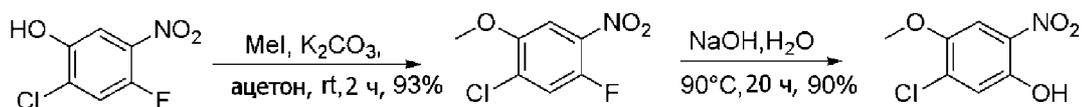
Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS

2-амино-5-(пирролидин-1-ил) фенол	188		51%	Предварительные данные показали продукт. Применяли в следующей стадии без дополнительной очистки.
2-амино-5-(пиперидин-1-ил) фенол	189		46%	Предварительные данные показали продукт. Применяли в следующей стадии без дополнительной очистки.
2-амино-5-морфолинофенол	190		42%	Предварительные данные показали продукт. Применяли в следующей стадии без дополнительной очистки.
2-амино-4-фтор-5-метилфенол	191		92%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 140,0 [M-H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,79 (уш с, 1H), 6,40-6,48 (м, 1H), 6,29-6,35 (м, 1H), 4,56 (уш с, 2H), 1,99 (с, 3H)
2-амино-5-фтор-4-метилфенол	192		89%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 142,06 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 6,37-6,45 (м, 2H), 4,36 (уш с, 2H), 1,99 (с, 3H)
2-амино-4-фтор-5-метоксифенол	193		99%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 156,16 [M+H] ⁻

2-амино-5-фтор-4-(трифторметокси) фенол	194		98%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 210,16 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,05 (уш с, 1H), 6,60-6,65 (м, 2H), 4,74 (уш с, 2H)
2-амино-5-метокси-4-метилфенол	195		55%	Предварительные данные показали продукт. Его применяли в следующей стадии без дополнительной очистки
2-амино-5-фтор-4-метоксифенол	196		61%	Предварительные данные показали продукт. Его применяли в следующей стадии без дополнительной очистки
2-амино-5-(трифторметокси) фенол	197		86%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 192,03 [M+H] ⁺ ; LC чистота 60% (Время удерживания-1,88 мин).

Промежуточное соединение 198

5-Хлор-4-метокси-2-нитрофенол



1-Хлор-5-фтор-2-метокси-4-нитробензол

К раствору 2-хлор-4-фтор-5-нитрофенола (5,0 г, 26,1 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли K₂CO₃ (18 г, 131 ммоль) и метилиодид (8,0 мл, 131 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органический слой промывали H₂O (100 мл), соляным раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и

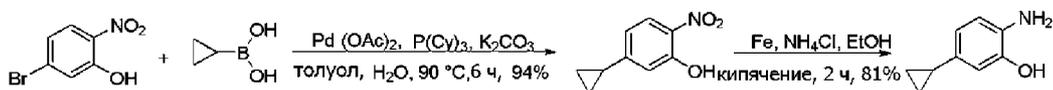
концентрировали при пониженном давлении, получая 1-хлор-5-фтор-2-метокси-4-нитробензол в виде желтого твердого остатка. Выход: 5,0 г (93%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7,94-7,97 (м, 1H), 7,81-7,83 (м, 1H) 3,95 (с, 3H).

5-Хлор-4-метокси-2-нитрофенол

К раствору 1-хлор-5-фтор-2-метокси-4-нитробензола (4,0 г, 19,5 ммоль) в H_2O (50 мл) добавляли NaOH (8,0 г, 195 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 20 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду-лед (100 мл), подкисляли до pH 2 1,0 N HCl и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой промывали соляным раствором (100 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-хлор-4-метокси-2-нитрофенол в виде желтого твердого остатка. Выход: 3,6 г (90%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,85 (уш с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 3,85 (с, 3H); MS (ESI-) для CHNOS m/z 202,11 $[\text{M-H}]^-$.

Промежуточное соединение 199

2-амино-5-циклопропилфенол



Циклопропил-2-нитрофенол

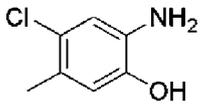
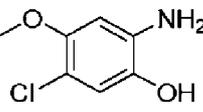
Смесь 5-бром-2-нитрофенола (5,0 г, 22,9 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (2,6 г, 29,9 ммоль) и K_2CO_3 (10 г, 68,8 ммоль) в толуоле (70 мл) и H_2O (7,0 мл) продували газообразным N_2 при комнатной температуре в течение 1 ч. После продувки N_2 , добавляли к данной реакционной смеси ацетат палладия (260 мг, 1,15 ммоль) и трициклогексилфосфин (650 мг, 2,29 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь снова продували газообразным N_2 в течение 15 минут при комнатной температуре и дополнительно перемешивали при 90 °С в течение 6 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой промывали соляным раствором

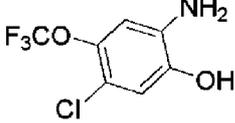
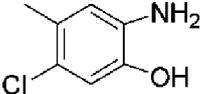
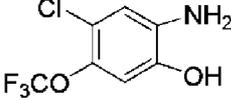
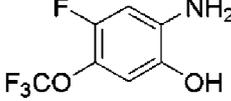
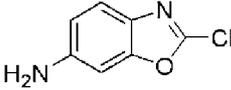
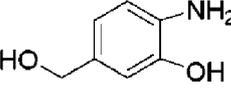
(100 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-циклопропил-2-нитрофенол в виде коричневого вязкого масла. Выход: 3,90 г (95%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 10,68 (уш с, 1H), 7,81 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,66 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 1,92-1,99 (м, 1H), 1,02-1,08 (м, 2H), 0,73-0,79 (м, 2H); MS (ESI-) для CHNOS m/z 177,97 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

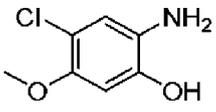
2-амино-5-циклопропилфенол

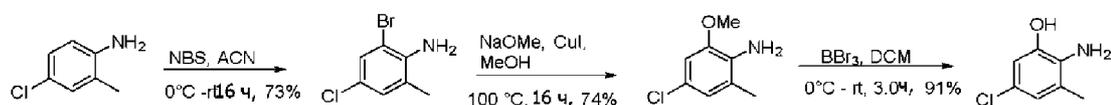
К смеси 5-циклопропил-2-нитрофенола (500 мг, 2,79 ммоль) в EtOH (5,0 мл) и H_2O (5,0 мл) добавляли порошок Fe (781 мг, 13,95 ммоль) и хлорид аммония (740 мг, 13,95 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3x25 мл). Органические фракции сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-амино-5-циклопропилфенол в виде желтого твердого остатка. Выход: 337 мг (81%); MS (ESI+) для CHNOS m/z 149,92 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным 2-амино-5-циклопропилфенолу (стадия-2).

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ^1H ЯМР и LCMS
2-амино-4-хлор-5-метилфенол	200		57%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 156,04 $[\text{M}-\text{H}]^-$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9,13 (уш с, 1H), 6,53-6,59 (м, 2H), 4,58 (уш с, 2H), 2,08 (с, 3H)
2-амино-5-хлор-4-метоксифенол	201		93%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 174,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,88 (уш с, 1H), 6,60 (с,

				1H), 6,40 (с, 1H), 4,70 (уш с, 2H), 3,66 (с, 3H)
2-амино-5-хлор-4-(трифторметокси) фенол	202		92%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 228,17 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,83 (уш с, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,06 (уш с, 2H)
2-амино-5-хлор-4-метилфенол	203		48%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 157,99 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,20 (уш с, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,56 (уш с, 2H), 2,09 (с, 3H)
2-амино-4-хлор-5-(трифторметокси) фенол	204		73%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 226,03 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,86 (уш с, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,03 (уш с, 2H)
2-амино-4-фтор-5-(трифторметокси) фенол	205		55%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 210,12 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,50 (уш с, 1H), 6,62-6,66 (м, 1H), 6,48-6,55 (м, 1H), 5,05, (уш с, 2H)
2-Хлорбензо[d]оксазол-6-амин	206		63%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки
2-амино-5-(гидрокси	207		39%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 139,93 [M+H] ⁺ ;

метил) фен ол				
2-амино- 4-хлор-5- метоксифе нол	208		71%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 174,04 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9,50 (уш с, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,38 (уш с, 2H), 3,32 (с, 3H)

Помежуточное соединение 209**2-амино-5-хлор-3-метилфенол****2-Бром-4-хлор-6-метиланилин**

К раствору 4-хлор-2-метиланилина (15,0 г, 106,38 ммоль) в ACN (150 мл) медленно добавляли NBS (20,8 г, 110 ммоль) при 0° С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли H₂O (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x 200 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (200 мл). Органический слой промывали соляным раствором (200 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100-200 мэш), элюируя 5% EtOAc в гексане, получая 2-бром-4-хлор-6-метиланилин в виде светло-коричневого твердого остатка. Выход: 17,1 г (73%); 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,29 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,99 (уш с, 1H), 3,90 (уш с, 2H), 2,19 (с, 3H).

4-Хлор-2-метокси -6-метиланилин

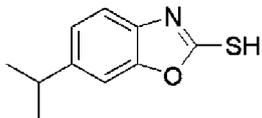
К раствору 2-бром-4-хлор-6-метиланилина (5,0 г, 22,8 ммоль) и CuI (4,78 г, 25 ммоль) в MeOH (50 мл) медленно добавляли раствор метоксида натрия (25% в MeOH, 25 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 100° С в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель упаривали при

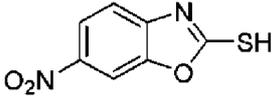
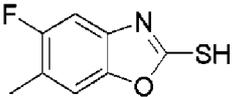
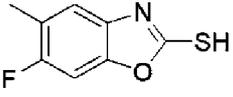
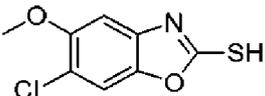
пониженном давлении. Остаток разбавляли водным насыщенным NH_4Cl раствор (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органический слой промывали соляным раствором (100 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100–200 мэш), элюируя 5% EtOAc в гексане, получая 4-хлор-2-метокси-6-метиланилин в виде темно-коричневой жидкости. Выход: 2,9 г (74%); (MS (ESI+) для CHNOS m/z 172,07 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,72 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 4,53 (уш с, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,06 (с, 3H).

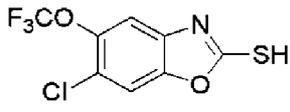
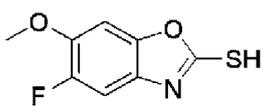
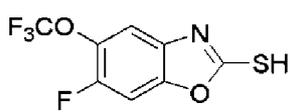
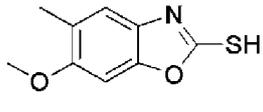
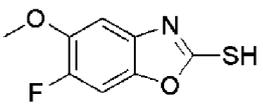
2-амино-5-хлор-3-метилфенол

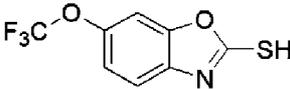
К раствору 4-хлор-2-метокси-6-метиланилина (2,7 г, 15,7 ммоль) в DCM (50 мл) медленно добавляли VBr_3 (19,7 г, 78 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь нейтрализовали водным раствором NaHCO_3 (50 мл) при 0°C и экстрагировали DCM (3×100 мл). Органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-амино-5-хлор-3-метилфенол в виде коричневого твердого остатка. Выход: 2,27 г (91%); MS (ESI+) для CHNOS m/z 156,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,46 (уш с, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 4,32 (уш с, 2H), 2,03 (с, 3H).

Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным 6-хлорбензо[d]оксазол-2-тиолу, следуя пути получения 23 (стадия 1).

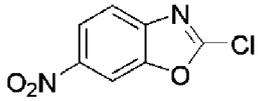
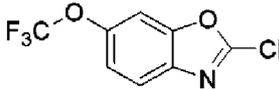
Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ^1H ЯМР и LCMS
6-Изопропилбензо[d]оксазол-2-тиол	210		83%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 192,02 $[\text{M}-\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,91 (уш с,

				1H), 7,32 (дд, $J=1,7$, 6,8 Гц, 1H), 7,19-7,24 (м, 2H), 3,19-3,32 (м, 1H), 1,22 (д, $J=6,8$ Гц, 6H)
6-нитробензо[d]оксазол-2-тиол	211		81%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 195,20 [M-H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 14,39 (уш с, 1H), 8,42 (уш с, 1H), 8,22 (дд, $J=2,0$, 8,7 Гц, 1H), 7,40 (д, $J=8,7$ Гц, 1H),
5-Фтор-6-метилбензо[d]оксазол-2-тиол	212		92%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 184,05 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13,91 (уш с, 1H), 7,40-7,57 (м, 1H), 7,04-7,18 (м, 1H), 2,26 (с, 3H)
6-Фтор-5-метилбензо[d]оксазол-2-тиол	213		64%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 184,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13,90 (уш с, 1H), 7,47-7,54 (м, 1H), 7,12-7,19 (м, 1H), 2,27 (с, 3H)
6-Хлор-5-метоксибензо[d]оксазол-2-тиол	214		32%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 214,11 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 10,17 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 3,92 (с, 3H)

6-Хлор-5-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-тиол	215		84%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 268,08 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 14,32 (уш с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,41 (с, 1H)
5-Фтор-6-метоксибензо[d]оксазол-2-тиол	216		35%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 198,15 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13,86 (уш с, 1H), 7,47-7,55 (м, 1H), 7,15-7,26 (м, 1H), 3,85 (с, 3H)
6-Фтор-5-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-тиол	217		88%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 252,19 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 14,10 (уш с, 1H), 7,81-7,92 (м, 1H), 7,39-7,52 (м, 1H),
6-Метокси-5-метилбензо[d]оксазол-2-тиол	218		74%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 196,09 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13,60 (уш с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,18 (с, 3H)
6-Фтор-5-метоксибензо[d]оксазол-2-тиол	219		70%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 198,0 [M-H] ⁻ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 14,01 (уш с, 1H), 7,59-7,72 (м, 1H), 6,90-7,13 (м, 1H), 3,87 (с, 3H)

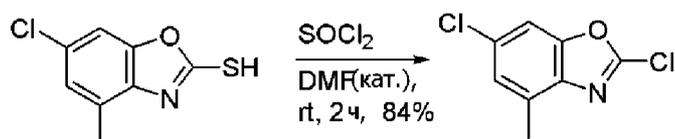
6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-тиол	220		54%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 233,9 [M+H] ⁺ ; LC чистота 97,2% (Время удерживания-1,70 мин). ¹ H ЯМР (400 МГц; DMSO- d ₆): δ 14,08 (уш с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,31 (д, J=7,4 Гц, 2H).
--	-----	---	-----	--

Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным 2,6-дихлорбензо[d]оксазолу, следуя пути получения 23 (стадия 2).

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
2-хлор-6-нитробензо[d]оксазол	221		62%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки
2-Хлор-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол	222		48%	Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки

Промежуточное соединение 223

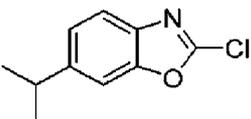
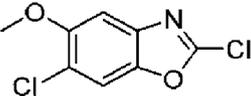
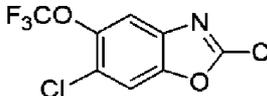
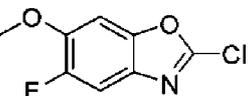
2,6-Дихлор-4-метилбензо[d]оксазол

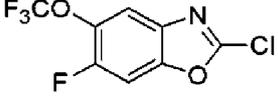
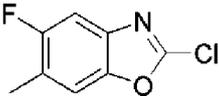
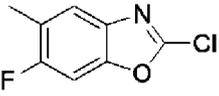
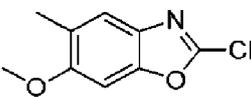
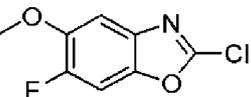


К раствору 6-хлор-4-метилбензо[d]оксазол-2-тиола (1,3 г, 6,5 ммоль) в DCM (50 мл) медленно добавляли DMF (0,5 мл) и SOCl₂ (12 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток разбавляли ледяной

водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2,6-дихлор-4-метилбензо[d]оксазол в виде светло-коричневого твердого остатка. Выход: 1,1 г (85%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,80 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 2,48 (с, 3H).

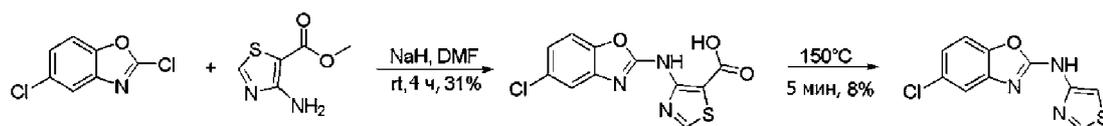
Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным 2,6-дихлор-4-метилбензо[d]оксазолу.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
2-Хлор-6-изопропилбензо[d]оксазол	224		68%	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 7,25-7,34 (м, 2H), 7,19-7,22 (м, 1H), 3,47-3,56 (м, 1H), 1,37 (д, J=6,7 Гц, 6H)
2,6-дихлор-5-метоксибензо[d]оксазол	225		99%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 8,03 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 3,90 (с, 3H)
2,6-дихлор-5-(трифторметокси)бензо[d]оксазол	226		97%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 8,34 (с, 1H), 8,12 (с, 1H).
2-Хлор-5-фтор-6-метоксибензо[d]оксазол	227		95%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): 7,61-7,79 (м, 2H), 3,90 (с, 3H).

2-Хлор-6-фтор-5-(трифторметокси)бензо[d]оксазол	228		97%	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,13-8,29 (м, 2H)
2-Хлор-5-фтор-6-метилбензо[d]оксазол	229		52%	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7,71-7,77 (м, 1H), 7,56-7,65 (м, 1H), 2,34 (с, 3H)
2-Хлор-6-фтор-5-метилбензо[d]оксазол	230		48%	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7,57-7,87 (м, 2H), 2,32 (с, 3H)
2-Хлор-6-метокси-5-метилбензо[d]оксазол	231		45%	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7,51 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,22 (с, 3H)
2-Хлор-6-фтор-5-метоксибензо[d]оксазол	232		39%	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7,85-7,93 (м, 1H), 7,53-7,63 (м, 1H), 3,89 (с, 3H).

Путь получения 24

5-Хлор-N-(тиазол-4-ил)бензо[d]оксазол-2-амин (пример 173)



4-((5-Хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-5-карбоновая кислота

К раствору метил 4-аминотиазол-5-карбоксилата (250 г, 1,58

ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NaN (60%, 190 г, 4,81 ммоль) при 0 °С. Суспензию перемешивали при 0 °С в течение 30 мин и добавляли 2,5-дихлорбензо[d]оксазол (300 мг, 1,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали досуха, разбавляли H₂O (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Водный слой подкисляли до pH 1-2 1,0N HCl. Выпавший осадок фильтровали и сушили в вакууме, получая 4-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-5-карбоновую кислоту в виде коричневого твердого остатка. Выход: 150 мг (31%); ¹H ЯМР (400 МГц; DMSO-d₆): δ 11,79 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,08-7,72 (м, 3H); MS (ESI-) для CHNOS m/z 293,98 [M-H]⁻; LC чистота 48,7% (Время удерживания-1,37 мин).

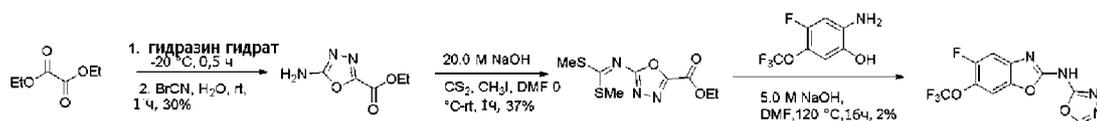
5-Хлор-N-(тиазол-4-ил)бензо[d]оксазол-2-амин

4-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-5-карбоновую кислоту (150 мг, 0,50 ммоль) нагревали при 150 °С в течение 5 мин. ТСХ показала, что реакция завершилась. Неочищенную реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ, получая 5-хлор-N-(тиазол-4-ил)бензо[d]оксазол-2-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 10 мг (8,0%); ¹H ЯМР (400 МГц; DMSO-d₆): δ 11,82 (уш с, 1H), 9,03 (с, 1H), 7,66-7,71 (м, 2H), 7,45 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=1,9, 8,3 Гц, 1H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 251,99 [M+H]⁺; LC чистота 97,2% (Время удерживания-5,78 мин).

Путь получения 25

5-Фтор-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-

(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-амин (пример 174)



Этил 5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат

К раствору диэтилоксалата (30,0 г, 205 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли по каплям гидразингидрат (8,1 мл) в EtOH (20 мл) при -20 °С. Реакционную смесь перемешивали при -20 °С в течение 0,5 ч и фильтровали. К фильтрату добавляли воду (15 мл) и бромциан (16,5 г, 164 ммоль) при комнатной температуре, и

реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Выпавший твердый остаток фильтровали, промывали Et₂O (100 мл) и сушили в вакууме, получая этил 5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат в виде белого твердого остатка. Выход: 10 г (31%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,78 (с, 2H), 4,32 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,29 (т, J=7,0 Гц, 3H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 158,02 [M+H]⁺.

Этил 5-((бис(метилтио)метилден)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат

К суспензии этил 5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата (20 г, 127 ммоль) в DMF (200 мл) добавляли 20,0 М NaOH (6,35 мл, 127 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и добавляли по каплям CS₂ (21,6 мл, 318,4 ммоль), и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 10 мин. Добавляли дополнительную порцию 20,0 М NaOH (6,35 мл, 127 ммоль), и реакционную смесь снова перемешивали в течение 10 мин. Наконец, добавляли по каплям CH₃I (20 мл, 318,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь выливали в воду-лед (400 мл), и выпавший твердый остаток фильтровали, промывали водой (100 мл), с последующей промывкой гексаном (50 мл) и сушили при пониженном давлении, получая этил 5-((бис(метилтио)метилден)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 12,5 г (37%); MS (ESI+) для CHNOS m/z 262,21 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 4,40 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 2,68 (с, 6H), 1,31 (т, J=7,1 Гц, 3H).

