(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992302 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.27

(22) Дата подачи заявки
2018.03.29

(51) Int. Cl. ***C07D 413/04*** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 271/10 (2006.01)
C07D 271/113 (2006.01)
C07D 307/52 (2006.01)
C07D 307/56 (2006.01)
C07D 307/66 (2006.01)
C07D 307/68 (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ALCAT1

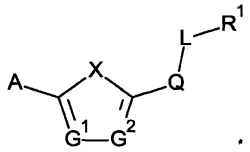
(31) **62/479,960**
(32) **2017.03.31**
(33) **US**
(86) **PCT/EP2018/058225**
(87) **WO 2018/178304 2018.10.04**

(71) Заявитель:
ПЕРЕННА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Ши Югуан (US), Чэ Дацин (CN), Баэлл Джонатан (AU), Лю Сяу (CN), Фу Цзяшэн (US)

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

(57) Описаны ингибиторы ALCAT1, имеющие общую формулу



Данные соединения обеспечивают лечение старения и возрастных заболеваний.

201992302 A1

201992302 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420–559197EA/055

СОЕДИНЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ALCAT 1

Область техники

Настоящее изобретение в целом относится к соединениям, используемым в качестве ингибиторов ALCAT1, Такие соединения полезны для лечения старения и опосредованных старением заболеваний.

Уровень техники

Ацил–CoA:лизокардиолипинацилтрансфераза–1 (ALCAT1) представляет собой полиглицерофосфолипидацилтрансферазу эндоплазматического ретикулума, которая в основном известна тем, что катализирует ацилирование как монолизокардиолипина, так и дилизокардиолипина обратно в кардиолипин.

Недавние исследования подтвердили роль фермента ALCAT1 в этиологии окислительного стресса и различных связанных со старением заболеваний, включая диабет 2 типа, диабетические осложнения (нефропатия, ретинопатия и кардиомиопатия), сердечно–сосудистые заболевания, неврологические расстройства (болезни Паркинсона и Альцгеймера). ALCAT1 активируется окислительным стрессом и алиментарным ожирением (DIO), и катализирует ремоделирование кардиолипина (CL) жирными ацильными цепями, которые очень чувствительны к окислительному повреждению, приводя к дисфункции митохондрий, продукции активных форм кислорода (АФК) и нечувствительности к инсулину.

Динамические сети образуются, когда митохондрии подвергаются слиянию, которое приводит к тому, что компартменты участвующих митохондрий становятся непрерывными. Слияние позволяет компонентам каждой сети совместно использовать растворенные вещества, метаболиты и белки. Следовательно, разрушение таких сетей вызывает окислительный стресс и митохондриальную фрагментацию, что влияет на этиологию старения и возрастные заболевания.

В WO 2013/123305 (описание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки) продемонстрирована критическая роль ALCAT1 в регуляции митохондриального биогенеза и качества мтДНК. Сверхэкспрессия ALCAT1 серьезно нарушает слияние митохондрий, приводя к фрагментации митохондрий и истощению мтДНК. Наоборот, целевая инактивация ALCAT1 у мышей значительно увеличивала митохондриальную массу и защищала митохондрии от вызванного АФК набухания и фрагментации митохондрий. Продемонстрирована роль ALCAT1 в регуляции соответствия мтДНК, что подтверждается предыдущими исследованиями о том, что митохондриальное слияние необходимо для обеспечения целостности мтДНК (Chen H et al., (2010) Cell 141(2):280–289).

WO 2013/123305 также представляет доказательства того, что ALCAT1 играет ключевую роль в регуляции экспрессии MFN2. MFN2 необходим для митохондриальной и

эндоплазматической морфологии и связывания ER и митохондрий в качестве функционального моста. ALCAT1 ослабляет митохондриальное слияние через истощение MFN2 и связывает окислительный стресс с фрагментацией митохондрий и дефицитом MFN2.

Также показано, что дефицит MFN2 вызывает атрофию скелетных мышц, что согласуется с данными о том, что дефицит ALCAT1 значительно увеличивает массу скелетных мышц у мышей, нокаутированных ALCAT1 (Li J et al., (2010) Cell Metab 12(2):154–165, Chen H et al. (2010) Cell 141(2):280–289).