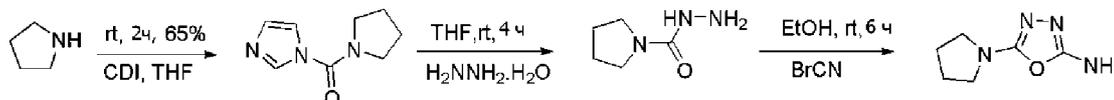
5-Фтор-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-амин

К раствору 2-амино-4-фтор-5-(трифторметокси)фенола (700 мг, 3,3 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли 5,0 N NaOH раствор (1,3 мл, 6,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и добавляли этил 5-((бис(метилтио)метилден)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат (865 мг, 3,3 ммоль) при комнатной температуре.

Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду-лед (50 мл), подкисляли до pH 4-5 1,0N HCl и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические фракции промывали ледяной водой (2×50 мл), соляным раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и растирали с Et₂O (10 мл). Неочищенный остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, получая 5-фтор-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 25 мг (2,0%); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 305,00 [M+H]⁺; LC чистота 98,4% (Время удерживания-4,98 мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 12,91 (уш с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,94-8,01 (м, 1H), 7,44-7,56 (м, 1H).

Промежуточное соединение 233

5-(Пирролидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин



(1H-имидазол-1-ил) (пирролидин-1-ил)метанон

К раствору пирролидина (1,0 г, 14,0 ммоль) в THF (20 мл) добавляли порциями 1,1'-карбонилдиимидазол (6,8 г, 42,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали 10% MeOH в DCM (3×40 мл). Органические фракции промывали ледяной водой (3×20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая (1H-имидазол-1-ил) (пирролидин-1-ил)метанон в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 1,51 г (65%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,13 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 3,52 (уш с, 4 H), 1,85-1,89 (м, 4H); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 166,13 [M+H]⁺.

Пирролидин-1-карбогидразид

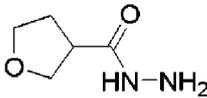
К раствору (1H-имидазол-1-ил) (пирролидин-1-ил)метанона (7,0 г, 42,4 ммоль) в THF (100 мл) добавляли гидразингидрат (22,0 мл,

424 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O (50 мл), сушили в вакууме, получая пирролидин-1-карбогидразид в виде бесцветного воскообразного остатка. Выход: 7,5 г (неочищенный). MS (ESI+) для CHNOS m/z 129,92 [M+H]⁺.

5- (Пирролидин-1-ил) -1,3,4-оксадиазол-2-амин

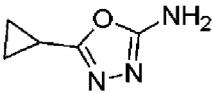
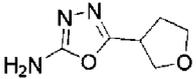
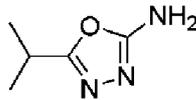
К раствору пирролидин-1-карбогидразида (7,0 г, 54,2 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли бромциан (11,3 г, 108,5 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток растирали с EtOH (50 мл), сушили в вакууме, получая 5-(пирролидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 1,1 г (неочищенный); MS (ESI+) для CHNOS m/z 155,16 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 6,31 (уш с, 2H), 3,21-3,33 (м, 4H), 1,86-1,90 (м, 4H).

Следующее промежуточное соединение получали способом, аналогичным пирролидин-1-карбогидразиду.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
Тетрагидрофуран-3-карбогидразид	234		48%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 131,10 [M+H] ⁺ Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки

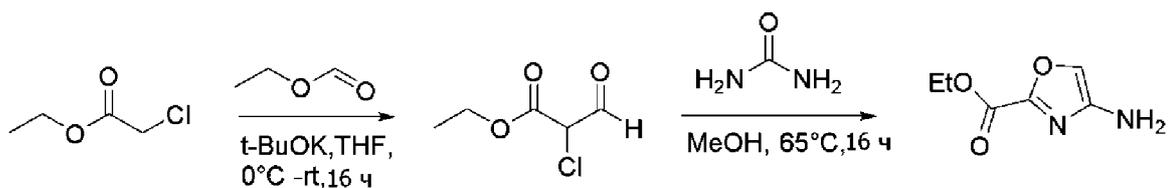
Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным 5-(пирролидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амину.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
----------	--------------------------	-----------	-------	--------------------------------------

	ние			
5- Циклопропи л-1,3,4- оксадиазол -2-амин	235		37%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 126,21 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 6,80 (уш с, 2H), 1,90- 2,05 (м, 1H), 0,90-1,08 (м, 2H), 0,75-0,90 (м, 2H)
5- (Тетрагидр офуран-3- ил)-1,3,4- оксадиазол -2-амин	236		42%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 156,11 [M+H] ⁺ . Предварительные данные показали продукт. Продолжали дальше без очистки
5- Изопропил- 1,3,4- оксадиазол -2-амин	237		20%	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 6,83 (с, 2H), 2,91-3,01 (м, 1H), 1,21 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)

Промежуточное соединение 238

Этил 4-аминооксазол-2-карбоксилат



Этил 2-хлор-3-оксопропанат

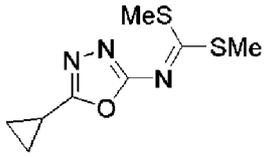
К суспензии *трет*-бутоксидка калия (16,4 г, 146 ммоль) в Et₂O (300 мл) при 0 °С медленно добавляли смесь этил 2-хлорацетата (15 г, 122 ммоль) и этилформиата (9 г, 122 ммоль) в Et₂O (50 мл). Реакцию дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Выпавший твердый остаток фильтровали и промывали Et₂O (100 мл). Твердый остаток добавляли к ледяной H₂O (200 мл), подкисляли до рН 5-6 1,0 N HCl и экстрагировали Et₂O (3×200 мл). Органический слой

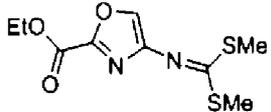
промывали соляным раствором (100 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая этил 2-хлор-3-оксопропаноат в виде желтого масла, которое применяли в следующей стадии без дополнительной очистки.

Этил 4-аминооксазол-2-карбоксилат

Смесь этил 2-хлор-3-оксопропаноата (17 г, 113 ммоль) и мочевины (33 г, 565 ммоль) в MeOH (200 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали 10% MeOH в DCM (3×100 мл). Органический слой промывали соляным раствором (100 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая этил 4-аминооксазол-2-карбоксилат в виде грязно-белого твердого остатка (4,5 г неочищенный). MS (ESI+) для CHNOS m/z 156,97 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Неочищенный материал применяли в следующей стадии без дополнительной очистки.

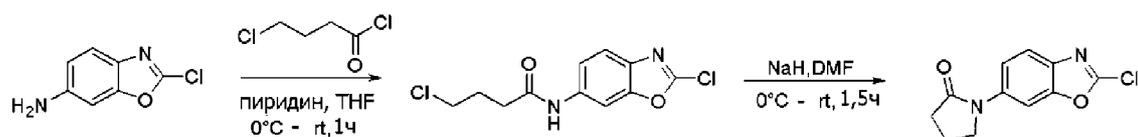
Следующие промежуточные соединения получали способом, аналогичным этил 5-((бис(метилтио)метилден)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилату.

Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ^1H ЯМР и LCMS
Диметил (5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил) карбонимидодитиоат	239		60%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 230,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,56-2,80 (ушс, 6H), 2,12-2,20 (м, 1H), 1,09-1,18 (м, 2H), 0,90-1,07 (м, 2H)

Этил 4- ((бис (мети лтио) метил ен) амино) о ксазол-2- карбоксила т	240		27%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 260,90 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,99 (с, 1H), 4,31 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,63 (с, 6H), 1,29 (т, $J=7,0$ Гц, 3H),
--	-----	---	-----	--

Промежуточное соединение 241

1-(2-Хлорбензо[d]оксазол-6-ил) пирролидин-2-он



4-Хлор-N-(2-хлорбензо[d]оксазол-6-ил) бутанамид

К раствору 2-хлорбензо[d]оксазол-6-амина (1,0 г, 5,9 ммоль) в THF (20 мл) добавляли пиридин (932 мг, 11,8 ммоль) и 4-хлорбутаноилхлорид (1,0 г, 7,1 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду-лед (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Органические фракции промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный остаток. Остаток растирали с Et₂O (20 мл), фильтровали и сушили в вакууме, получая 4-хлор-N-(2-хлорбензо[d]оксазол-6-ил)бутанамид в виде грязно-коричневого твердого остатка. Выход: 1,4 г (неочищенный). Предварительные данные показали продукт, и его применяли в следующей стадии.

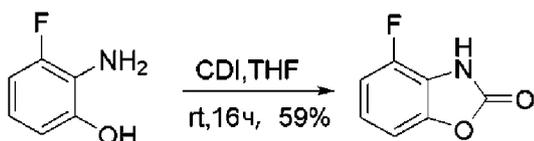
1-(2-Хлорбензо[d]оксазол-6-ил) пирролидин-2-он

К раствору 4-хлор-N-(2-хлорбензо[d]оксазол-6-ил) бутанамид (900 мг, 3,3 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NaH (60%) (330 мг, 8,2 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические фракции сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток растирали с Et₂O (10 мл), фильтровали и сушили в вакууме, получая 1-(2-хлорбензо[d]оксазол-6-ил)пирролидин-2-он в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 700 мг (неочищенный). Предварительные данные показали продукт, и его применяли в следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 242

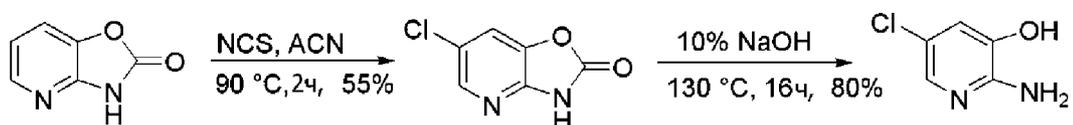
4-Фторбензо[d]оксазол-2(3H)-он



К раствору 2-амино-3-фторфенола (2,5 г, 19,6 ммоль) в THF (50 мл) добавляли CDI (15,9 г, 98,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 100 мл). Органические фракции сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, применяя силикагель (100–200 мэш), элюируя 10% EtOAc в гексане, получая 4-фторбензо[d]оксазол-2(3H)-он в виде бледно-коричневого твердого остатка. Выход: 1,8 г (59%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 12,25 (уш с, 1H), 7,12–7,19 (м, 1H), 7,06–7,12 (м, 2H); MS (ESI-) для CHNOS *m/z* 151,90 [M-H]⁺.

Промежуточное соединение 243

2-амино-5-хлорпиридин-3-ол



6-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2(3H)-он

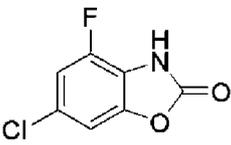
К раствору оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2(3H)-она (5,0 г, 36,7 ммоль) добавляли *N*-хлорсукцинимид (5,0 г, 45,8 ммоль) при комнатной температуре. Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3x100

мл). Органический слой промывали H₂O (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до 6-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2(3H)-она в виде коричневого твердого остатка. Выход: 5,0 г (55%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,88 (уш с, 1H), 8,08 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,91 (д, J=1,8 Гц, 1H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 170,98 [M+H]⁺.

2-амино-5-хлорпиридин-3-ол

Суспензию 6-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2(3H)-она (6,0 г, 35,3 ммоль) в 10% NaOH растворе (200 мл) перемешивали при 130 °C в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали 6,0 N HCl и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Органический слой промывали соляным раствором (200 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-амино-5-хлорпиридин-3-ол в виде коричневого твердого остатка. Выход: 4,0 г (80%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,03 (уш с, 1H), 7,41 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,82 (д, J=2,1 Гц, 1H), 5,68 (уш с, 2H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 145,13 [M+H]⁺.

Следующее промежуточное соединение получали способом, аналогичным 6-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2(3H)-ону.

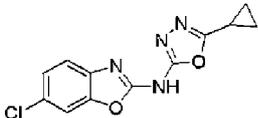
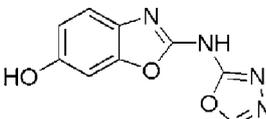
Название	Промежуточное соединение	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
6-хлор-4-фторбензо[d]оксазол-2(3H)-он	244		52%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 185,94 [M-H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,45 (уш с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,30-7,35 (м, 1H)

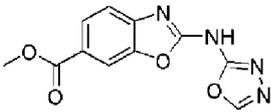
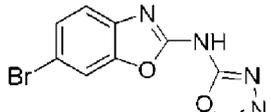
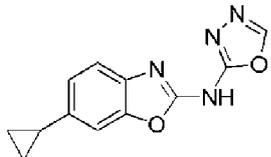
Следующее промежуточное соединение получали способом, аналогичным 2-амино-5-хлорпиридин-3-олу.

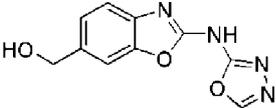
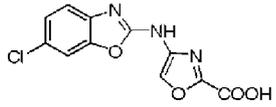
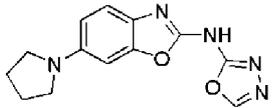
Название	Промежуточное	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
----------	---------------	-----------	-------	---

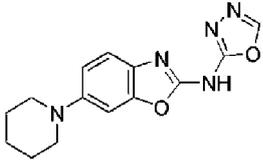
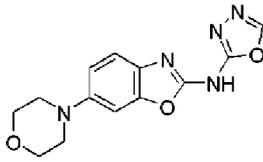
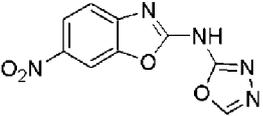
	соединение			
2-амино-5-хлор-3-фторфенол	245		81%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 159,95 [M-H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,78 (уш с, 1H), 6,60-6,79 (м, 1H), 6,54 (уш с, 1H), 4,56 (уш с, 2H)

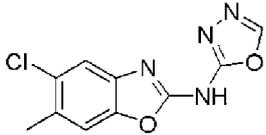
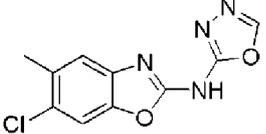
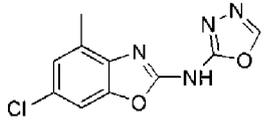
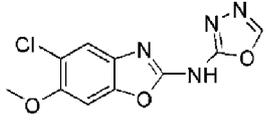
Следующие соединения получали способом, аналогичным 5-Фтор-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-амину.

Название	При мер	Структура	Выход	Спектральные данные ¹ H ЯМР и LCMS
6-Хлор-N-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин	175		5%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 277,06 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,2% (Время удерживания-5,98); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 7,65 (с, 1H), 7,41 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,29 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 2,06-2,20 (м, 1H), 0,97-1,17 (м, 4H)
6-Хлор-4-фтор-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин	176		9%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 254,96 [M+H] ⁺ ; LC чистота 94,5% (Время удерживания-3,97); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,79 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,26-7,34 (м, 1H)
2-((1,3,4-Оксадиазо	177		11%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 219,22 [M+H] ⁺ ; LC чистота 96,7% (Время

л-2- ил) амино) бензо[d]о ксазол-6- ол				удерживания-5,96мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d ₆): δ 12,14 (уш с, 1H), 9,67 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,23 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,90 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,70 (дд J=1,6, 8,5 Гц, 1H)
Метил 2- (1,3,4- оксадиазо л-2- ил) амино) бензо[d]о ксазол-6- карбоксил ат	178		21%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 260,85 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,8% (Время удерживания-4,79 мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d ₆): δ 12,10 (уш с, 1H), 8,88 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H)
6-Бром-N- (1,3,4- оксадиазо л-2- ил) бензо[d]оксазол -2-амин	179		26%	MS (ESI-) для CHNOS m/z 278,96 [M-H] ⁺ ; LC чистота 96,4% (Время удерживания-6,44мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d ₆): δ 8,83 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,45 (дд, J = 1,3, 8,2 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,2 Гц, 1H)
6- Циклопроп ил-N- (1,3,4- оксадиазо л-2- ил) бензо[d]оксазол	180		12%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 243,04 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,8% (Время удерживания-4,98мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d ₆): δ 12,50 (уш с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,21

-2-амин				(с, 1H), 7,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 1,94-1,99 (м, 1H), 0,94-0,97 (м, 2H), 0,67-0,70 (м, 2H)
(2- (1,3,4- Оксадиазо л-2- ил) амино) бензо[d]о ксазол-6- ил) метано л	181		12%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 233,01 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,6% (Время удерживания-3,79мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,50 (уш с, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,36-7,50 (м, 2H), 7,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,31 (уш с, 1H), 4,53 (с, 2H)
4-((6- хлорбензо [d]оксазо л-2- ил) амино) оксазол- 2- карбонова я кислота	182		9%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 280,02 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,1% (Время удерживания-3,47мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,62 (уш с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,2 Гц, 1H)
N-(1,3,4- оксадиазо л-2-ил)- 6- (пирролид ин-1- ил) бензо[183		1%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 272,07 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,5% (Время удерживания-6,36мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ +D ₂ O): δ 8,71 (с, 1H), 7,23 (д, J=8,6 Гц, 1H),

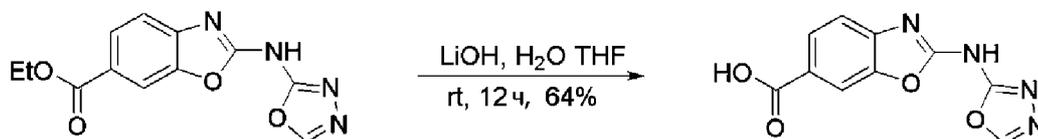
d]оксазол -2-амин				6,69 (с, 1H), 6,47 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,21 (уш с, 4H), 1,94 (уш с, 4H)
N-(1,3,4- Оксадиазо л-2-ил) - 6- (пипериди н-1- ил) бензо [d] оксазол -2-амин	184		4%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 286,14 [M+H] ⁺ ; LC чистота 97,7% (Время удерживания-3,51мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,01 (уш с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,23 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,86 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,07-3,11 (м, 4H), 1,63 (уш с, 4H), 1,52 (уш с, 2H)
6- Морфолино -N- (1,3,4- оксадиазо л-2- ил) бензо [d] оксазол -2-амин	185		2%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 288,12 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,8% (Время удерживания-4,04мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,12 (уш с, 1H), 8,78 (с, 1H), 7,26 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J=1,7, 8,4$ Гц, 1H), 3,72 (уш с, 4H), 3,09 (уш с, 4H)
6-Нитро- N-(1,3,4- оксадиазо л-2-	186		12%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 248,00 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,1% (Время удерживания-5,87мин);

ил) бензо [d] оксазол -2-амин				^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,90 (с, 1H), 8,43 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J=1,6, 8,5$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,5$ Гц, 1H)
5-Хлор-6-метил-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол -2-амин	187		3%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 251,13 [M+H] ⁺ ; LC чистота 93,2% (Время удерживания-5,75 мин); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 at 371,3K): δ 8,62 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 2,40 (с, 3H)
6-Хлор-5-метил-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол -2-амин	188		6%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 251,13 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,1% (Время удерживания-4,65 мин); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,82 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 2,36 (с, 3H)
6-Хлор-4-метил-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол -2-амин	189		2%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 251,16 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,7% (Время удерживания-5,59 мин); ^1H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,55 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 2,48 (с, 3H)
5-Хлор-6-метокси-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол -2-амин	190		6%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 266,96 [M+H] ⁺ ; LC чистота 95,2% (Время удерживания-5,14мин);

л-2-ил) бензо[d]оксазол-2-амин				^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12,06 (уш с, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 3,88 (с, 3H).
5-Хлор-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-амин	191		2%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 320,92 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LC чистота 99,4% (Время удерживания-4,54мин); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6+d\text{-TFA}$): δ 8,83 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,61 (с, 1H)

Путь получения 26

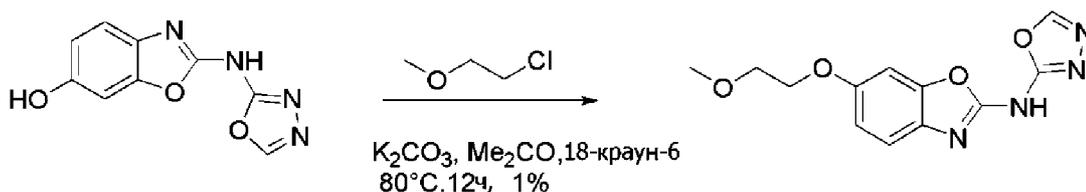
2-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)бензо[d]оксазол-6-карбоновая кислота (пример 192)



К раствору этил 2-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)бензо[d]оксазол-6-карбоксилата (150 мг, 0,59 ммоль) в $\text{THF:H}_2\text{O}$ (2:1, 6 мл) добавляли гидроксид лития (720 мг, 1,73 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь подкисляли до 3-4 pH 1,0N HCl . Осадок фильтровали, промывали Et_2O (25 мл) и сушили в вакууме, получая 2-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)бензо[d]оксазол-6-карбоновую кислоту в виде белого твердого остатка. Выход: 95 мг (32%); MS (ESI+) для CHNOS m/z 247,01 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LC чистота 95,1% (Время удерживания-7,14); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13,08 (уш с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,92 (дд, $J=1,2, 8,2$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,2$ Гц, 1H).

Путь получения 27

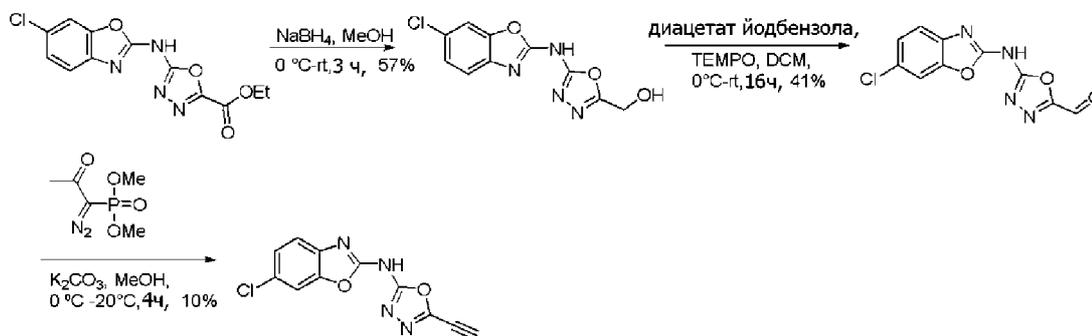
6-(2-метоксиэтокси)-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин (пример 193)



К перемешиваемому раствору 2-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)бензо[d]оксазол-6-ола (100 мг, 0,45 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли 1-хлор-2-метоксиэтан (52 мг, 0,55 ммоль), карбонат калия (190 мг, 1,4 ммоль), и 18-краун-6 эфир. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали 10% IPA:CHCl₃ (3×25 мл). Органические фракции сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 6-(2-метоксиэтокси)-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин после препаративной очистки в виде коричневого твердого остатка. Выход: 1,6 мг (1,0%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,78 (уш с, 1H), 7,30 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,87 (д, J=9,0, Гц, 1H), 4,10 (уш с, 2H), 3,65 (уш с, 2H), 3,32 (с, 3H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 277,35 [M+H]⁺.

Путь получения 28

6-Хлор-N-(5-этинил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин (пример 194)



5-((6-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанол

К перемешиваемому раствору этил 5-((6-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата (1,5 г, 4,87 ммоль)

в MeOH (30 мл) добавляли боргидрид натрия (550 мг, 14,6 ммоль) порциями при 0 °С в атмосфере N₂. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в 5% MeOH в EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным раствором NH₄Cl (100 мл). Водный слой экстрагировали 5% MeOH в EtOAc (3×50 мл). Органический слой промывали соляным раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O (20 мл), получая 5-((6-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанол в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 745 мг (57%); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 267,19 [M+H]; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,44 (с, 1H), 7,28 (д, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,14 (д, *J*=7,4 Гц, 1H), 4,46 (с, 2H).

5-((6-Хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбальдегид

К раствору (5-((6-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанола (800 мг, 3,0 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли йодбензолдиацетат (1,1 г, 3,60 ммоль) и TEMPO (60 мг, 0,36 ммоль) при 10 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Смесь разбавляли ледяной водой (60 мл) и экстрагировали DCM (3×70 мл). Органический слой промывали соляным раствором (60 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, применяя 4% MeOH в DCM, получая 5-((6-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбальдегид в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 330 мг (41%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,86 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,35 (д, *J*=7,28 Гц, 1H), 7,27 (д, *J*=7,92 Гц, 1H). MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 265,01 [M+H]⁺.

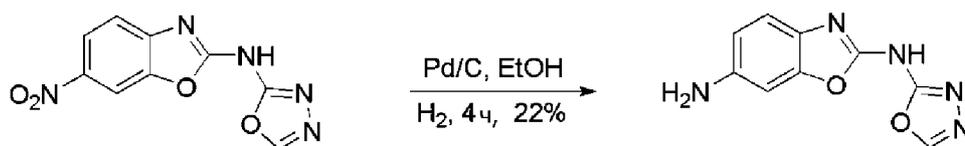
6-Хлор-N-(5-этинил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин

К раствору 5-((6-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбальдегида (280 мг, 1,0 ммоль) в сухом MeOH (6,0

мл) добавляли K_2CO_3 (480 мг, 3,71 ммоль) и реагент Бестманна-Охиры (2,88 мл, 4,50 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, получая 6-хлор-N-(5-этинил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 29 мг (10%); 1H ЯМР (400 МГц; $DMSO-d_6+d-TFA$): δ 7,45 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J=1,7, 8,4$ Гц, 1H), 4,82 (с, 1H). MS (ESI+) для $CHNOS$ m/z 260,99 $[M+H]^+$. LCMS чистота: 97.% (Время удерживания: 4,52 мин).

Путь получения 29

N^2 -(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2,6-диамин (пример 195)

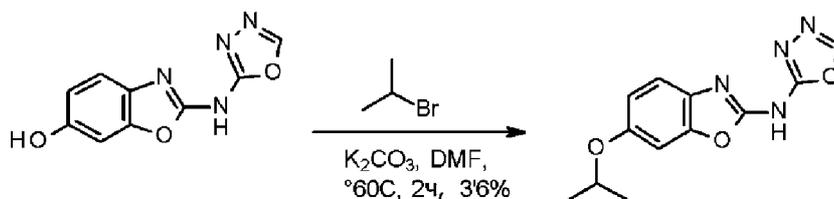


N^2 -(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2,6-диамин

К раствору 6-нитро-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амина (500 мг, 2,02 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (300 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере баллона H_2 в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь пропускали через слой целита и промывали EtOH (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая N^2 -(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2,6-диамин в виде светло-коричневато-белого твердого остатка. Выход: 193 г (22%); MS (ESI-) для $CHNOS$ m/z 218,01 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 11,87 (уш с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,09 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,48 (дд, $J=1,4, 8,4$ Гц, 1H), 5,30 (уш с, 2H).

Путь получения 30

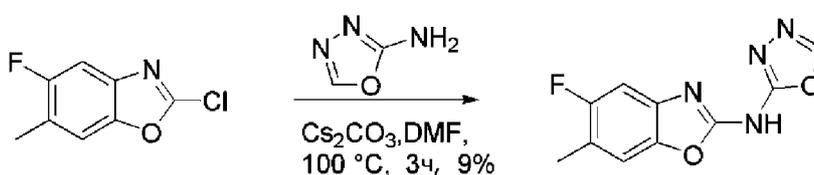
6-Изопропокси -N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин (пример 196)



К раствору 2-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)бензо[d]оксазол-6-ола (400 мг, 1,83 ммоль) в DMF (2,0 мл) добавляли 2-бромпропан (180 мг, 1,47 ммоль) и K_2CO_3 (506 г, 3,66 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Органические слои промывали соляным раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Предварительная LCMS показала 20% требуемого продукта вместе с диалкилированным побочным продуктом. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ, получая 6-изопропокси-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 17 мг (3,5%); MS (ESI+) для $CHNOS$ m/z 261,10 $[M+H]^+$; LC чистота 97,8% (Время удерживания-4,32 мин); 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 9,89 (уш с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,54 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,87 (дд, $J=2,1, 8,6$ Гц, 1H), 4,34-4,41 (м, 1H), 1,31 (д, $J=6,7$ Гц, 6H). Образование точного региоизомера подтверждали NOE экспериментом.

Путь получения 31

5-Фтор-6-метил-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин (пример 197)

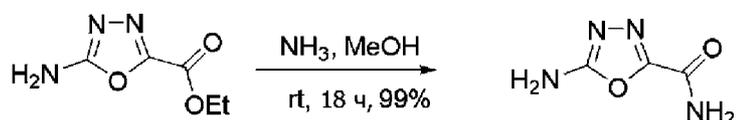


К раствору 2-хлор-5-фтор-6-метилбензо[d]оксазола (710 мг, 3,82 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли 1,3,4-оксадиазол-2-амин (326 мг, 3,82 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,7 г, 11,51 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду-лед (50 мл), подкисляли до pH 2-3 1,0 N HCl

раствором и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические фракции промывали водой (3×50 мл), соляным раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирали с диэтиловым эфиром (10 мл) и сушили при пониженном давлении, получая 5-фтор-6-метил-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 82 мг (9%). MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 235,02 [M+H]⁺; LC чистота 98,4% (Время удерживания-4,25мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 12,51 (уш с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,42-7,52 (м, 1H), 7,13-7,21 (м, 1H), 2,26 (с, 3H).

Промежуточное соединение 246

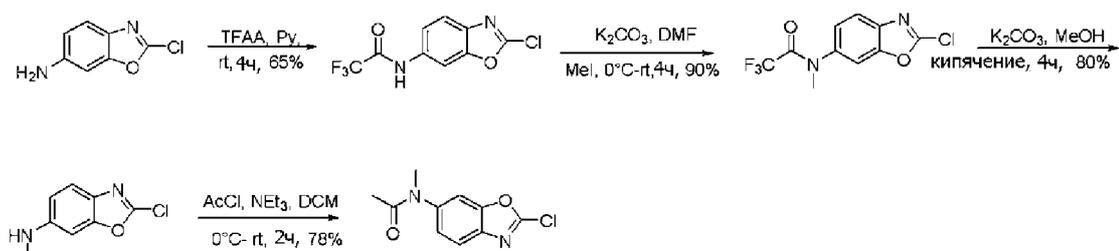
5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид



Раствор этил 5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата (4 г, 25,5 ммоль) в MeOH (40 мл) продували NH₃ (газ) при комнатной температуре. Реакционную колбу герметично закрывали, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Выпавший твердый остаток фильтровали, промывали Et₂O (100 мл) и сушили в вакууме, получая 5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 3,5 г (99%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,12 (уш с, 1H), 7,79 (уш с, 1H), 7,49 (уш с, 2H).

Промежуточное соединение 247

N-(2-хлорбензо[d]оксазол-6-ил)-N-метилацетамид



N-(2-хлорбензо[d]оксазол-6-ил)-2,2,2-трифторацетамид

К раствору 2-хлорбензо[d]оксазол-6-амина (2,0 г, 11,9 ммоль) в пиридине (8,0 мл) добавляли ангидрид трифторуксусной

кислоты (0,9 мл, 5,9 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили ледяной H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая *N*-(2-хлорбензо[d]оксазол-6-ил)-2,2,2-трифторацетамид в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 2,0 г (65%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 11,46 (уш с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,69 (д, *J*= 8,6 Гц, 1H), 7,50 (д, *J*= 8,6 Гц, 1H).

***N*-(2-Хлорбензо[d]оксазол-6-ил)-2,2,2-трифтор-*N*-метилацетамид**

К раствору *N*-(2-хлорбензо[d]оксазол-6-ил)-2,2,2-трифторацетамида (1,3 г, 4,92 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли K₂CO₃ (4,92 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до 0 °С и медленно добавляли метилйодид (0,6 мл, 9,84 ммоль). Полученную в результате реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили ледяной H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O (50 мл), получая *N*-(2-хлорбензо[d]оксазол-6-ил)-2,2,2-трифтор-*N*-метилацетамид в виде воскообразного остатка. Выход: 1,2 (90%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,90 (уш с, 1H), 7,74 (д, *J*= 8,4 Гц, 1H), 7,44 (д, *J*= 8,4 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H).

2-Хлор-*N*-метилбензо[d]оксазол-6-амин

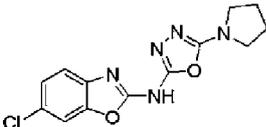
К раствору *N*-(2-хлорбензо[d]оксазол-6-ил)-2,2,2-трифтор-*N*-метилацетамида (1,2 г, 4,32 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли K₂CO₃ (600 мг, 4,32 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном

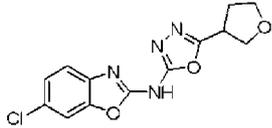
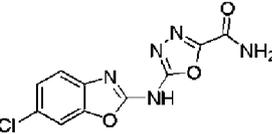
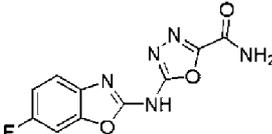
давлении. Остаток разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-хлор-N-метилбензо[d]оксазол-6-амин в виде желтого воскообразного остатка. Выход: 615 мг (80%). Предварительные данные показали требуемый продукт, который применяли в следующей стадии без дополнительной очистки.

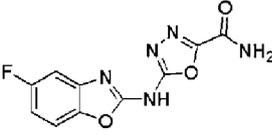
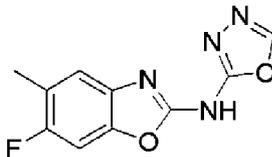
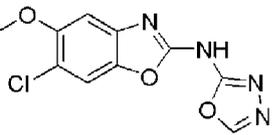
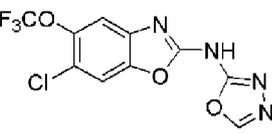
N-(2-хлорбензо[d]оксазол-6-ил)-N-метилацетамид

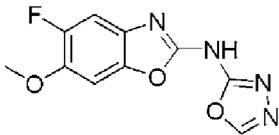
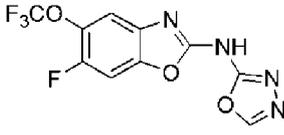
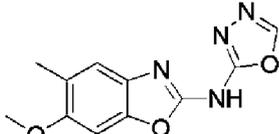
К раствору 2-хлор-N-метилбензо[d]оксазол-6-амина (600 мг, 3,29 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли триэтиламин (1,2 мл, 9,87 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и медленно добавляли ацетилхлорид (0,45 мл, 6,58 ммоль). Реакцию нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли H₂O (25 мл) и экстрагировали DCM (3×25 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая N-(2-хлорбензо[d]оксазол-6-ил)-N-метилацетамид в виде желтого воскообразного остатка. Выход: 660 мг (неочищенный). Предварительные данные показали требуемый продукт, который применяли в следующей стадии без дополнительной очистки.

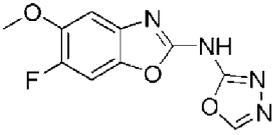
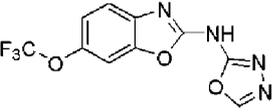
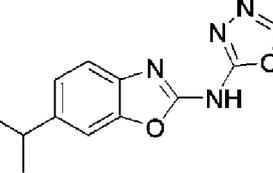
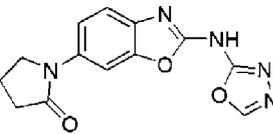
Следующие соединения получали способом, аналогичным 5-фтор-6-метил-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амину.

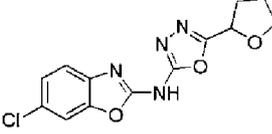
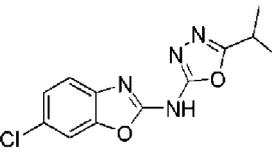
Название	При мер	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
6-Хлор-N-(5-(пирролидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин	198		40%	MS (ESI+) для CHNOS <i>m/z</i> 306,0 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,0% (Время удерживания-6,44мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 7,32-7,72 (м, 3H), 3,56 (уш с, 4H), 2,05 (уш с, 4H)

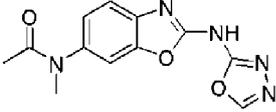
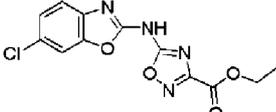
<p>6-Хлор-N-(5-(тетрагидрофуран-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин</p>	199		6%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 307,07 [M+H]⁺; LC чистота 96,3% (Время удерживания-4,91мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12,60 (уш с, 1H), 7,71 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J = 1,6, 8,4$ Гц, 1H), 3,87-3,98 (м, 1H), 3,82-3,86 (м, 2H), 3,71-3,80 (м, 1H), 3,62-3,70 (м, 1H), 2,24-2,34 (м, 1H), 2,12-2,22 (м, 1H)</p>
<p>5-(6-Хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид</p>	200		3%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 280,10 [M+H]⁺; LC чистота 99,7% (Время удерживания-4,89мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8,18 (уш с, 1H), 7,81 (уш с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,26 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,09 (уш с, 1H)</p>
<p>5-(6-Фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид</p>	201		4%	<p>MS (ESI+) для CHNOS m/z 264,00 [M+H]⁺; LC чистота 98,8% (Время удерживания-3,23мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12,57 (уш с, 1H), 8,93 (уш с, 1H), 8,06 (уш с, 1H), 7,60-7,70 (м, 1H), 7,41-7,50</p>

ид				(м, 1H), 7,12-7,23 (м, 1H)
5-((5-Фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид	202		12%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 264,03 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,9% (Время удерживания-4,43мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,62 (уш с, 1H), 8,41 (уш с, 1H), 8,07 (уш с, 1H), 7,53-7,67 (м, 1H), 7,23-7,34 (м, 1H), 7,01-7,18 (м, 1H)
6-Фтор-5-метил-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин	203		4%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 235,18 [M+H] ⁺ ; LC чистота 92,6% (Время удерживания-4,33мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,34 (уш с, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,43-7,60 (м, 1H), 7,20-7,38 (м, 1H), 2,32 (с, 3H)
6-хлор-5-метокси-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин	204		6%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 266,99 [M+H] ⁺ ; LC чистота 97,8% (Время удерживания-5,47мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ +d-TFA): δ 8,79 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,85 (с, 3H)
6-Хлор-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин	205		10%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 320,89 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,9% (Время

л-2-ил) - 5- (трифторметокси) бензо[d]оксазол-2-амин				удерживания-6,08мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,66 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,53 (с, 1H)
5-Фтор-6-метокси - N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо[d]оксазол-2-амин	206		1%	MS (ESI-) для CHNOS <i>m/z</i> 249,26 [M-H] ⁻ ; LC чистота 96,3%; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,36 (уш с, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,49-7,62 (м, 1H), 7,21-7,40 (м, 1H), 3,86 (с, 3H)
6-Фтор-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил) - 5- (трифторметокси) бензо[d]оксазол-2-амин	207		11%	MS (ESI+) для CHNOS <i>m/z</i> 304,8 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,8% (Время удерживания-6,10мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,82 (уш с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,89-7,96 (м, 1H), 7,51-7,60 (м, 1H)
6-Метокси-5-метил-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо[d]оксазол-2-амин	208		3%	MS (ESI+) для CHNOS <i>m/z</i> 247,11 [M+H] ⁺ ; LC чистота 97,7% (Время удерживания-4,62мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,79 (с, 1H), 7,20-7,26 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,19 (с, 3H)

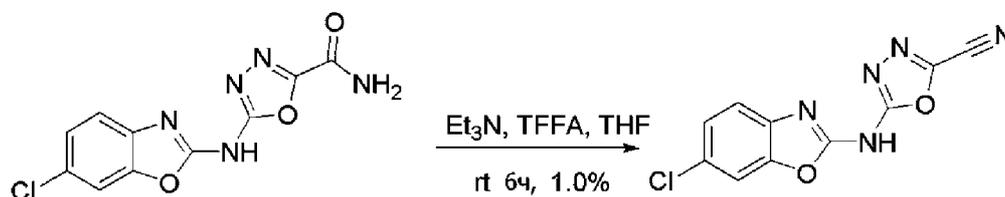
6-Фтор-5-метокси - N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин	209		2%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 250,98 [M+H] ⁺ ; LC чистота 92,9% (Время удерживания-3,94мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,40 (уш с, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,63-7,68 (м, 1H), 7,19-7,23 (м, 1H), 3,86 (с, 3H)
N-(1,3,4-Оксадиазол-2-ил)-6-(трифторметокси)бензо[d]оксазол-2-амин	210		25%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 287,04 [M+H] ⁺ ; LC чистота 96,3% (Время удерживания-4,83мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,43 (уш с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=8,5$ Гц, 1H)
6-Изопропил-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин	211		4%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 244,10 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,3.% (Время удерживания-5,11мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,80 (с, 1H), 7,34 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,01-7,22 (м, 2H), 3,33-3,40 (м, 1H), 1,26 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)
1-(2-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино))	212		2%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 286,03 [M+H] ⁺ ; LC чистота 93,8% (Время удерживания-5,53мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-

бензо[d]оксазол-6-ил) пирролидин-2-он				d_6) : δ 8,80 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,48 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=7,6$ Гц, 1H) 3,82-3,88 (м, 2H), 2,49 (уш с, 2H), 2,04-2,09 (м, 2H)
6-Хлор-N-(5-(тетрагидрофуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин	213		3%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 307,04 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,4% (Время удерживания-5,84мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) : δ 12,46 (уш с, 1H), 7,34 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=1,2, 8,4$ Гц, 1H), 5,04 (т, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,82-3,86 (м, 2H), 2,12-2,33 (м, 2H), 1,90-2,10 (м, 2H)
6-Хлор-N-(5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензо[d]оксазол-2-амин	214		7%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 279,08 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,2% (Время удерживания-6,17мин); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) : δ 7,71 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,06-3,15 (м, 1H), 1,29 (д, $J=6,9$ Гц, 6H),

<p><i>N</i>-(2- (1,3,4- Оксадиазо л-2- ил)амино) бензо[d]о ксазол-6- ил)-<i>N</i>- метилацет амид</p>	215		5%	<p>MS (ESI+) для CHNOS <i>m/z</i> 274,06 [M+H]⁺; LC чистота 93,8% (Время удерживания-3,90мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i>₆+D₂O): δ 8,72 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,23 (д, <i>J</i>=6,6 Гц, 1H), 3,13 (с, 3H), 1,75 (с, 3H)</p>
<p>Этил 5- (6- хлорбензо [d]оксазо л-2- ил)амино) -1,2,4- оксадиазо л-3- карбоксил ат</p>	216		55%	<p>MS (ESI+) для CHNOS <i>m/z</i> 309,11 [M+H]⁺; LC чистота 99,5% (Время удерживания-4,34мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i>₆): δ 12,88 (уш с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,47 (д, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 7,40 (дд, <i>J</i>=1,5, 8,4 Гц, 1H), 4,39 (кв, <i>J</i>=7,1 Гц, 2H), 1,33 (т, <i>J</i>=7,1 Гц, 3H).</p>

Путь получения 32

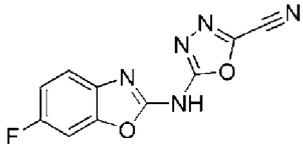
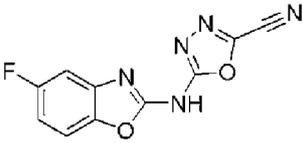
5-((6-Хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбонитрил (пример 217)



К раствору 5-((6-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксиамида (120 мг, 0,43 ммоль) в THF (5,0 мл) добавляли Et₃N (0,2 мл, 1,08 ммоль), TFFA (0,2 мл, 0,860 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакцию выливали в EtOAc (50 мл) и промывали H₂O

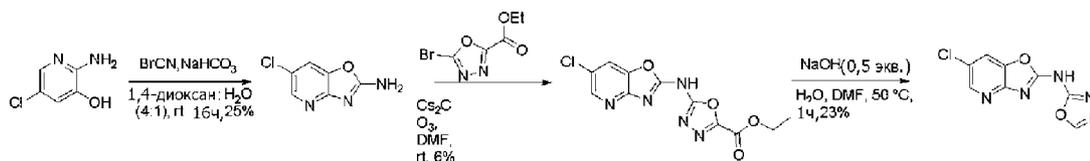
(3×25 мл) и соляным раствором (50 мл). Органические фракции сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ очисткой, получая 5-((6-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбонитрил в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 4 мг (3,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,84 (с, 1H), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 1H); MS (ESI+) для CHNOS m/z 262,10 [M+H]⁺.