WO 2013/123305 идентифицирует ALCAT1 как отсутствующую связь между дефектами митохондриального слияния и продукцией активных форм кислорода (АФК) при метаболических заболеваниях. Ремоделирование кардиолипина (CL) с помощью ALCAT1 значительно увеличивало содержание докозагексаеновой кислоты (DHA) в CL, приводя к утечке протонов и окислительному стрессу. Содержание DHA в митохондриальной мембране обратно коррелирует с продолжительностью жизни и положительно коррелирует с продукцией АФК и индексом перекисного окисления липидов у млекопитающих. Следовательно, повышенное содержание DHA в CL повышает индекс перекисного окисления липидов и влияет на митохондриальную дисфункцию при старении и возрастных заболеваниях. (Han X, et al. (2007) Biochemistry 46(21):6417–6428: Sparagna GC & Lesnefoky E.J (2009) J Cardiovasc Pharmacol 53(4):290–301; Lee H–J, (2006) LzjJids Health & Dis. 5:2; Paradies G, et al., (2010) Free Radie Biol Med 4800):1286–1295; Shi Y (2010) JBiomed Res 24(1):6–15).

Начало старения и возрастные заболевания связаны с окислительным стрессом и повышенным уровнем мутаций мтДНК, которые были предложены в качестве основных причин старения и опосредованных старением заболеваний. Кроме того, дефицит MFN2 связан с возрастными метаболическими заболеваниями. Целевая инактивация ALCAT1 предотвращает возникновение ожирения, жировых заболеваний печени и кардиомиопатии путем предотвращения митохондриальной дисфункции. Следовательно, можно предусмотреть, что разработка химических ингибиторов ALCAT1 обеспечит потенциальное лечение старения, опосредованных старением заболеваний и других нарушений, вызванных дисфункцией митохондрий, таких как синдром Барта.

WO 2013/123305 также показывает, что ALCAT1 играет ключевую роль в регуляции возникновения гипертрофической кардиомиопатии. Сверхэкспрессия ALCAT1 вызывала гипертрофический рост клеток H9c2, тогда как абляция ALCAT1 предотвращала возникновение Т4–индуцированной кардиомиопатии и связанной с ней сердечной дисфункции, включая желудочковую гипертрофию, желудочковый фиброз и повышенную экспрессию коллагена I и III типа. Ремоделирование CL с помощью ALCAT1 вызвало истощение тетралинолеоил CL (TLCL), который был идентифицирован как основная причина кардиомиопатии при синдроме Барта.

Абляция экспрессии ALCAT1 полностью предотвратила перокисление липидов сердца, вызванное гипертиреозом.

Абляция ALCAT1 также предотвращает возникновение синдрома Барта путем уменьшения митохондриальной дисфункции. Разработка ингибиторов ALCAT1 обеспечит потенциальное лечение синдрома Барта, летального семейного заболевания.

ALCAT1 активируется окислительным стрессом, а также диабетом и ожирением. Целевая инактивация ALCAT1 предотвращает митохондриальную дисфункцию и начало ожирения, которое является основным причинным фактором для диабета 2 типа и сердечно–сосудистых заболеваний. Разработка ингибиторов ALCAT1 обеспечит потенциальное лечение гипертрофии сердца и других сердечных заболеваний, основной причины смертности в развитых странах.

Таким образом, существует потребность в соединениях, которые действуют как ингибиторы ALCAT1, тем самым предлагая лечение старения и опосредованных старением заболеваний. Например, такие соединения могут быть используемы при лечении алиментарного ожирения, диабета 2 типа, диабетических осложнений (таких как нефропатия, кардиомиопатия, ретинопатия и эректильная дисфункция), сердечно–сосудистых заболеваний, жировой болезни печени, нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и рак. Такие соединения также могут быть используемы при лечении инсульта, ишемии или реперфузионного повреждения.

Суть изобретения

Первым аспектом изобретения является соединение в соответствии с формулой (I), как описано в настоящем документе.