Следующие соединения получали способом, аналогичным 5-((6-Хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбонитрилу.

Название	При мер	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
5-((6-Фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбонитрил	218		4%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 246,06 [M+H] ⁺ ; LC чистота 98,4% (Время удерживания-5,82; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,94 (уш с, 1H), 7,65-7,74 (м, 1H), 7,41-7,49 (м, 1H), 7,17-7,29 (м, 1H)
5-((5-Фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбонитрил	219		7%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 246,06 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,5% (Время удерживания-5,81; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,01 (уш с, 1H), 7,60-7,70 (м, 1H), 7,23-7,32 (м, 1H), 7,10-7,19 (м, 1H)

Путь получения 33

6-Хлор-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин (пример 220)



6-Хлороксазоло [4,5-*b*] пиридин-2-амин

К раствору 2-амино-5-хлорпиридин-3-ола (1,0 г, 6,94 ммоль) в диоксане:H₂O (7:3, 30 мл) добавляли бикарбонат натрия (2,91 г, 34,7 ммоль) и бромциан (1,47 г, 13,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли водным насыщенным NaHCO₃ (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O (25 мл) и сушили в вакууме, получая 6-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин в виде светло-желтого твердого остатка. Выход: 292 мг (25%); MS (ESI-) для CHNOS *m/z* 168,19 [M-H]⁺.

Этил 5-((6-хлороксазоло [4,5-*b*] пиридин-2-ил) амино) -1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат

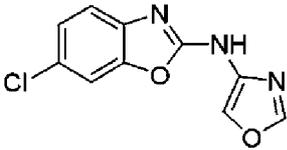
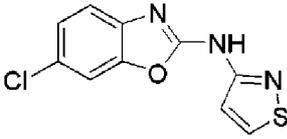
К раствору 6-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амина (500 мг, 2,95 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли этил 5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат (980 мг, 4,43 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,88 г, 8,87 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические фракции сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ, получая 6-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 54 мг (6%); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 310,22 [M+H]⁺; LC чистота 99,4% (Время удерживания-3,73мин); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,25 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 4,38 (кв, *J*=7,0 Гц, 2H), 1,33 (т, *J*=7,0 Гц, 3H).

6-Хлор-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил) оксазоло [4,5-*b*] пиридин-2-амин

К раствору этил 5-((6-хлороксазоло [4,5-*b*] пиридин-2-

ил) амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата (250 мг, 0,80 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли 1,0N водный раствор NaOH (0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 1 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Водный слой подкисляли до pH 4-5 1,0N HCl и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органические фракции сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирали с Et₂O (25 мл), с последующим растиранием с EtOH (10 мл), получая 6-хлор-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин в виде бледно-желтого твердого остатка. Выход: 30 мг (4%); MS (ESI+) для CHNOS *m/z* 237,95 [M+H]⁺; LC чистота 95,3% (Время удерживания-2,90); ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,86 (с, 1H), 8,28 (уш с, 1H), 8,13 (уш с, 1H).

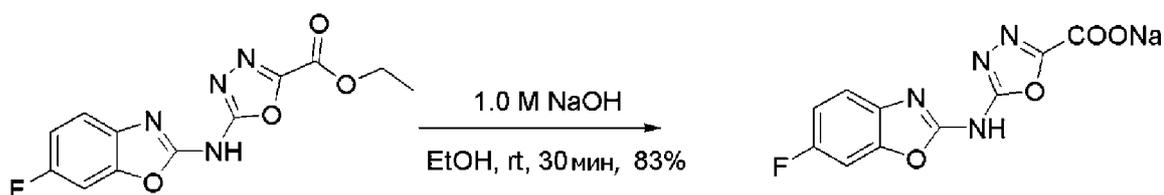
Следующие соединения получали способом, аналогичным этил 5-((6-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилату.

Название	При мер	Структура	Выход	Спектральные данные 1H ЯМР и LCMS
6-Хлор-N-(оксазол-4-ил)бензо[d]оксазол-2-амин	221		7%	MS (ESI+) для CHNOS <i>m/z</i> 236,03 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,0% (Время удерживания-4,45 мин); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,92 (уш с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,63 (д, <i>J</i> =1,2 Гц, 1H), 7,40 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,22-7,30 (м, 2H)
6-Хлор-N-(изотиазол-3-ил)бензо[d]оксазол-2-амин	222		3%	MS (ESI+) для CHNOS <i>m/z</i> 252,01 [M+H] ⁺ ; LC чистота 99,8% (Время удерживания-6,00 мин);

d]оксазол -2-амин				^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 11,90 (с, 1H), 9,07 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,47 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,2$ Гц, 1H),
----------------------	--	--	--	--

Путь получения 34

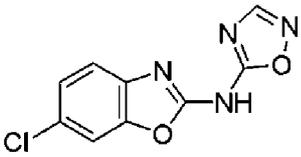
Натрия 5-((6-фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат (пример 223)



К суспензии этил 5-((6-фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата (50 мг, 0,17 ммоль) в EtOH (2,0 мл) добавляли 1,0 М NaOH раствор (0,2 мл, 0,17 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный остаток растирали с Et₂O (5,0 мл), фильтровали и сушили в вакууме, получая 5-((6-фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат натрия в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 40 мг (83%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7,08-7,21 (м, 2H), 6,79-6,88 (м, 1H). Соединение дополнительно охарактеризовывали ^{13}C ЯМР.

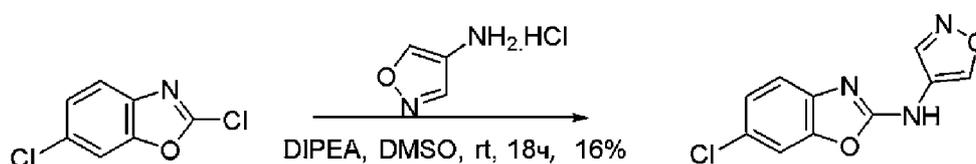
Следующие соединения получали способом, аналогичным натрия 5-((6-фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилату.

Название	При мер	Структура	Выход	Спектральные данные ^1H ЯМР и LCMS
----------	---------	-----------	-------	--

5 6-хлор- N-(1,2,4- оксадиазо л-5- ил) бензо [d] оксазол -2-амин	224		4%	MS (ESI+) для CHNOS m/z 237,00 [M+H] ⁺ ; LC чистота 94% (Время удерживания-7,18 ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ при 372,6 К): δ 7,49 (с, 1H), 7,34-7,39 (м, 1H), 7,10-7,22 (м, 2H)
--	-----	---	----	---

Путь получения 35

6-Хлор-N-(изоксазол-4-ил) бензо [d] оксазол-2-амин (пример 225)



К раствору 2,6-дихлорбензо[d]оксазола (250 мг, 1,3 ммоль) в DMSO (2,5 мл) добавляли гидрохлорид изоксазол-4-амина (160 мг, 1,30 ммоль) и DIPEA (1,0 мл, 3,30 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакцию выливали в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Органические фракции промывали водой (2×50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирали с EtOH (3,0 мл), получая 6-хлор-N-(изоксазол-4-ил) бензо [d] оксазол-2-амин в виде грязно-белого твердого остатка. Выход: 51 мг (16%). MS (ESI-) для CHNOS m/z 233,94 [M-H]⁻; LC чистота 96,5% (Время удерживания-5,65; (¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,84 (уш с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,2$ Гц, 1H).

Биологическая активность

Определение EC₅₀:

Чашки с активно растущими *Neisseria gonorrhoeae* на GC агаре (основан на; Spence *et. al.* (2008): *Curr. Protoc. Microbiol.* 8:4A.1.1-4A.1.26) собирали и переносили на GC бульон (основан

на; Spence *etal* (2008): *Curr. Protoc. Microbiol.* 8:4A,1,1-4A,1,26), получая жидкий исходный раствор. Данной культуре позволяли прикрепиться и выращивали до середины логарифмического роста (при 37°C/5% CO₂), наконец, данную культуру разбавляли (~ 10⁵ клеток/ мл), получая инокулюм микроорганизмов, разрабатывая анализ бульона в чашках. EC₅₀ величины определяли исследованием роста (считывание поглощения при 600 нм, через 20 часов при 37°C/5%CO₂) *Neisseria gonorrhoeae* в серии с разбавлением испытуемого соединения в 10 точках. EC₅₀ величину определяли из преобразованных данных, определяя концентрацию соединения, дающего 50% ответ относительно контрольных образцов (без соединения).

EC₅₀ определение для *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus Spp.* следовало аналогичному способу, но проводилось, применяя изосенситестовый бульон (Oxoid) с выдерживанием при 37°C в воздушной атмосфере. Считывание конечного поглощения проводили в течение экспоненциальной поздней фазы роста.

Пример А: антибактериальная активность широкого спектра

Список предпочтительных соединений общей формулы (I) вместе с их IC₅₀ концентрацией относительно панели бактерий приведены в таблице 1 (ниже).

Пример	Название	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
60	N-(5-(Трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)оксазол[4,5-с]пиридин-2-амин	В	С	В
67	N-(1,3,4-Оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин	С	В	С
80	6-Хлор-N-(5-(пирролидин-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин	С	С	В

105	N- (5-Циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил) -6- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	С	С	С
117	N- (5-Метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	С	В	В
159	N- (6-Хлорбензо [d] оксазол-2-ил) оксазоло [4,5-с] пиридин-2-амин	А	А	А
165	N- (5-Хлорбензо [d] оксазол-2-ил) -6- (трифторметил) оксазоло [4,5-с] пиридин-2-амин	В	В	В
170	N- (6- (Трифторметил) -1Н-имидазо [4,5-с] пиридин-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	В	В	В

В таблице выше, символы, применяемые для указания IC₅₀ величин, представляют собой:

$$IC_{50} \leq 1 \text{ мкМ} = С$$

$$IC_{50} \leq 10 \text{ мкМ} = В$$

$$IC_{50} \leq 100 \text{ мкМ} = А$$

Пример В: активность относительно *Neisseria gonorrhoeae*

Все приведенные примеры показывают IC₅₀ (ингибирующую концентрацию) величины относительно *Neisseria gonorrhoeae*, равную или меньшую чем 200 мкМ.

Пример	НАЗВАНИЕ	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
1	N-Циклопропил-2- ((5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) amino) тиазол-4-карбоксамид	D
2	N-Метил-2- ((5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) amino) тиазол-4-карбоксамид	D
3	N-Этил-2- ((5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) amino) тиазол-4-карбоксамид	D
4	N-Изопропил-2- ((5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) amino) тиазол-4-карбоксамид	D

5	<i>N</i> -Фенил-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид	D
6	<i>N</i> -(Тиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин	D
7	<i>N</i> -(4-Метилтиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин	D
8	Этил 2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксилат	D
9	<i>N</i> -(3-Фторфенил)-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид	D
10	<i>N</i> -(3-Хлорфенил)-2-((5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид	D
11	<i>N</i> -(Изоксазол-3-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин	D
12	<i>N</i> -(1-Метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин	C
13	<i>N</i> -(4-(трет-бутил)тиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин	C
14	<i>N</i> -(1,3,4-Тиадиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-амин	D
15	2-(Бензо[d]оксазол-2-иламино)- <i>N</i> -циклопропилтиазол-4-карбоксамид	D
16	<i>N</i> -Циклопропил-2-((5-метилбензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид	D
17	2-((5-Хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)- <i>N</i> -циклопропилтиазол-4-карбоксамид	D
18	<i>N</i> -Циклопропил-2-((5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид	D
19	<i>N</i> -Циклопропил-2-((6-фторбензо[d]оксазол-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксамид	D
20	2-((6-Хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)- <i>N</i> -циклопропилтиазол-4-карбоксамид	E
21	2-((5-(Трифторметил)бензо[d]оксазол-2-	D

	ил) amino) тиазол-4-карбоксамид	
22	N- (5-Метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
23	N- (1, 2, 4-Тиадиазол-5-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
24	N-Циклопропил-2- ((5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2- ил) amino) оксазол-4-карбоксамид	D
25	N-Циклопропил-5-метил-2- ((5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2- ил) amino) тиазол-4-карбоксамид	D
26	N-Циклопропил-2- ((6- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2- ил) amino) тиазол-4-карбоксамид	E
27	N- (5-Морфолинотиазол-2-ил) -6- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
28	N- (5- (Пиперидин-1-ил) тиазол-2-ил) -6- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
30	N-Циклопропил-5- ((6- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) amino) - 1, 3, 4-оксадиазол-2-карбоксамид	B
31	N- (3-Метил-1, 2, 4-оксадиазол-5-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
32	N- (5- (4-Метилпиперазин-1-ил) тиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
33	2- ((6-Хлорбензо [d] оксазол-2-ил) amino) тиазол- 4-карбоксамид	D
34	2- ((6-Хлор-5- (трифторметил) бензо [d] оксазол- 2-ил) amino) тиазол-4-карбоксамид	D
35	N- (5- (4-Метилпиперазин-1-ил) тиазол-2-ил) -6- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
36	2- ((7-Хлорбензо [d] оксазол-2-ил) amino) тиазол- 4-карбоксамид	D
37	N-Циклопропил-2- ((5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-	C

	ил) амино) тиазол-5-карбоксамид	
38	N- (1-Метил-1Н-пиразол-3-ил) -5-(трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	C
39	7-Хлор-N- (5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
40	4, 6-Дихлор-N- (5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
41	N- (4-метил-4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -5-(трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
42	6-Хлор-N- (5-метилизоксазол-3-ил) -5-(трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
43	6-Хлор-N- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -5-(трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
44	Метил 2- ((5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) амино) бензо [d] оксазол-5-карбоксилат	E
45	4, 6-Дихлор-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
46	6-Хлор-N- (изоксазол-3-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
47	6-Хлор-5-фтор-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
48	5, 6-дифтор-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
49	N- (5- (Пиперазин-1-ил) тиазол-2-ил) -6-(трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин гидрохлорид	D
50	5-Хлор-N- (5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
51	N- (5-Циклопропил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -6-(трифторметил) оксазоло [4, 5-с] пиридин-2-амин	D
52	Этил 5- ((5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) амино) -1, 3, 4-оксадиазол-2-карбоксилат	D
53	N- (5-Метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -6-(трифторметил) оксазоло [4, 5-с] пиридин-2-амин	C
54	6-Фтор-N- (5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-	D

	ил) бензо [d] оксазол-2-амин	
55	Этил 5- ((1-метил-5- (трифторметил) -1Н-бензо [d] имидазол-2-ил) амино) -1, 3, 4-оксадиазол-2-карбоксилат	D
56	Этил 5- ((5- (трифторметил) -1Н-бензо [d] имидазол-2-ил) амино) -1, 3, 4-оксадиазол-2-карбоксилат	D
57	7-Хлор-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
58	N- (5-Метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) оксазоло [4, 5-с] пиридин-2-амин	C
59	N- (5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) оксазоло [5, 4-с] пиридин-2-амин	D
60	N- (5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) оксазоло [4, 5-с] пиридин-2-амин	E
61	Этил 5- ((6-хлорбензо [d] оксазол-2-ил) амино) -1, 3, 4-оксадиазол-2-карбоксилат	E
62	4-Фтор-N- (5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
63	6-Фтор-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
64	7-Хлор-N- (5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) оксазоло [4, 5-с] пиридин-2-амин	C
65	Этил 5- ((6-хлор-5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) амино) -1, 3, 4-оксадиазол-2-карбоксилат	E
66	5-Фтор-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
67	N- (1, 3, 4-Оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
68	N- (5- (Трифторметил) -1Н-бензо [d] имидазол-2-ил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-амин	D
69	N- (1-метил-5- (трифторметил) -1Н-бензо [d] имидазол-2-ил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-амин	D

70	N- (5- (морфолинометил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
71	N- (5- (Пирролидин-1-илметил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
72	N- (5- (Пиперидин-1-илметил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
73	N- (5- ((2-Метилпирролидин-1-ил) метил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
74	N- (5- ((3, 3-дифторпирролидин-1-ил) метил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
75	N- (5- ((3-Метоксипирролидин-1-ил) метил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
76	1- ((5- ((5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) амина) -1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) метил) пирролидин-3-карбонитрил	C
77	6-Хлор-N- (5- (пирролидин-1-илметил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
78	N- (5- ((3-метилпирролидин-1-ил) метил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
79	N- (5- ((3-Фторпирролидин-1-ил) метил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
80	6-Хлор-N- (5- (пирролидин-1-илметил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
81	6-Хлор-N- (5- ((диметиламино) метил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
82	N- (5- ((Диметиламино) метил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
83	5-Метил-N- (6- (трифторметил) -1H-	D

	бензо [d] имидазол-2-ил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-амин	
84	Метил 2- ((5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) амино) -1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксилат	С
85	N- (5-Хлор-1Н-бензо [d] имидазол-2-ил) -5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-амин	D
86	5-Метил-N- (5- (трифторметил) -1Н-бензо [d] имидазол-2-ил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-амин	D
87	N- (4-Фтор-1Н-бензо [d] имидазол-2-ил) -5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-амин	D
88	5-Метил-N- (1-метил-5- (трифторметил) -1Н-бензо [d] имидазол-2-ил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-амин	D
89	5-Метил-N- (1-метил-6- (трифторметил) -1Н-бензо [d] имидазол-2-ил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-амин	D
90	N- (1, 4-Диметил-1Н-бензо [d] имидазол-2-ил) -5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-амин	С
91	N- (6-Хлор-1Н-бензо [d] имидазол-2-ил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-амин	В
92	N- (6-Хлор-1-метил-1Н-бензо [d] имидазол-2-ил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-амин	В
93	N- (5- (Метиламино) метил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	С
94	N-Метил-N- ((5- ((5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) амино) -1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) метил) ацетамид	С
95	Пиперазин-1-ил (2- ((5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) амино) тиазол-4-ил) метанон гидрохлорид	D
96	2- ((5-Хлорбензо [d] оксазол-2-ил) амино) тиазол-4-карбоновая кислота	С
97	2- ((5-Хлорбензо [d] оксазол-2-ил) амино) -N- (2- (диметиламино) этил) тиазол-4-карбоксамид	D

98	<i>N</i> - (2-фторпиридин-4-ил) -2- ((5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) amino) тиазол-4-карбоксамид	E
99	2- ((5-Хлорбензо [d] оксазол-2-ил) amino) тиазол-4-карбоксамид	D
100	<i>N</i> - (4-Хлортиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
101	2- ((6- (Трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) amino) тиазол-4-карбоксамид	D
102	5- ((6- (Трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) amino) -1, 3, 4-оксадиазол-2-карбоксамид	B
103	<i>N</i> - (5-Циклопропил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
104	<i>N</i> - (5-Метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -6- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
105	<i>N</i> - (5-Циклопропил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -6- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
106	<i>N</i> - (5-Метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) оксазоло [4, 5-с] пиридин-2-амин	C
108	<i>N</i> - (5-Изопропил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
109	6-Хлор- <i>N</i> - (5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
110	5- (Трифторметил) - <i>N</i> - (5- (трифторметил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	B
111	<i>N</i> - (5-Метил-1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
112	<i>N</i> - (5-Метилоксазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
113	<i>N</i> - (4, 5-Диметилоксазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
114	<i>N</i> - (1, 3, 4-Оксадиазол-2-ил) -6- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
115	6-Хлор- <i>N</i> - (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D