Вторым аспектом изобретения является композиция, содержащая соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Третьим аспектом изобретения является соединение формулы (I), как описано в настоящем документе, для применения при лечении организма человека или животного посредством терапии.

Четвертым аспектом изобретения является соединение в соответствии с формулой (I) для применения в способе ингибирования или подавления ALCAT1,

Пятым аспектом изобретения является соединение, как описано в настоящем документе, для применения в профилактике или лечении старения или опосредованных старением заболеваний.

Шестым аспектом изобретения является применение соединения формулы (I) в производстве лекарственного средства для профилактики или лечения старения или опосредованных старением заболеваний.

Седьмым аспектом изобретения является способ ингибирования ALCAT1, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Восьмым аспектом изобретения является способ лечения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения, как описано в настоящем документе, предпочтительно в форме фармацевтической композиции.

Девятым аспектом изобретения является способ лечения и/или профилактики, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества соединения AS, как описано в данном документе, предпочтительно в форме фармацевтической композиции.

Десятым аспектом изобретения является набор, содержащий (a) соединение согласно формуле (I), предпочтительно поставляемое в виде фармацевтической композиции и в подходящем контейнере и/или в подходящей упаковке; и (b) инструкции по применению, например, письменные инструкции о том, как вводить соединение.

Другим аспектом настоящего изобретения является соединение, *получаемое* способом синтеза, как описано в настоящем документе, или способом, включающим способ синтеза, как описано в настоящем документе.

Другим аспектом настоящего изобретения является соединение, *полученное* способом синтеза, как описано в настоящем документе, или способом, включающим способ синтеза, как описано в настоящем документе.

Другим аспектом настоящего изобретения являются новые промежуточные соединения, как описано в настоящем документе, которые подходят для использования в способах синтеза, описанных в настоящем документе.

Другим аспектом настоящего изобретения является использование таких новых промежуточных соединений, как описано в настоящем документе, в способах синтеза, описанных в настоящем документе.

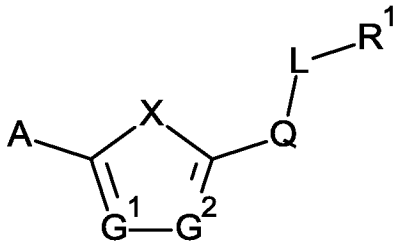
Другим аспектом настоящего изобретения является способ синтеза соединения, описанного в настоящем документе.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, признаки и предпочтительные варианты реализации одного аспекта изобретения также будут относиться к другому аспекту изобретения.

Любые подзаголовки в настоящем документе включены только для удобства и не должны рассматриваться как ограничивающие описание каким–либо образом.

Соединения

Первым аспектом изобретения является соединение формулы (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат,

где:

X выбирают из O и S;

G^1 и G^2 оба независимо выбирают из N и CH;

A выбирают из

H,

C_{1-6} линейного или разветвленного алкила или алкенила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A1},

5– или 6–членных гетероарильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одной или несколькими группами R^{B1},

4–6–членных гетероциклильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одной или несколькими группами R^{B2},

–CN,

–COOH, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–CONHR^{D1}$, $–CON(R^{D2})_2$,

$–NH_2$, $–NHR^{D4}$, $–N(R^{D3})_2$, –NHCOOH, $–NHCOOR^{C1}$, –NHCOH, $–NHCOR^{C2}$, $–NR^{D6}COOH$ $NR^{D7}COOR^{C1}$, $NR^{D5}COR^{C2}$, и

$–SR^{E1}$;

L представляет собой одинарную связь, или представляет собой группу L^A,

где L^A выбирают из

$–NR^LC(=O)–*$, $–C(=O)NR^L–*$,

$–NR^LC(=X^L)NR^L–*$,

$–SO_2–NR^L–*$, $–NR^L–SO_2–*$,

$–OC(=O)–NR^L–*$, и $–NR^L–C(=O)O–*$;

где звездочка (*) указывает точку присоединения к R^1;

X^L выбирают из O и S;

R^L выбирают из

–H,

$–C(=O)(C_{1-3}алкил)$,

$–P(=O)(OH)_2$, и

$–S(=O)_2NH_2$;