116	N- (4H-1, 2, 4-Триазол-3-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
117	N- (5-Метил-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
118	N- (5-Метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -4- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	C
119	4-Хлор-N- (5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2- ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
120	4-Хлор-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2- ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
121	7-Хлор-N- (5-метил-4H-1, 2, 4-триазол-3- ил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
122	6-Хлор-N- (5-метил-4H-1, 2, 4-триазол-3- ил) бензо [d] оксазол-2-амин	C
123	4, 6-Дихлор-N- (5-метил-4H-1, 2, 4-триазол-3- ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
124	4-Фтор-N- (5-метил-4H-1, 2, 4-триазол-3- ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
125	6-хлор-N- (5-метил-4H-1, 2, 4-триазол-3-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
126	(S) -N- (5- (1-Метилпирролидин-2-ил) -1, 3, 4- оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
127	(R) -N- (5- (1-метилпирролидин-2-ил) -1, 3, 4- оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
128	N- (5- (Пирролидин-1-илметил) -4H-1, 2, 4- триазол-3-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
129	4, 6-дихлор-N- (5- (пирролидин-1-илметил) -4H- 1, 2, 4-триазол-3-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
130	4-Хлор-N- (5- (пирролидин-1-илметил) -4H-1, 2, 4- триазол-3-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	C
131	7-Хлор-N- (5- (пирролидин-1-илметил) -4H-1, 2, 4- триазол-3-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D

132	6-Хлор-N- (5- (пирролидин-1-илметил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
133	(5- ((4, 6-Дихлорбензо [d] оксазол-2-ил) амино) -1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) (пирролидин-1-ил) метанон	D
134	(5- ((4-Хлорбензо [d] оксазол-2-ил) амино) -1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) (пирролидин-1-ил) метанон	C
135	5-Хлор-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
136	N- (5- ((Диметиламино) метил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
137	6-Хлор-N- (5- (пирролидин-1-илметил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
138	6-Хлор-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
139	6-Хлор-N- (5-изопропил-4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
140	6-Хлор-N- (1-метил-1Н-имидазол-4-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
141	6-Хлор-4-метил-N- (5-метил-4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
142	6-Хлор-N- (4- (2-метоксиэтил) -5-метил-4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
143	N- (4, 5-диметил-4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
144	6-Хлор-1-метил-N- (5-метил-4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-бензо [d] имидазол-2-амин	B
145	N- (5- (Пиперидин-4-ил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин гидрохлорид	B
146	(S) -N- (5- (пирролидин-2-ил) -1, 3, 4-оксадиазол-	D

	2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин гидрохлорид	
147	N- (5- (Пиперазин-1-илметил) -1, 3, 4-оксадиазол- 2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин гидрохлорид	B
148	трет-бутил 4- (5- (5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) амина) - 1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) пиперазин-1- карбоксилат	B
149	5-Хлор-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -6- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
150	6-Хлор-N- (4Н-1, 2, 4-триазол-3- ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
151	6-Хлор-N- (1, 3, 4-тиадиазол-2- ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
152	5, 6-Дихлор-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2- ил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
153	6-Хлор-N- (5-метил-4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -5- (трифторметил) -1Н-бензо [d] имидазол-2-амин	C
154	4-Метил-N- (5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2- ил) оксазоло [4, 5-с] пиридин-2-амин	C
155	5-Метил-N- (5- (трифторметил) бензо [d] оксазол- 2-ил) -4, 5, 6, 7-тетрагидрооксазоло [5, 4- с] пиридин-2-амин	D
156	5-Метил-N- (5- (трифторметил) бензо [d] оксазол- 2-ил) -4, 5, 6, 7-тетрагидрооксазоло [4, 5- с] пиридин-2-амин	D
157	N- (5-Метил-1Н-имидазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	B
158	N- (Бензо [d] оксазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
159	N- (6-Хлорбензо [d] оксазол-2-ил) оксазоло [4, 5- с] пиридин-2-амин	B
160	N- (5-Фторбензо [d] оксазол-2-ил) оксазоло [4, 5- с] пиридин-2-амин	B

161	N- (Оксазоло [4, 5-с] пиридин-2-ил) -6- (трифторметил) оксазоло [4, 5-с] пиридин-2-амин	B
162	N- (Бензо [d] оксазол-2-ил) -5- хлорбензо [d] оксазол-2-амин	E
163	N- (Бензо [d] оксазол-2-ил) -6- (трифторметил) оксазоло [4, 5-с] пиридин-2-амин	E
164	N- (5-Хлорбензо [d] оксазол-2-ил) оксазоло [4, 5- с] пиридин-2-амин	E
165	N- (5-Хлорбензо [d] оксазол-2-ил) -6- (трифторметил) оксазоло [4, 5-с] пиридин-2-амин	D
166	N- (1Н-бензо [d] имидазол-2-ил) -6- (трифторметил) оксазоло [4, 5-с] пиридин-2-амин	D
167	N- (1Н-бензо [d] имидазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
168	N- (5-Хлор-1Н-бензо [d] имидазол-2- ил) оксазоло [4, 5-с] пиридин-2-амин	D
169	N- (бензо [d] оксазол-2-ил) -N-метил-6- (трифторметил) оксазоло [4, 5-с] пиридин-2-амин	B
170	N- (6- (Трифторметил) -1Н-имидазо [4, 5- с] пиридин-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
171	N- (Бензо [d] оксазол-2-ил) -4- метилоксазоло [4, 5-с] пиридин-2-амин	D
172	6-Хлор-N- (5-метилизоксазол-3- ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
173	5-Хлор-N- (тиазол-4-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	C
174	5-Фтор-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -6- (трифторметокси) бензо [d] оксазол-2-амин	E
175	6-Хлор-N- (5-циклопропил-1, 3, 4-оксадиазол-2- ил) бензо [d] оксазол-2-амин	E
176	6-Хлор-4-фтор-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2- ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
177	2- ((1, 3, 4-Оксадиазол-2- ил) амино) бензо [d] оксазол-6-ол	C
178	Метил 2- ((1, 3, 4-оксадиазол-2- ил) амино) бензо [d] оксазол-6-карбоксилат	D

179	6-Бром-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	Е
180	6-Циклопропил-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
181	(2- ((1, 3, 4-Оксадиазол-2-ил) амино) бензо [d] оксазол-6-ил) метанол	С
182	4- ((6-хлорбензо [d] оксазол-2-ил) амино) оксазол-2-карбоновая кислота	В
183	N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -6- (пирролидин-1-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
184	N- (1, 3, 4-Оксадиазол-2-ил) -6- (пиперидин-1-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
185	6-Морфолино-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	С
186	6-Нитро-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	С
187	5-Хлор-6-метил-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	Е
188	6-Хлор-5-метил-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	Е
189	6-Хлор-4-метил-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	Е
190	5-Хлор-6-метокси -N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	Е
191	5-Хлор-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -6- (трифторметокси) бензо [d] оксазол-2-амин	Е
192	2- ((1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) амино) бензо [d] оксазол-6-карбоновая кислота	С
193	6- (2-метоксиэтокси) -N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
194	6-Хлор-N- (5-этинил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	Е
195	N ² - (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2, 6-диамин	С

196	6-Изопропокси -N- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	В
197	5-Фтор-6-метил-N- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	Е
198	6-Хлор-N- (5- (пирролидин-1-ил) -1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	С
199	6-Хлор-N- (5- (тетрагидрофуран-3-ил) -1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	Д
200	5- ((6-Хлорбензо [d] оксазол-2-ил) амино) -1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид	В
201	5- ((6-Фторбензо [d] оксазол-2-ил) амино) -1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид	В
202	5- ((5-Фторбензо [d] оксазол-2-ил) амино) -1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид	А
203	6-Фтор-5-метил-N- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	Е
204	6-хлор-5-метокси -N- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	Д
205	6-Хлор-N- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметокси) бензо [d] оксазол-2-амин	Д
206	5-Фтор-6-метокси -N- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	Д
207	6-Фтор-N- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметокси) бензо [d] оксазол-2-амин	Е
208	6-Метокси -5-метил-N- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	Д
209	6-Фтор-5-метокси -N- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	Д
210	N- (1,3,4-Оксадиазол-2-ил) -6- (трифторметокси) бензо [d] оксазол-2-амин	Е
211	6-Изопропил-N- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	Д
212	1- (2- ((1,3,4-оксадиазол-2-ил) амино) бензо [d] оксазол-6-ил) пирролидин-2-он	В

213	6-Хлор-N- (5- (тетрагидрофуран-2-ил) -1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	Е
214	6-Хлор-N- (5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	Е
215	N- (2- ((1,3,4-Оксадиазол-2-ил) амина) бензо [d] оксазол-6-ил) -N- метилацетамид	В
216	Этил 5- ((6-хлорбензо [d] оксазол-2-ил) амина) -1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат	D
217	5- ((6-Хлорбензо [d] оксазол-2-ил) амина) -1,3,4-оксадиазол-2-карбонитрил	Е
218	5- ((6-Фторбензо [d] оксазол-2-ил) амина) -1,3,4-оксадиазол-2-карбонитрил	D
219	5- ((5-Фторбензо [d] оксазол-2-ил) амина) -1,3,4-оксадиазол-2-карбонитрил	D
220	6-Хлор-N- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) оксазоло [4,5-b] пиридин-2-амин	С
221	6-Хлор-N- (оксазол-4-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
222	6-Хлор-N- (изотиазол-3-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	D
223	Натрия 5- ((6-фторбензо [d] оксазол-2-ил) амина) -1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат	В
224	5 6-хлор-N- (1,2,4-оксадиазол-5-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	В
225	6-Хлор-N- (изоксазол-4-ил) бензо [d] оксазол-2-амин	В

В таблице выше, символы, применяемые для указания IC_{50} величин, представляют собой:

$$IC_{50} \leq 200 \text{ мкМ} = A$$

$$IC_{50} \leq 100 \text{ мкМ} = B$$

$$IC_{50} \leq 10 \text{ мкМ} = C$$

$$IC_{50} \leq 1 \text{ мкМ} = D$$

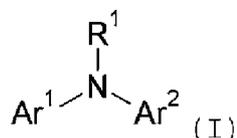
$$IC_{50} \leq 0,1 \text{ мкМ} = E$$

Эквиваленты

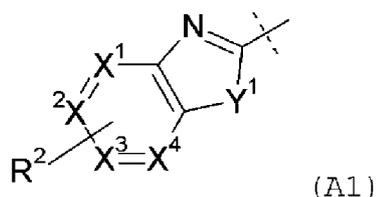
Предшествующее описание подробно описывает в настоящем изобретении предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения. Предполагается, что многочисленные модификации и вариации при его осуществлении на практике приходят в голову специалисту в данной области техники при рассмотрении настоящего описания. Данные модификации и вариации предполагаются включенными в прилагаемую формулу изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, производное, гидрат, сольват, комплекс, изомер, таутомер, биоизостер, N-оксид, эфир, пролекарство, изотоп или защищенная форма:



где Ar¹ имеет формулу (A1)



каждый X¹, X², X³ и X⁴ независимо выбран из N и CH;

Y¹ выбран из O и NR³,

R¹ выбран из водорода и C₁₋₄алкила;

R² представляет собой один или более необязательных заместителей, причем каждый независимо выбран из галогена, циано, гидроксила, гидроксилC₁₋₄алкила, C₁₋₄алкила, галогенC₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогенC₁₋₄алкилокси, -C₁₋₄алкилC₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкоксиC₁₋₄алкокси, NR^{4A}R^{4B}, NO₂, -CONR^{4A}R^{4B}, -C₁₋₄алкилNR^{4A}R^{4B}, -C₁₋₄алкоксиNR^{4A}R^{4B}, C₃₋₇циклоалкила, морфолина, C₂₋₄алкинила и -CO₂R⁴, где

R³ представляет собой водород или C₁₋₄алкил,

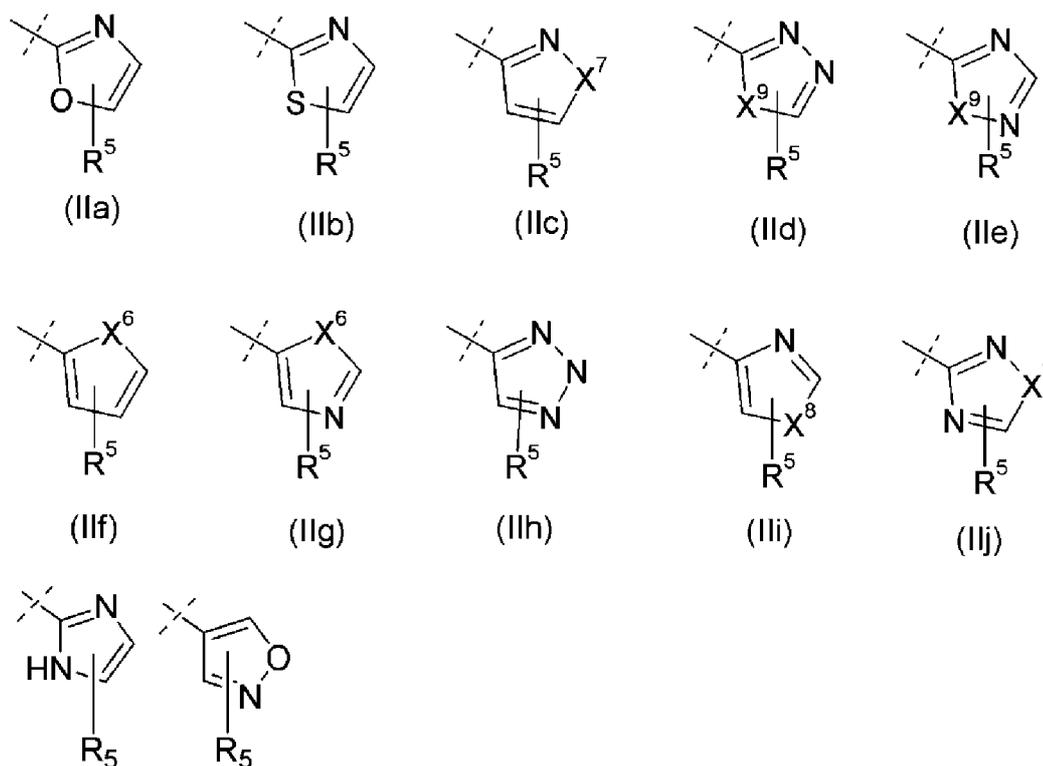
R⁴ представляет собой водород или C₁₋₄алкил,

каждый R^{4A} и R^{4B} независимо выбран из водорода, C₁₋₄алкила, -C₁₋₄алкилC₁₋₄алкокси и COR⁴, или

R^{4A} и R^{4B}, вместе с атомом азота, с которым они соединены, соединены, образуя циклическую аминогруппу, где циклическая аминогруппа необязательно замещена оксо;

Ar² представляет собой кольцевую систему, выбранную из групп (i), (ii) и (iii), где:

Группа (i) представляет собой 5-членную гетероарильную кольцевую систему, выбранную из любого из (IIa)-(IIm):



где каждый X^6 , X^7 , X^8 и X^9 независимо выбран из O, S и NH, и R^5 представляет собой один или более необязательных заместителей, причем каждый независимо выбран из галогена, циано, C_{1-4} алкила, галоген C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-C_{1-4}$ алкил C_{1-4} алкокси, $-CO_2R^6$ и $-L-Q$ где:

L представляет собой линкерную группу, выбранную из простой связи, C_{1-3} алкилена и $-CO-$; и

Q представляет собой группу, выбранную из $NR^{5A}R^{5B}$, C_3 циклоалкила и 4-7 членного гетероциклила,

где 4-7 членное гетероциклильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и CO_2R^6 ;

каждый R^{5A} и R^{5B} независимо выбран из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, COR^7 , $-C_{1-4}$ алкил- NR^8R^9 , $-C_{1-4}$ алкил C_{1-4} алкокси, фенила и 5 или 6-членного гетероарила, где фенильное или 5 или 6-членные гетероарильные кольца необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; или

R^{5A} и R^{5B} , вместе с атомом азота, с которым они соединены, соединены, образуя циклическую аминогруппу, где циклическая

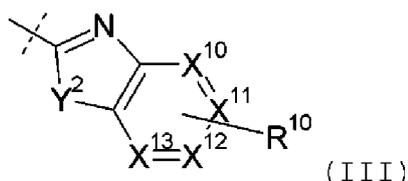
аминогруппа необязательно замещена одной или более группами, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, циано и CO_2R^6 ,

R^6 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или щелочной металл;

R^7 представляет собой C_{1-4} алкил

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

Группа (ii) представляет собой 5,6-конденсированную бициклическую гетероарильную кольцевую систему, имеющую формулу (III):



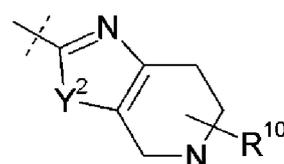
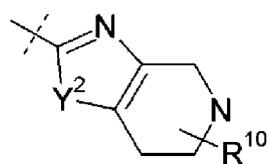
где Y^2 выбран из O и NR^{5c} ;

R^{5c} представляет собой водород или C_{1-4} алкил,

каждый X^{10} , X^{11} , X^{12} и X^{13} независимо выбран из N и CH;

R^{10} представляет собой один или более необязательных заместителей, причем каждый независимо выбран из галогена, циано, C_{1-4} алкила, галоген C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и $-CO_2R^4$;

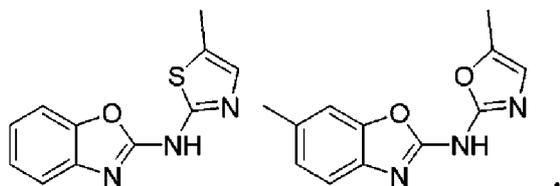
Группа (iii) представляет собой конденсированную 5,6-конденсированную бициклическую кольцевую систему, имеющую формулу (IVa) или (IVb)



где Y^2 выбран из O и NR^{5c} ; и

R^{10} представляет собой один или более необязательных заместителей, причем каждый независимо выбран из галогена, циано, C_{1-4} алкила, галоген C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и $-CO_2R^4$;

При условии, что соединение формулы (I) является отличным от:

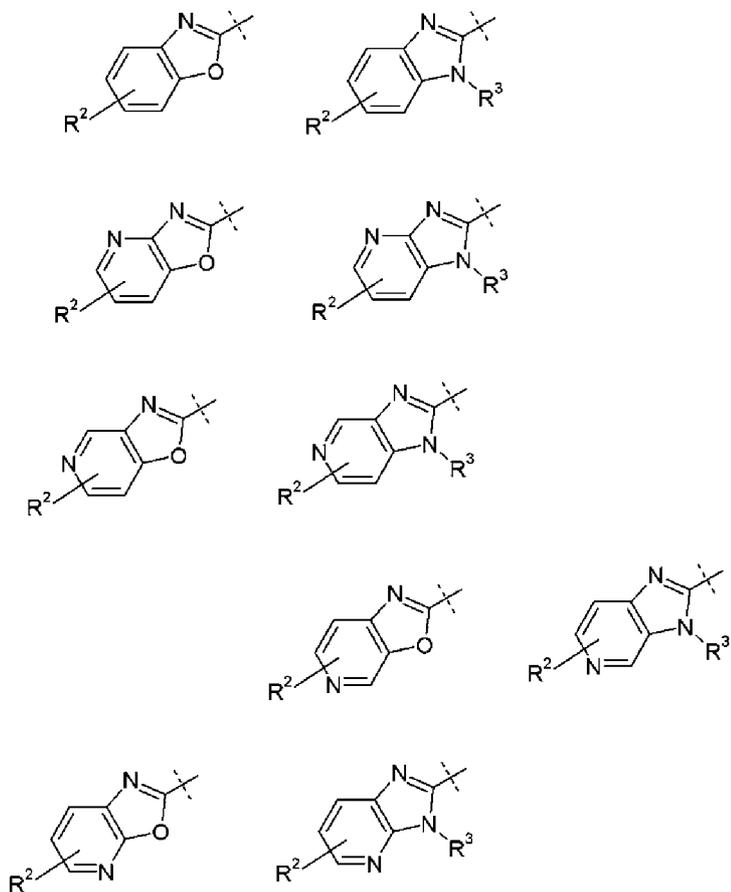


2. Соединение по п. 1, где Y^1 представляет собой O.

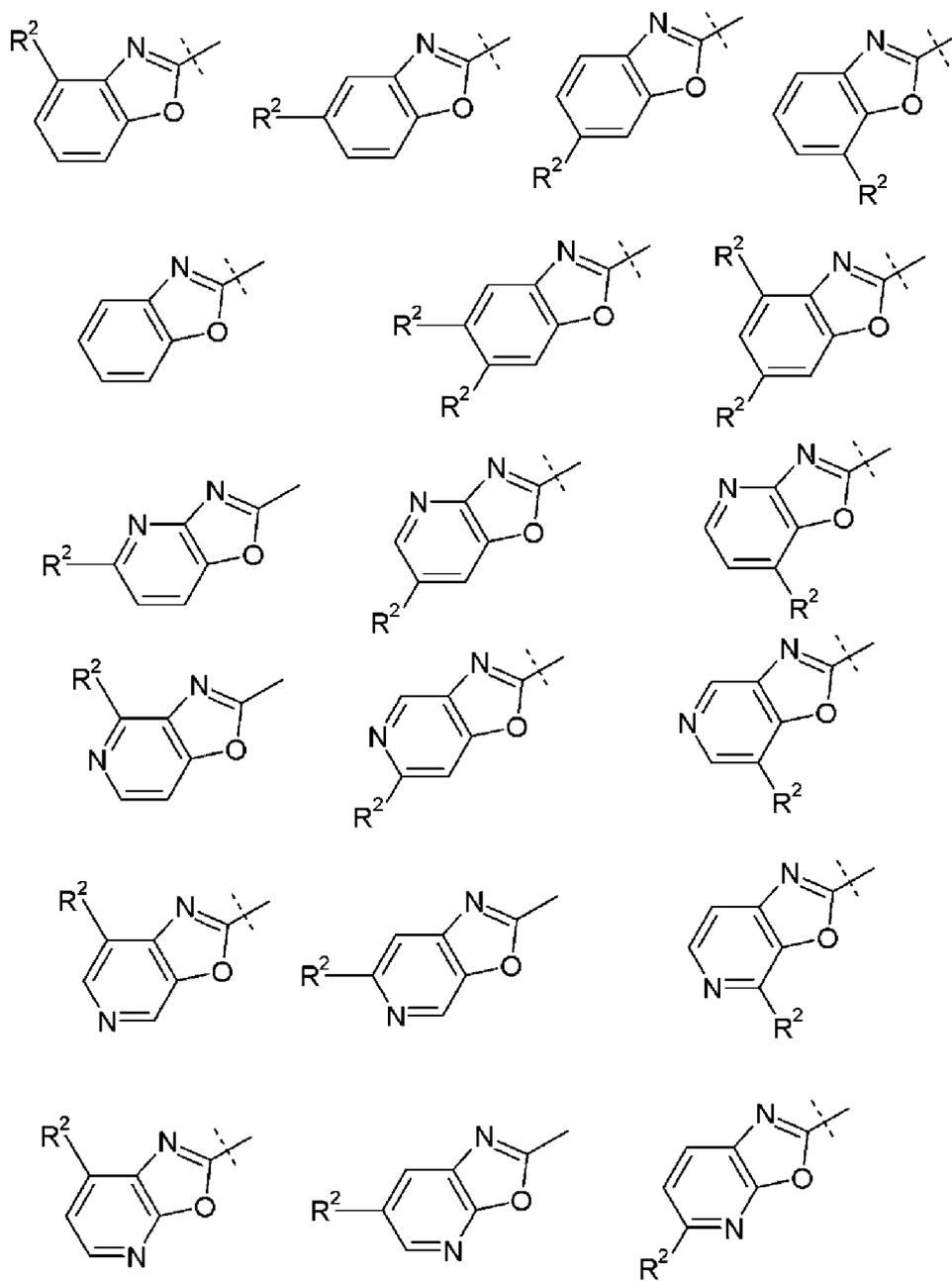
3. Соединение по пункту 1 или пункту 2, где R^1 представляет собой водород.

4. Соединение по любому из пунктов 1-3, где Ar^2 выбран из группы (i).

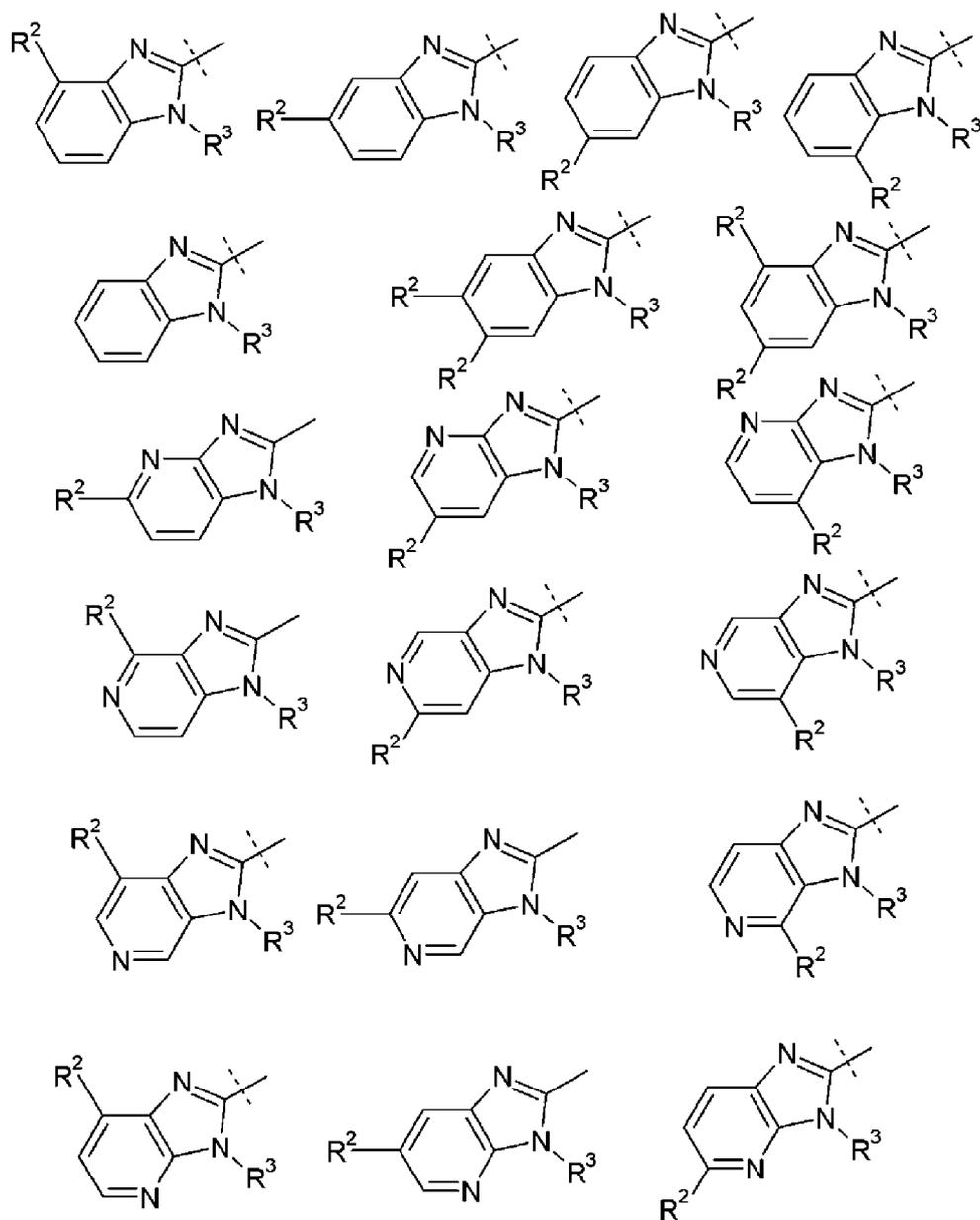
5. Соединение по любому из пунктов 1-4, где Ar^1 выбран из любой из следующих кольцевых систем:



6. Соединение по любому из пунктов 1-4, где Ar^1 выбран из любой из следующих кольцевых систем:

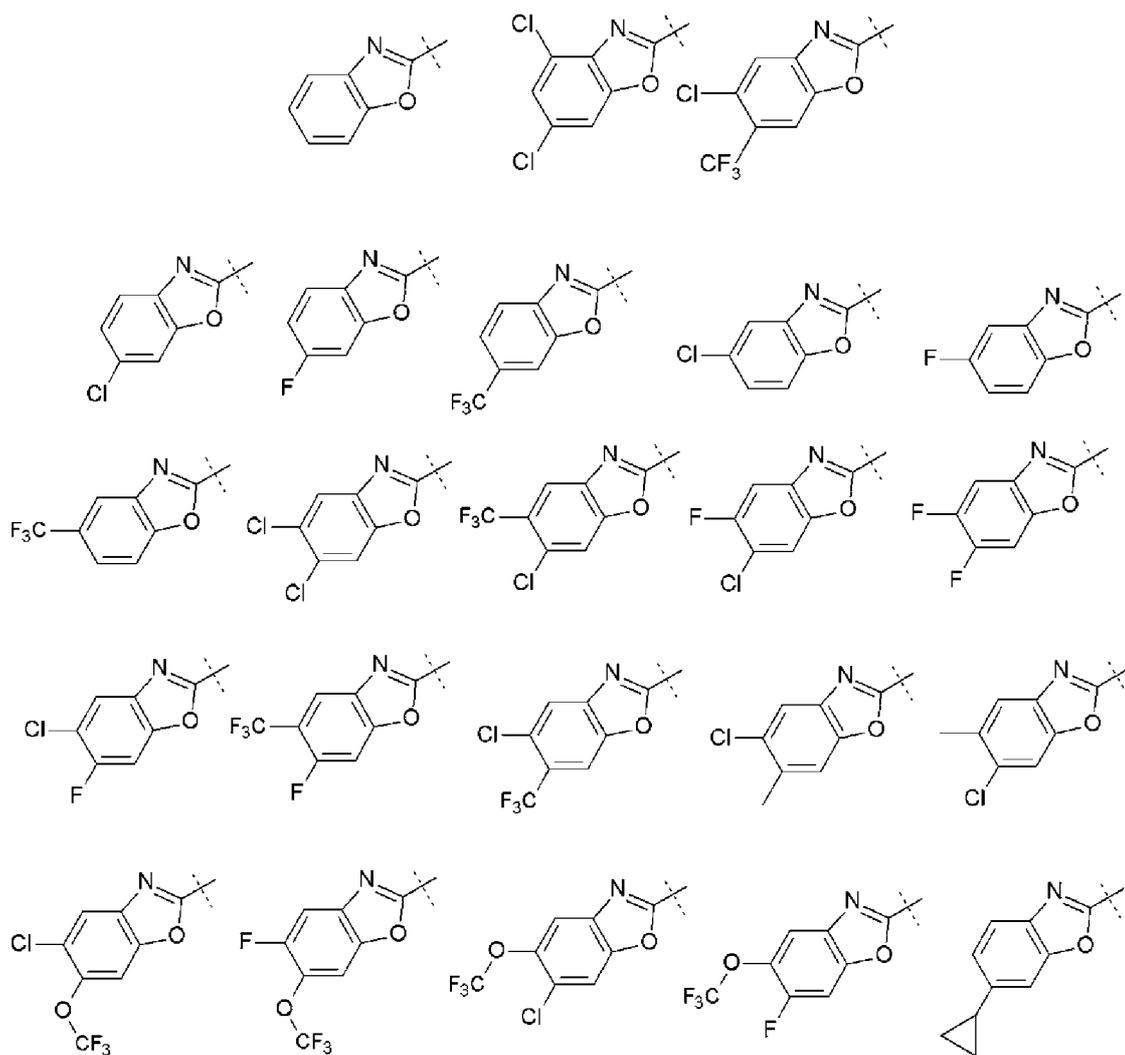


7. Соединение по любому из пунктов 1, 3 и 4, где Ar^1 выбран из любой из следующих кольцевых систем:

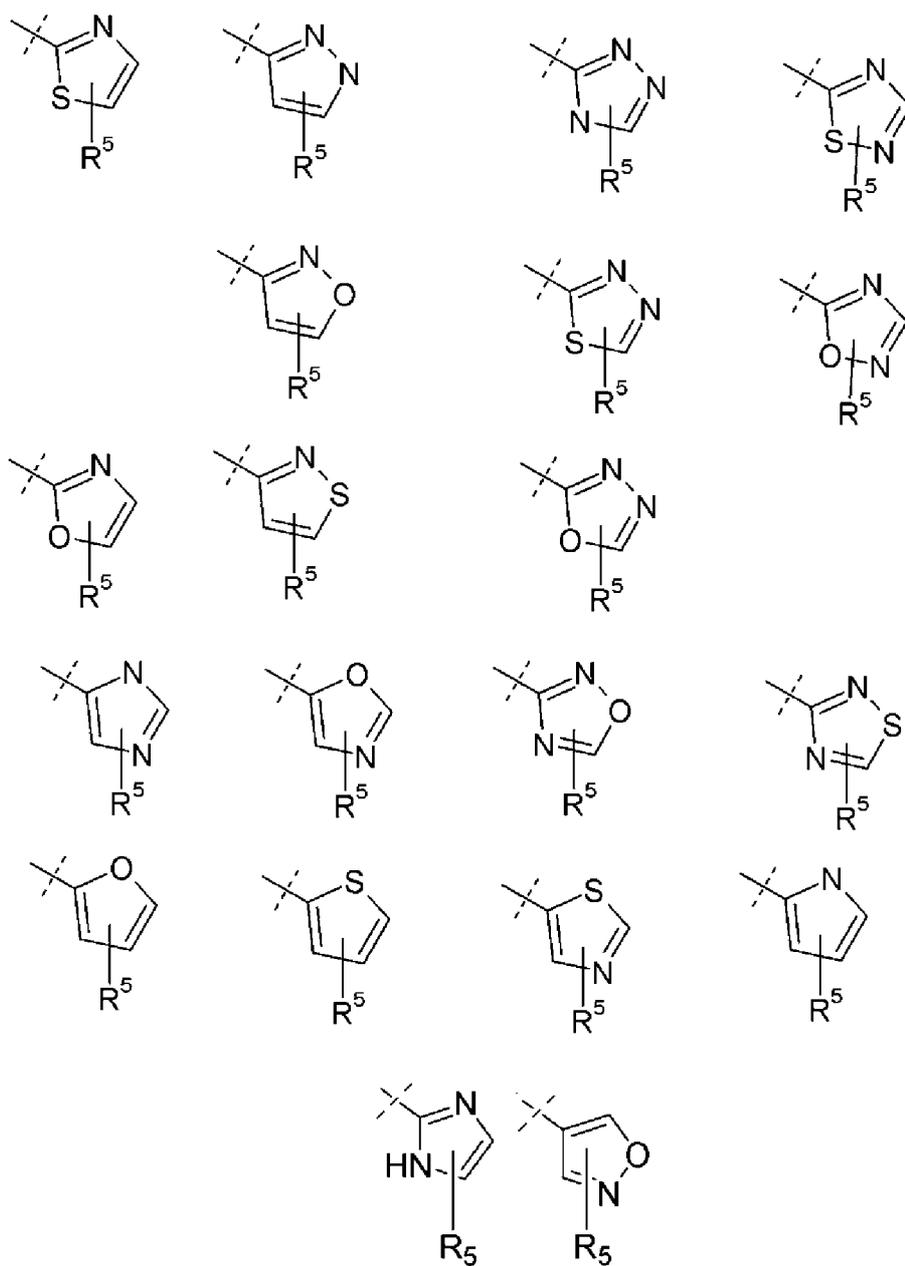


8. Соединение по любому из пунктов 1-7, где R^2 независимо выбран из любого из фтора, хлора, метила, этила, изопропила, циклопропила, метокси, трифторметила, трифторметилокси ($-\text{OCF}_3$), $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$, CO_2H и CO_2CH_3 .

9. Соединение по любому из пунктов 1-6, где Ar^1 независимо выбран из любого из следующих кольцевых систем:

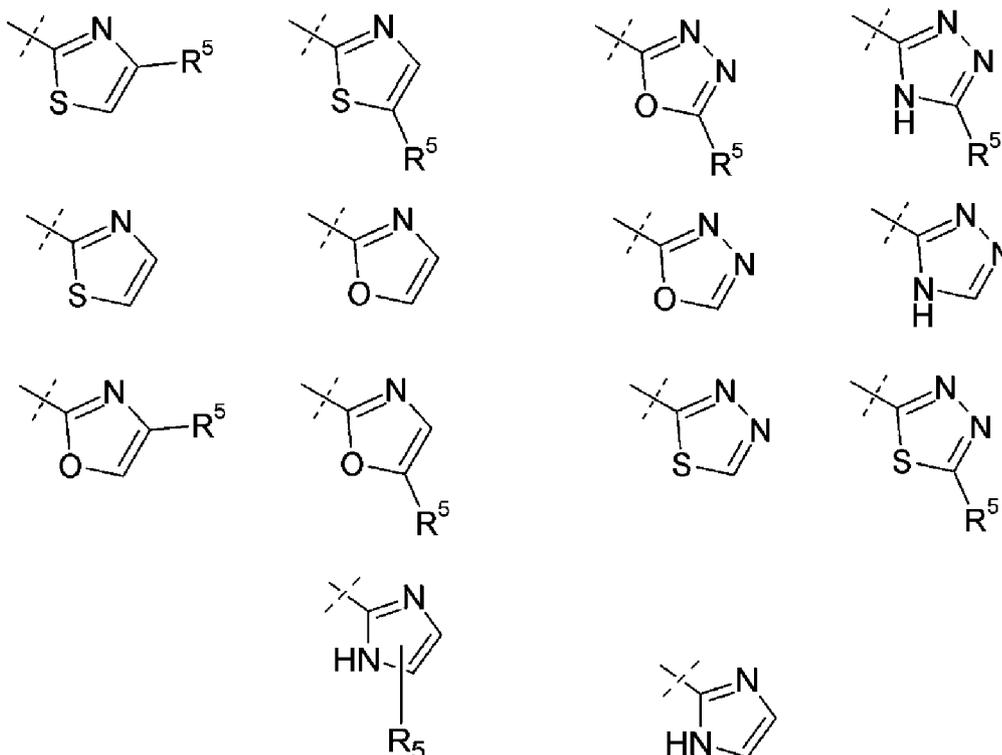


10. Соединение по любому из пунктов 1-9, где Ar^2 выбран из любой из следующих кольцевых систем:



где R^5 представляет собой один или более необязательных заместителей, как указано в пункте 1.

11. Соединение по любому из пунктов 1-10, где Ar^2 выбран из любой из следующих кольцевых систем:



где R⁵ представляет собой заместитель, как указано в пункте 1.

12. Соединение по любому из пунктов 1-11, где R⁵ независимо выбран из любого из фтора, хлора, метила, изопропила, трет-бутила, трифторметила, циклопропила, CO₂Et, -NR^{5A}R^{5B}, -CONR^{5A}R^{5B}, -CH₂NR^{5A}R^{5B}, и кольцевой системы, выбранной из пирролидинила, морфолинила, пиперидинила и пиперазинила, где любое из колец обязательно замещено одной или более группами, выбранными из фтора, хлора, метила, метокси, циано и CO₂^tBu;

где каждый R^{5A} и R^{5B} независимо выбран из водорода, метила, этила, изопропила, циклопропила, -COCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂OCH₃, фенил и пиридила, одно из фенильных и пиридилных колец обязательно замещено одной или более группами, выбранными из фтора, хлора и метила; или

R^{5A} и R^{5B}, которые вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют циклическую аминогруппу, выбранную из пирролидинила, морфолинила, пиперидинила, пиперазинила, где любое из колец обязательно замещено одной или более группами, выбранными из фтора, метила, метокси, циано и CO₂^tBu.

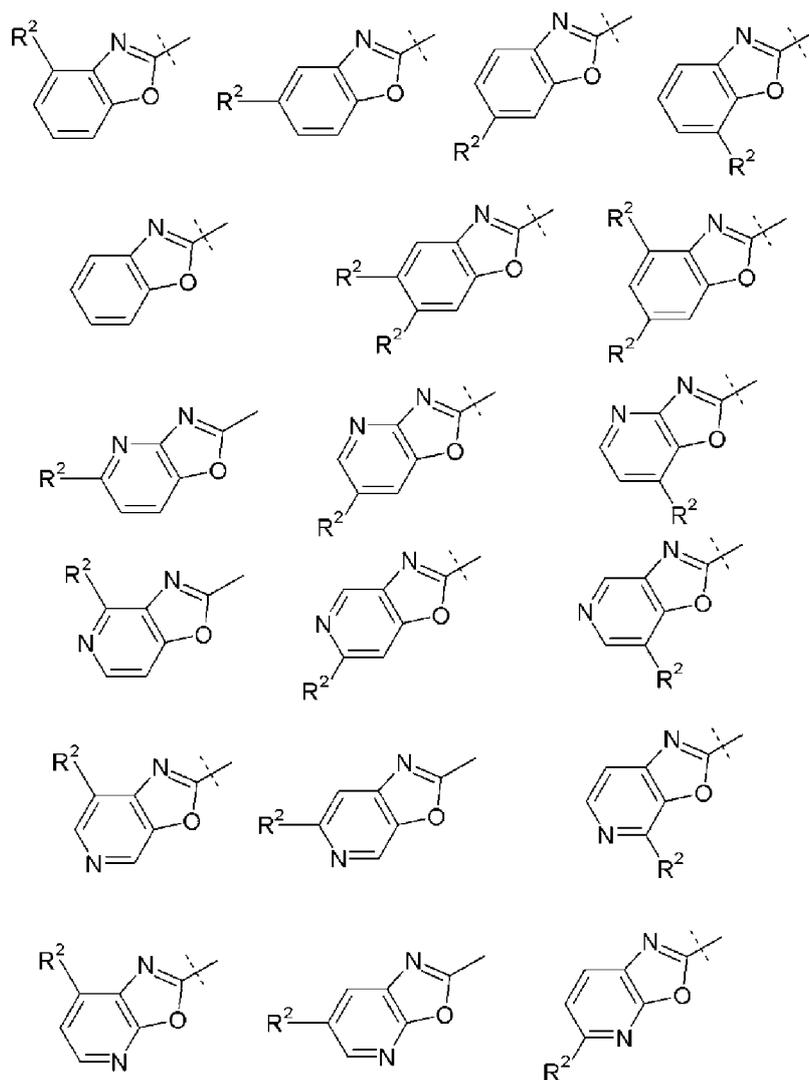
13. Соединение по любому из пунктов 1-12, где R⁵ независимо

выбран из любого из фтора, хлора, метила, изопропила, трет-бутила, трифторметила, циклопропила, CO_2Et , $-\text{NR}^{5\text{A}}\text{R}^{5\text{B}}$, $-\text{CONR}^{5\text{A}}\text{R}^{5\text{B}}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{5\text{A}}\text{R}^{5\text{B}}$, и кольцевой системы, выбранной из пирролидинила, морфолинила, пиперидинила и пиперазинила, где любое из колец необязательно замещено одной или более группами, выбранными из фтора, хлора, метила, метокси, циано и CO_2^tBu ; где $\text{R}^{5\text{A}}$ и $\text{R}^{5\text{B}}$ представляют собой, как определено в пункте 12.

14. Соединение по любому из пунктов 1-13, где R^5 независимо выбран из любого из метила, изопропила, трет-бутила, циклопропила, $-\text{CONR}^{5\text{A}}\text{R}^{5\text{B}}$ и $-\text{CH}_2\text{NR}^{5\text{A}}\text{R}^{5\text{B}}$.

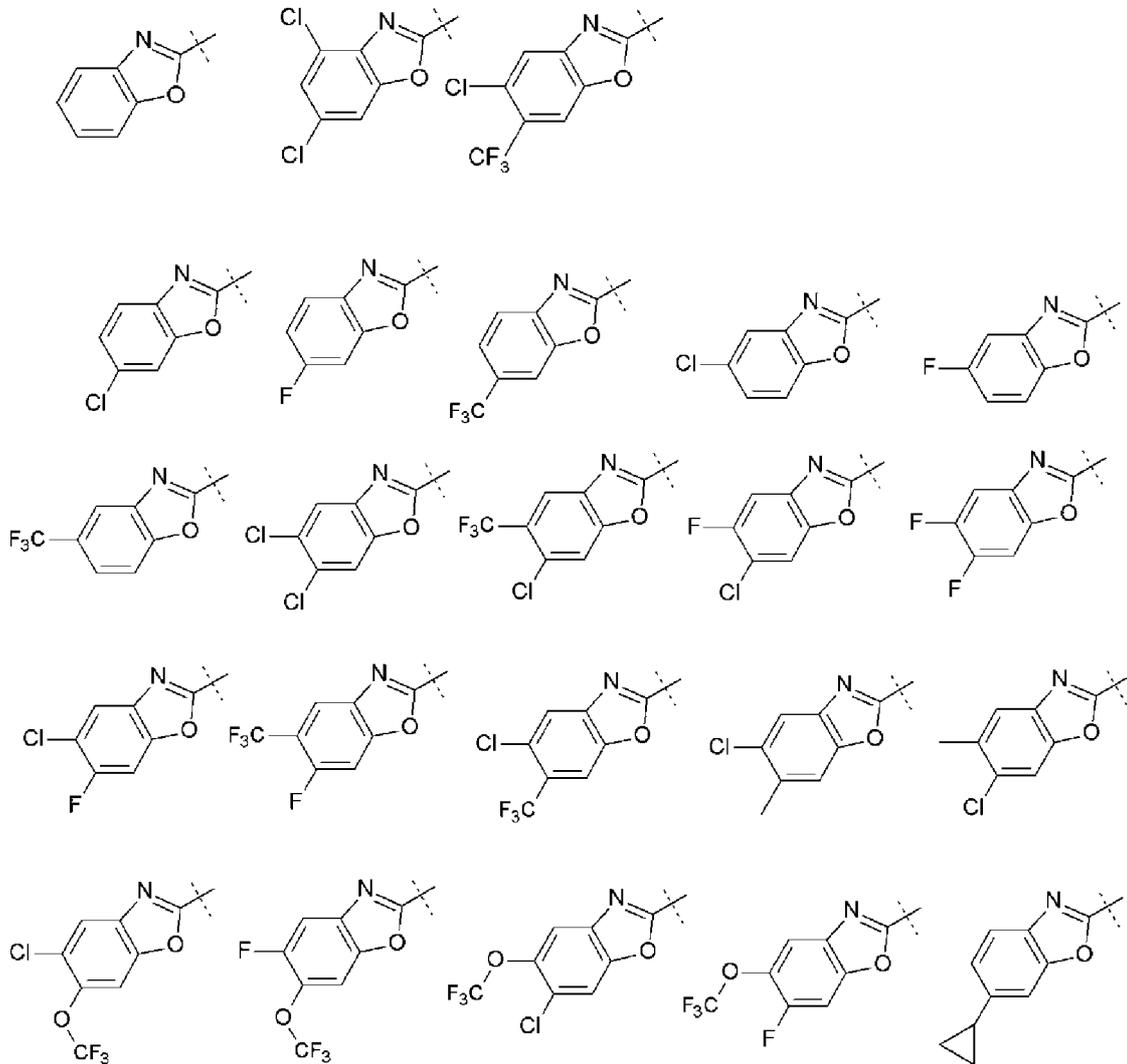
15. Соединение по любому из пунктов 1-11, где R^5 отсутствует.

16. Соединение по любому из пунктов 1-9, где Ar^2 выбран из группы (i), R^1 представляет собой H, и Ar^1 выбран из следующих групп:

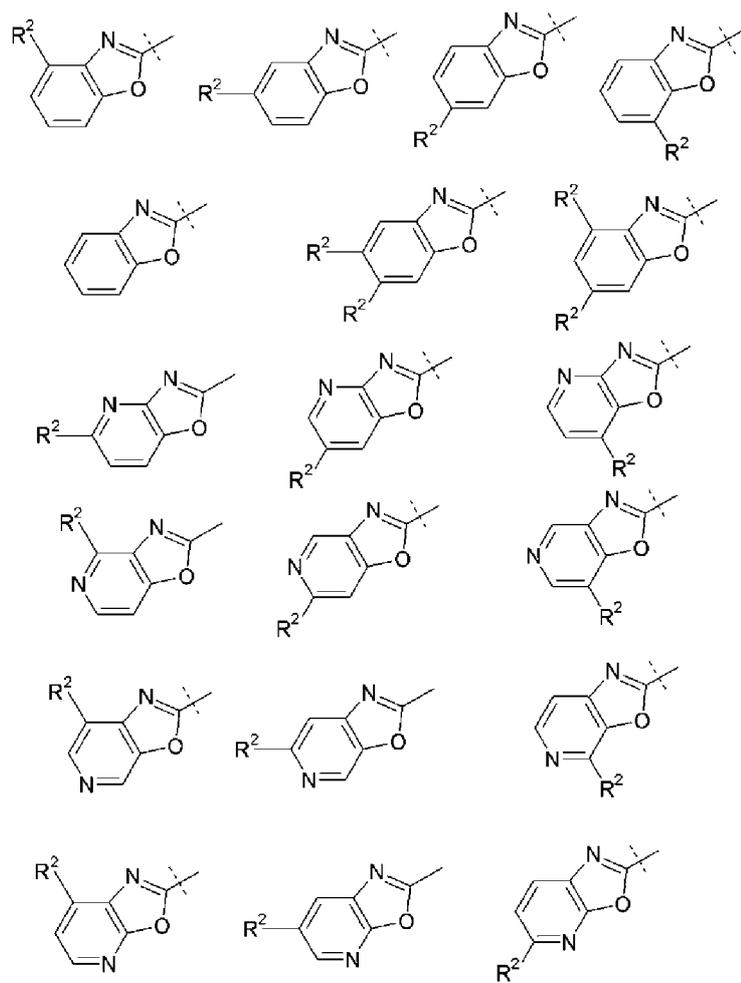


где R^2 представляет собой, как определено по пункту 1.

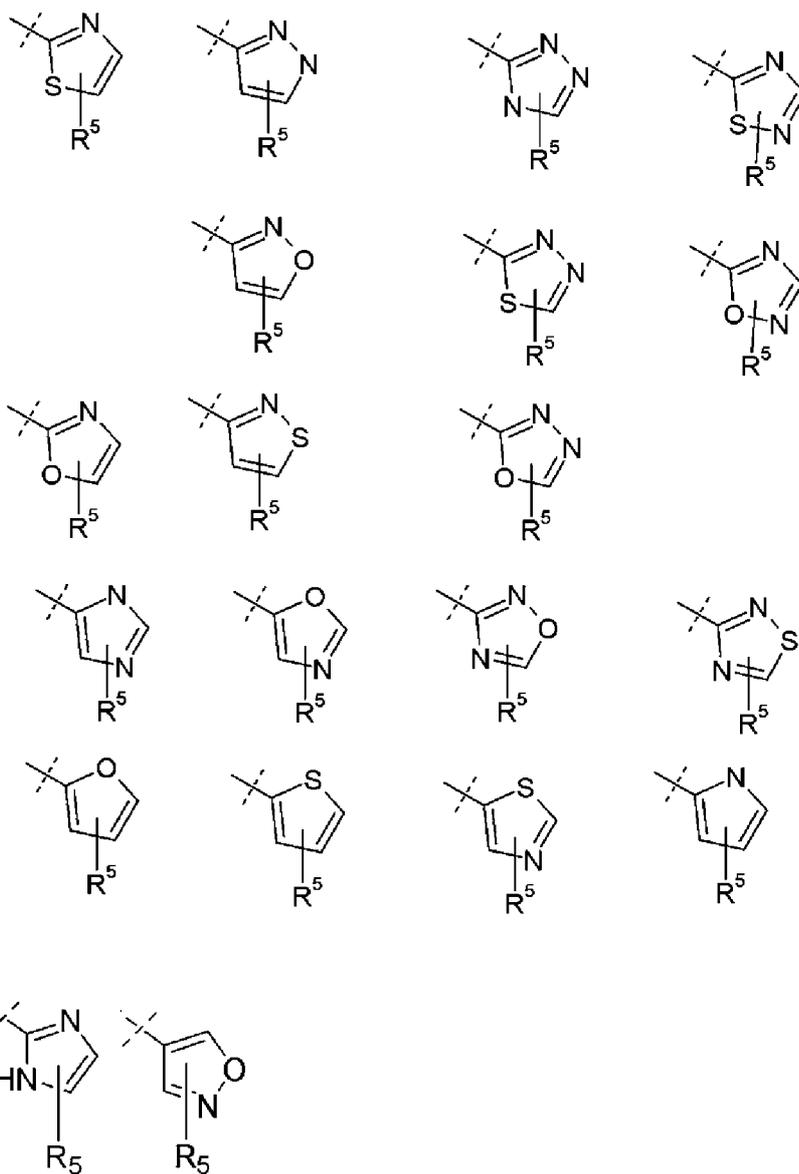
17. Соединение по п. 16, где Ar^2 выбран из группы (i), R^1 представляет собой H, и Ar^1 выбран из следующих групп:



18. Соединение по любому из пунктов 16 или 17, где Ar^1 выбран из одной из следующих групп:

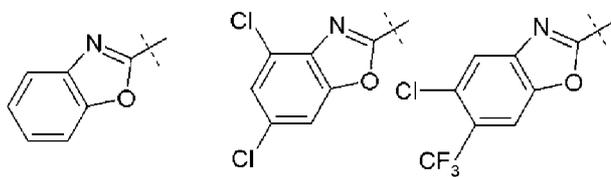


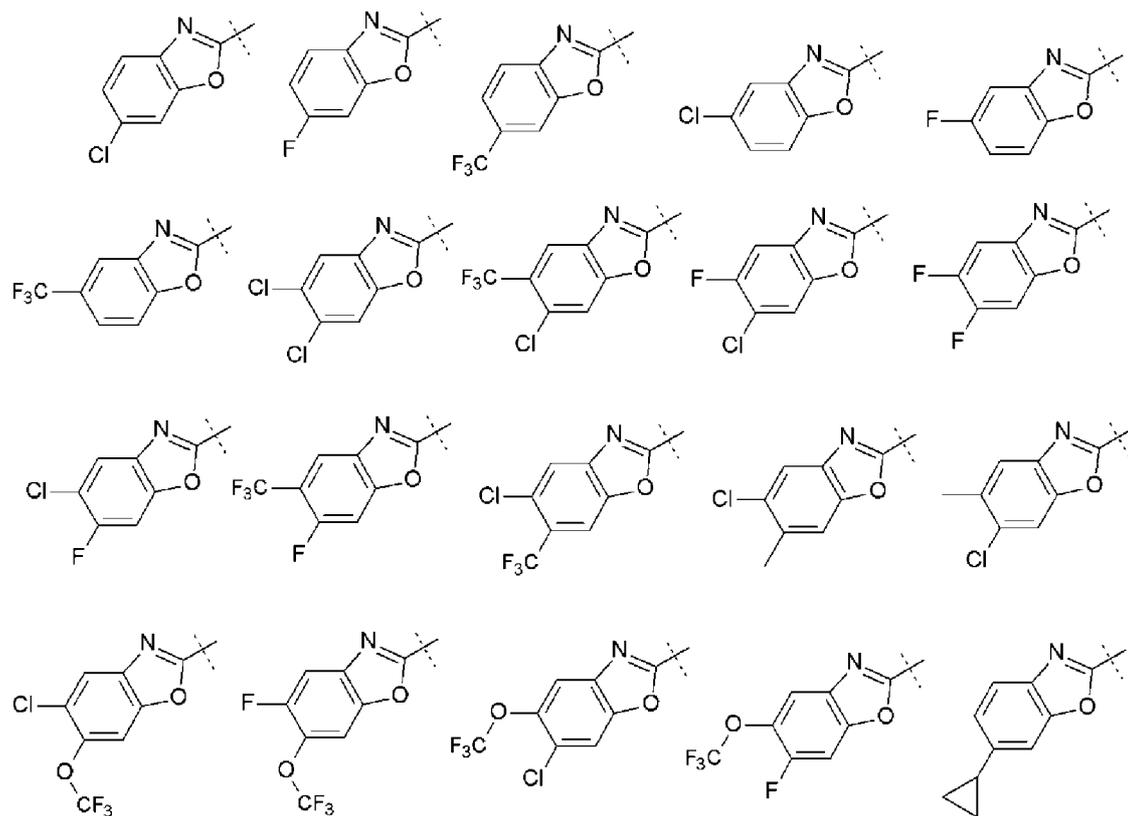
R^1 представляет собой H, и Ar^2 выбран из любой одной из следующих групп:



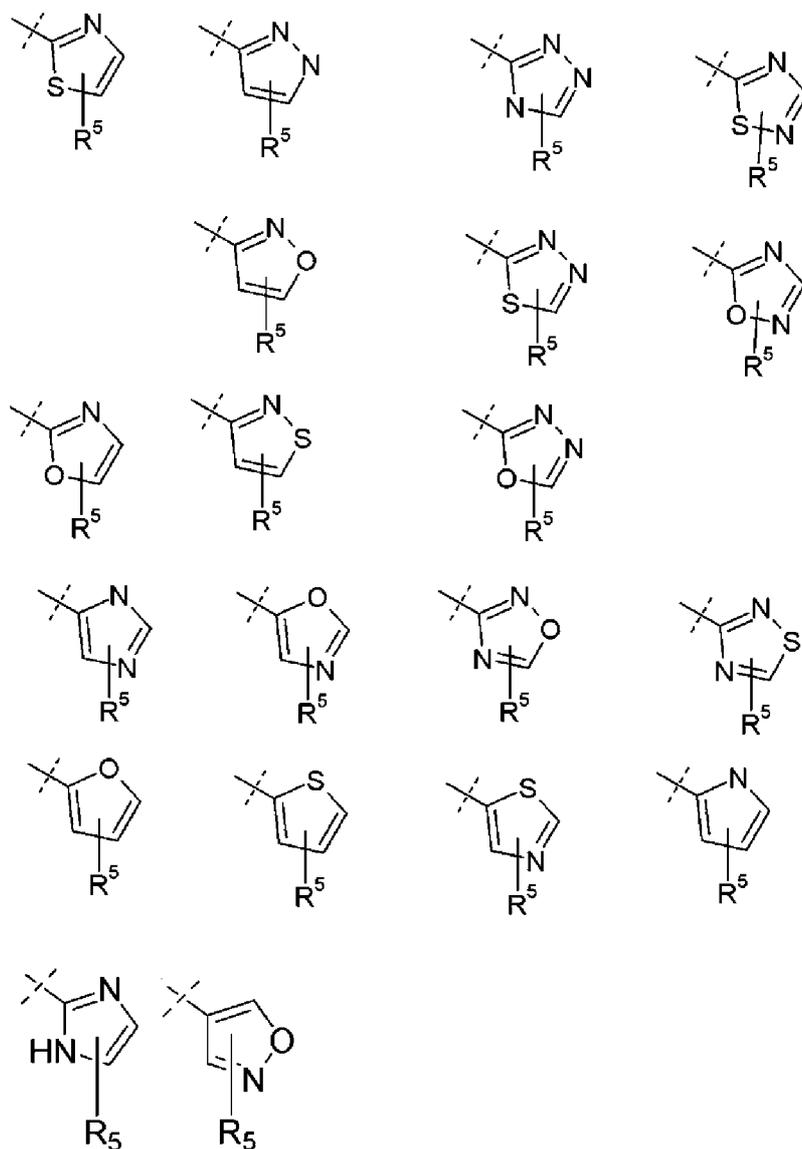
где R^2 и R^5 представляют собой, как определено по пункту 1.

19. Соединение по любому из пунктов 16-18, где Ar^1 выбран из любой одной из следующих групп:



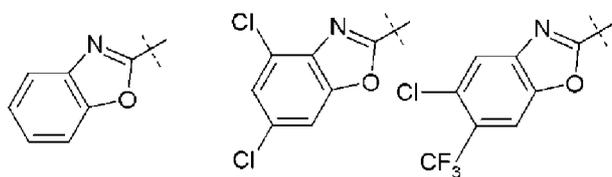


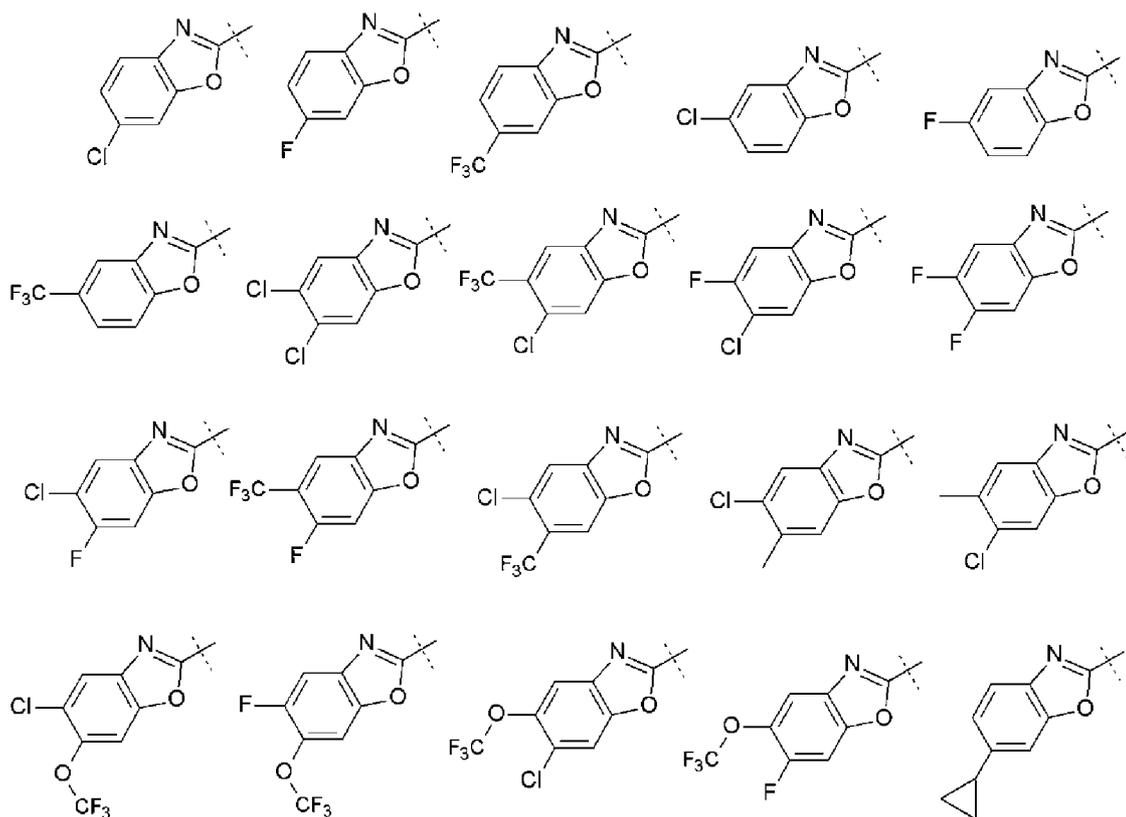
R^1 представляет собой H, и Ar^2 выбран из любой одной из следующих групп:



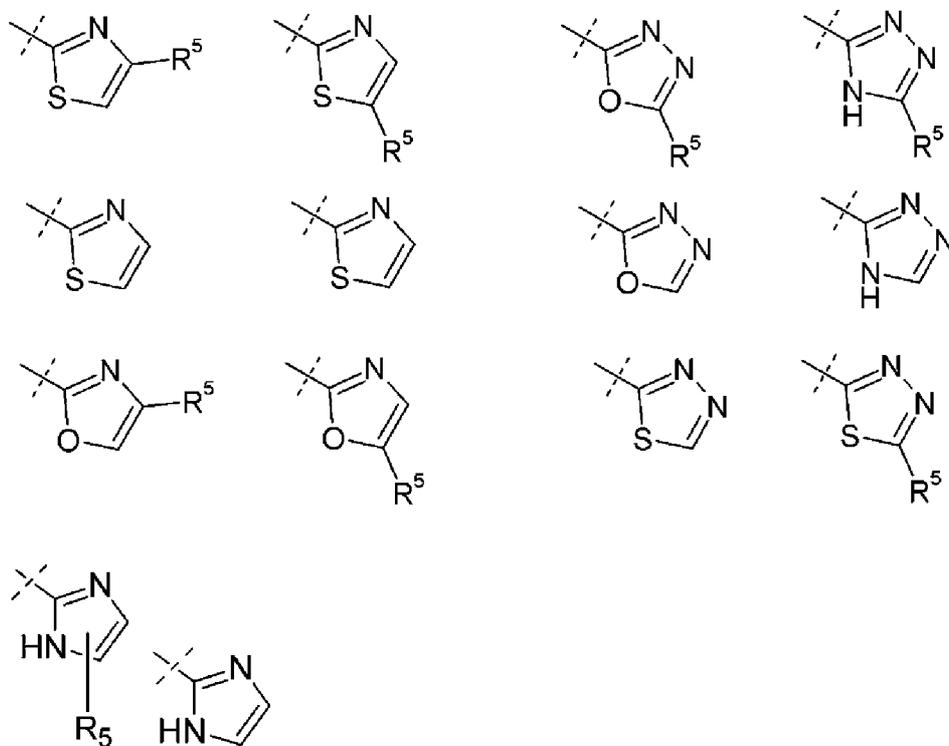
где R^5 представляет собой, как определено по пункту 1.

20. Соединение по любому из пунктов 16-19, где Ar^1 выбран из любой одной из следующих групп:





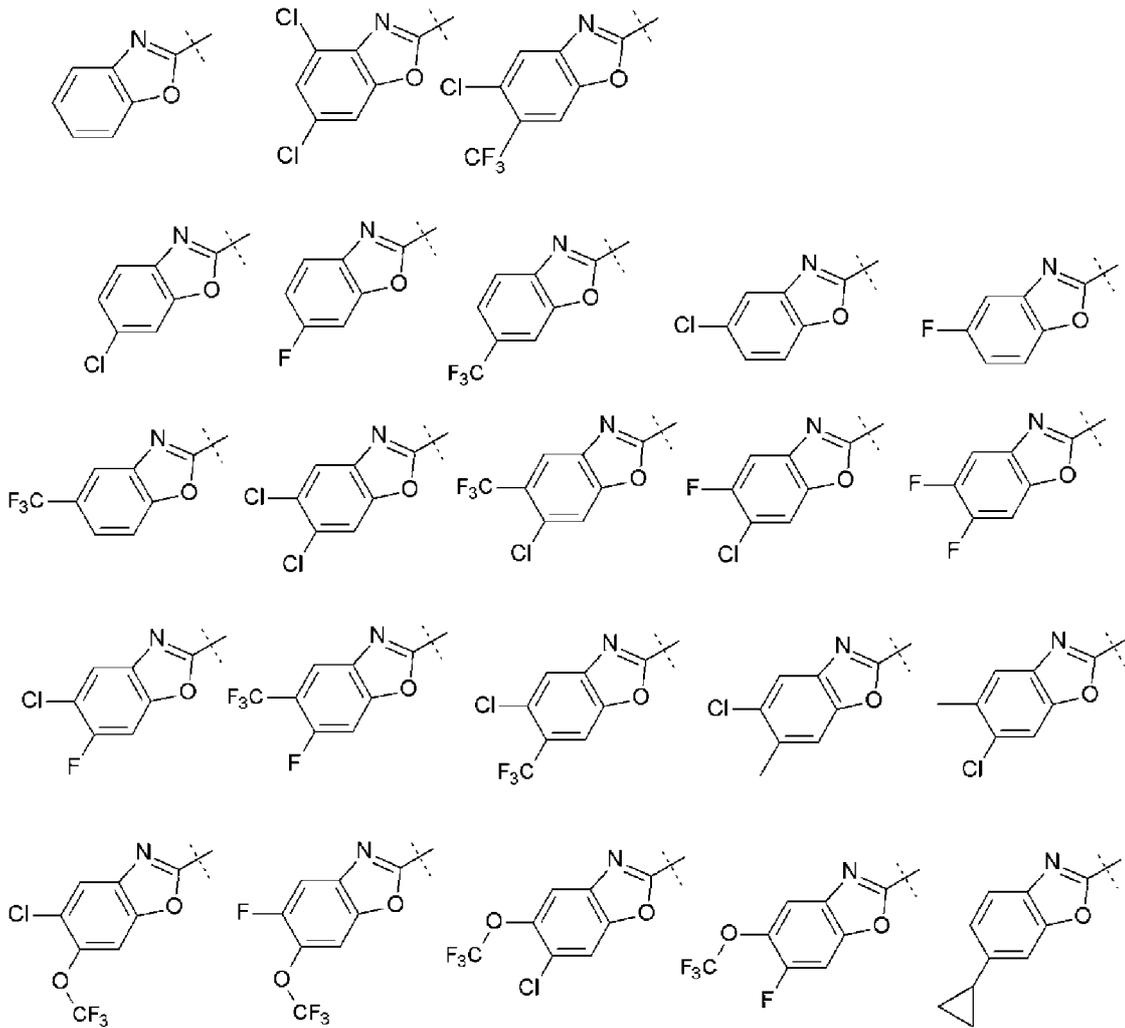
R^1 представляет собой H, и Ar^2 выбран из любой из следующих групп:



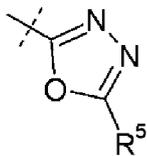
где R^5 представляет собой, как определено по пункту 1.

21. Соединение по любому из пунктов 16-20, где Ar^1 выбран из

любой одной из следующих групп:

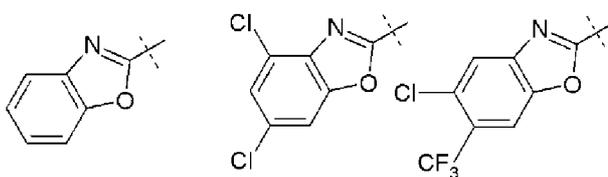


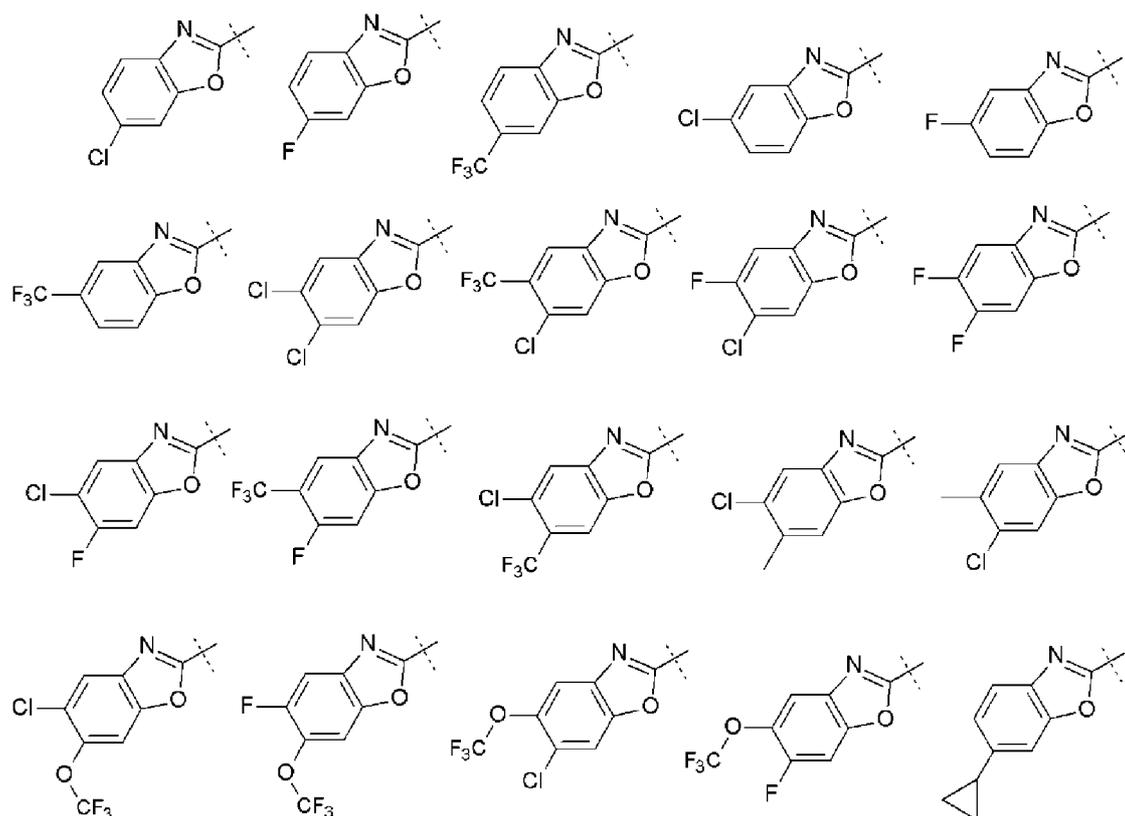
R^1 представляет собой H, и Ar^2 представляет собой следующую группу:



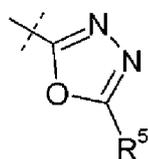
где R^5 представляет собой, как определено по пункту 1.

22. Соединение по любому из пунктов 16-21, где Ar^1 выбран из любой одной из следующих групп:



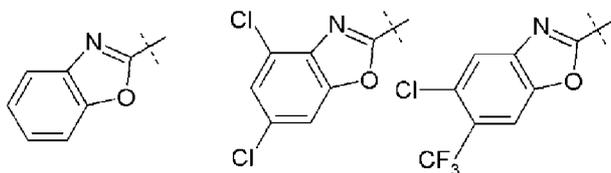


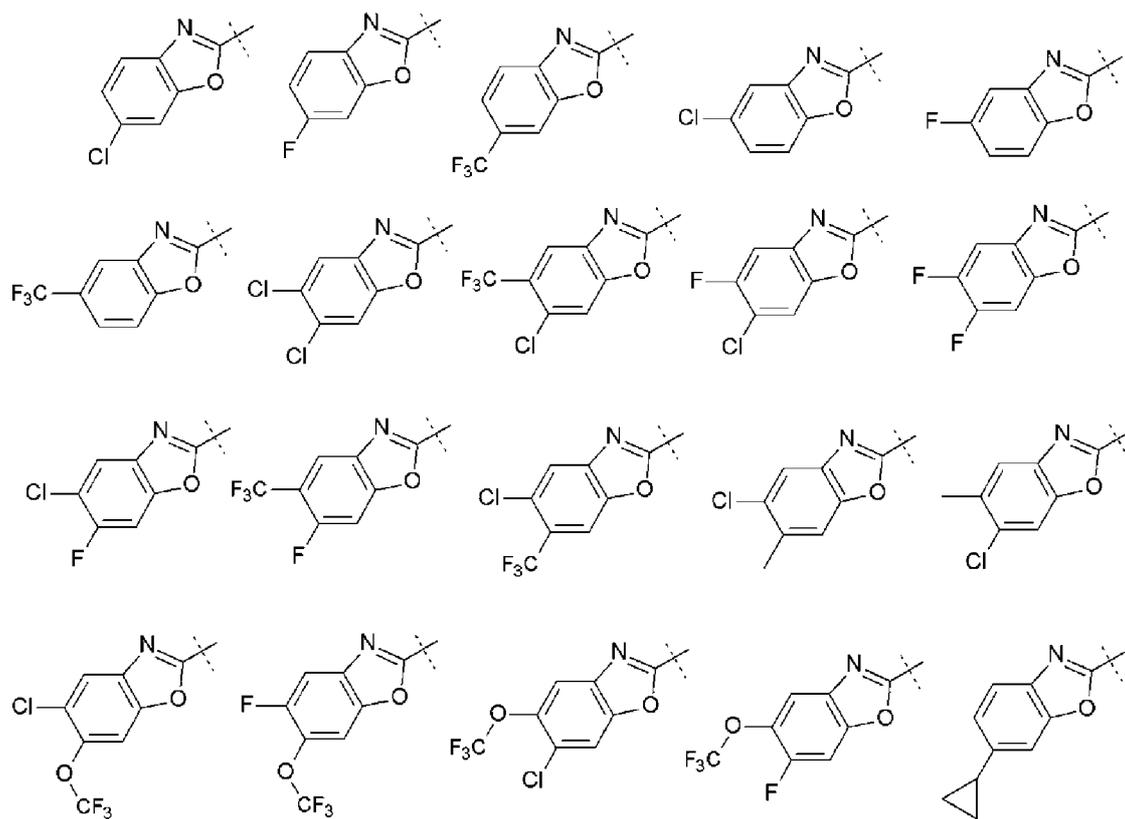
R^1 представляет собой H, и Ar^2 представляет собой следующую группу:



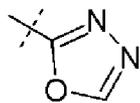
где R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил, изопропил, трет-бутил, циклопропил, $-CONR^{5A}R^{5B}$ и $-CH_2NR^{5A}R^{5B}$.

23. Соединение по любому из пунктов 16-22, где Ar^1 выбран из любой одной из следующих групп:

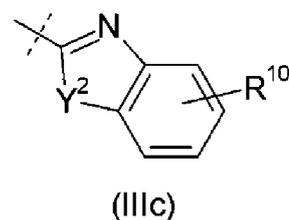
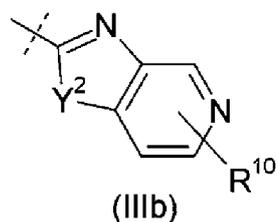
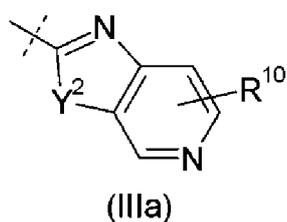




R^1 представляет собой H, и Ar^2 представляет собой следующую группу:



24. Соединение по любому из пунктов 1-3 и 5-9, где Ar^2 выбран из любой из формул (IIIa), (IIIb) и (IIIc):



где каждый Y^2 и R^{10} каждый представляет собой, как определено по пункту 1.

25. Соединение по любому из пунктов 1-9 и 24, где R^{10} независимо выбран из любого из фтора, хлора, метила, трифторметила и CO_2CH_3 .

26. Соединение по любому из пунктов 1-25, которое представляет собой соединение из примеров и их фармацевтически

приемлемых солей, таких как:

N-Метил-2- ((5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-ил) амино) тиазол-4-карбоксамид,

N- (Тиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин,

N- (Изоксазол-3-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин,

N- (1, 3, 4-Тиадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин,

N- (5-Метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин,

N- (5- (Пиперидин-1-ил) тиазол-2-ил) -6- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин,

6-Хлор-N- (4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин,

N- (5-Циклопропил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -6- (трифторметил) оксазоло [4, 5-с] пиридин-2-амин,

6-Фтор-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,

N- (5- (Трифторметил) -1Н-бензо [d] имидазол-2-ил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-амин,

N- (5- (Пирролидин-1-илметил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин,

5-Метил-N- (5- (трифторметил) -1Н-бензо [d] имидазол-2-ил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-амин,

2- ((5-Хлорбензо [d] оксазол-2-ил) амино) -N- (2- (диметиламино) этил) тиазол-4-карбоксамид,

6-Хлор-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,

N- (5- (Пирролидин-1-илметил) -4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин,

6-Хлор-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин,

6-Хлор-N- (4- (2-метоксиэтил) -5-метил-4Н-1, 2, 4-триазол-3-ил) -5- (трифторметил) бензо [d] оксазол-2-амин,

N- (Бензо [d] оксазол-2-ил) -6- (трифторметил) оксазоло [4, 5-с] пиридин-2-амин,

6-Хлор-N- (5-метилизоксазол-3-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,

5-Хлор-N- (тиазол-4-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,

5-Фтор-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -6-

(трифторметокси) бензо [d] оксазол-2-амин,
 6-Хлор-N- (5-циклопропил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
 6-Хлор-4-фтор-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
 2- ((1, 3, 4-Оксадиазол-2-ил) амина) бензо [d] оксазол-6-ол,
 Метил 2- ((1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) амина) бензо [d] оксазол-6-карбоксилат,
 6-Бром-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
 6-Циклопропил-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
 (2- ((1, 3, 4-Оксадиазол-2-ил) амина) бензо [d] оксазол-6-ил) метанол,
 4- ((6-хлорбензо [d] оксазол-2-ил) амина) оксазол-2-карбоновая кислота,
 N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -6- (пирролидин-1-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
 N- (1, 3, 4-Оксадиазол-2-ил) -6- (пиперидин-1-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
 6-Морфолино-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
 6-Нитро-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
 5-Хлор-6-метил-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
 6-Хлор-5-метил-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
 6-Хлор-4-метил-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
 5-Хлор-6-метокси -N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
 5-Хлор-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) -6- (трифторметокси) бензо [d] оксазол-2-амин,
 2- ((1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) амина) бензо [d] оксазол-6-карбоновая кислота,
 6- (2-метоксиэтокси) -N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,

6-Хлор-N- (5-этинил-1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
N²- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2,6-диамин,
6-Изопропокси -N- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
5-Фтор-6-метил-N- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
6-Хлор-N- (5- (пирролидин-1-ил) -1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
6-Хлор-N- (5- (тетрагидрофуран-3-ил) -1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
5- ((6-Хлорбензо [d] оксазол-2-ил) амино) -1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид,
5- ((6-Фторбензо [d] оксазол-2-ил) амино) -1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид,
5- ((5-Фторбензо [d] оксазол-2-ил) амино) -1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид,
6-Фтор-5-метил-N- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
6-Хлор-5-метокси -N- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
6-Хлор-N- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметокси) бензо [d] оксазол-2-амин,
5-Фтор-6-метокси -N- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
6-Фтор-N- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) -5- (трифторметокси) бензо [d] оксазол-2-амин,
6-Метокси -5-метил-N- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
6-Фтор-5-метокси -N- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
N- (1,3,4-Оксадиазол-2-ил) -6- (трифторметокси) бензо [d] оксазол-2-амин,
6-Изопропил-N- (1,3,4-оксадиазол-2-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,
1- (2- ((1,3,4-оксадиазол-2-ил) амино) бензо [d] оксазол-6-

ил) пирролидин-2-он,

6-Хлор-N- (5- (тетрагидрофуран-2-ил) -1, 3, 4-оксадиазол-2-

ил) бензо [d] оксазол-2-амин,

6-Хлор-N- (5-изопропил-1, 3, 4-оксадиазол-2-

ил) бензо [d] оксазол-2-амин,

N- (2- ((1, 3, 4-Оксадиазол-2-ил) амино) бензо [d] оксазол-6-ил) -N-метилацетамид,

Этил 5- ((6-хлорбензо [d] оксазол-2-ил) амино) -1, 2, 4-оксадиазол-3-карбоксилат,

5- ((6-Хлорбензо [d] оксазол-2-ил) амино) -1, 3, 4-оксадиазол-2-карбонитрил,

5- ((6-Фторбензо [d] оксазол-2-ил) амино) -1, 3, 4-оксадиазол-2-карбонитрил,

5- ((5-Фторбензо [d] оксазол-2-ил) амино) -1, 3, 4-оксадиазол-2-карбонитрил,

6-Хлор-N- (1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) оксазоло [4, 5-b] пиридин-2-амин,

6-Хлор-N- (оксазол-4-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,

6-Хлор-N- (изотиазол-3-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,

Натрия 5- ((6-фторбензо [d] оксазол-2-ил) амино) -1, 3, 4-оксадиазол-2-карбоксилат,

5, 6-Хлор-N- (1, 2, 4-оксадиазол-5-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,

6-Хлор-N- (изоксазол-4-ил) бензо [d] оксазол-2-амин,

И их фармацевтически приемлемых солей.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 1-26, вместе с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем.

28. Соединение по любому из пунктов 1-26 для применения в или в получении лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции и/или заболевания, вызванного бактериальной инфекцией.

29. Способ лечения бактериальной инфекции и/или заболевания, вызванного бактериальной инфекцией, который включает введение млекопитающему, страдающему от данной инфекции или заболевания, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-26.

30. Соединение по п. 28, или способ по п. 29, где бактериальная инфекция вызвана грамположительными и/или грамотрицательными бактериями.

31. Соединение или способ по п. 30 где бактериальная инфекция вызвана бактериями, выбранными из *Moraxella catarrhalis*, *Bacillus thuringiensis*, *Acinetobacter junii*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Borelia burgdorferi*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium* spp (включая *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* и *M. goodnae*), *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* группы А), *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* группы В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus bovis*, любого анаэробного вида рода *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Campylobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium* spp. (включая *C. diphtheriae*), *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Clostridium difficile*, *Clostridium innocuum*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Bacteroides fragilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella* spp (включая *K. pneumoniae*), *Pasturella multocida*, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Streptobacillus moniliformis*, *Treponema pallidum*, *Treponema pertenuis*, *Leptospira* spp., *Rickettsia* spp. и *Actinomyces* spp. (включая *A. israelii*), *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus epidermidis*.

32. Соединение по п. 28 или 30, или способ по п. 29 или 30, где бактериальная инфекция вызвана бактериями, выбранными из: *Staphylococcus aureus*; *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* и рода *Neisseria*.

33. Соединение по п. 28 или 30, или способ по п. 29 или 30, где заболевание вызвано бактериями, выбранными из *Neisseria* genus.

34. Соединение по п. 28 или 30, или способ по п. 29 или 30, где бактериальная инфекция представляет собой *Neisseria gonorrhoeae*.

35. Комбинационная терапия, включающая: соединение по любому из пунктов 1-26, и терапевтический агент, обладающий антихламидиозной активностью.

36. Комбинация по п. 35, где терапевтический агент, обладающий антихламидиозной активностью, выбран из: азитромицина, эритромицина, доксициклина, левофлоксацина, офлоксацина и амоксициллина.

37. Способ по любому из пунктов 29 или 30, где млекопитающее представляет собой человека.