когда L представляет собой одинарную связь, R^1 представляет собой NH_2;

когда L представляет собой L^A, R^1 представляет собой R^{1L}, где R^{1L} выбирают из

C_{1-6} линейного или разветвленного незамещенного алкила;

фенила, необязательно замещенного от одной до трех групп R^{PH},

5 или 6–членных циклоалкилов, необязательно замещенных одной или несколькими группами R^{B3},

5 или 6–членных гетероарилов или гетероциклилов, содержащих 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одной или несколькими группами R^{B4}, и

8–10–членных бициклилов или гетеробициклилов, содержащих 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одной или несколькими группами R^{B5};

где каждый R^{PH} независимо выбирают из

C_{1-6} линейного или разветвленного алкила, алкенила или алкинила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A2},

фенила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A3},

нафтила,

–F, –Cl, –Br, –I,

–COOH, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–COONH_2$, $–CONHR^{D1}$, $–CON(R^{D2})_2$,

$–NH_2$, $–NHR^{D4}$, $–NHR^{D8}$, $–N(R^{D3})_2$, –NHCOOH, $–NHCOOR^{C1}$, –NHCOH, $–NHCOR^{C2}$, $NR^{D7}COOR^{C1}$, $NR^{D5}COR^{C2}$, $–NHSO_2(C_{1–3}алкил)$,

$–SO_2NH_2$, $–SO_2NHR^{D1}$, $–SO_2N(R^{D2})_2$, $–SO_2R^{E2}$, $–SR^{E1}$,

$–NO_2$,

–CN,

–OH, и $–OR^{PH4}$;

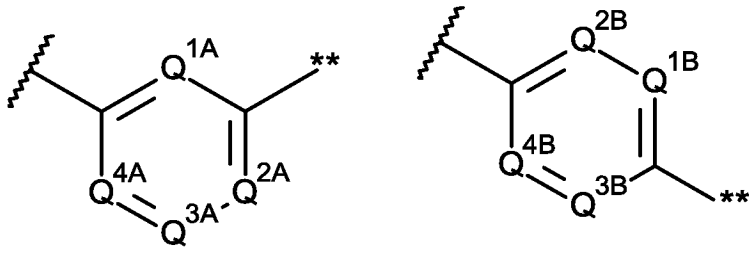
где R^{PH4} выбирают из

фенила,

бензила, и

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A5};

Q выбирают из (Q1) и (Q2)



(Q1) (Q2)

где две звездочки (**) указывают точку присоединения к L;

два из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} представляют собой CH;

другие два из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} независимо выбирают из N, CH и CR^{Q1};

два из Q^{1B}, Q^{2B}, Q^{3B} и Q^{4B} представляют собой CH;

другие два из Q^{1B}, Q^{2B}, Q^{3B} и Q^{4B} независимо выбирают из N, CH и CR^{Q2};

каждый R^{Q1} и каждый R^{Q2} независимо выбирают из

–F, –Cl, –Br, –I,

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного незамещенного алкила,

$–O(C_{1–6}алкил)$,

–CN, и

$–N(R^{D3})_2$;

R^{C1} и R^{C2} оба независимо выбирают из

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного алкила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A6};

5–членных гетероарильных групп, содержащих один гетероатом, выбранный из N, O и S, необязательно замещенных одной или двумя группами R^{E3};

R^{D1} – R^{D7} каждый независимо выбирают из

C_{1-6} линейного или разветвленного алкила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A7},

–COOH, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$,

$–C(=NH)NH_2$,

или когда две R^{D2} или две R^{D3} группы присоединены к одному атому азота, они могут вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать 5 или 6–членную гетероциклическую группу, содержащую 1–3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенную одной или несколькими группами R^{D9};

где R^{D9} представляет собой C_{1-6} линейный или разветвленный алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^{A8};

R^{D8} представляет собой C_{5-6} гетероциклильную группу, содержащую один или два атома азота, необязательно замещенную одной или несколькими группами, выбранными из

–SH, и

$–C(=O)OR^{D5A}$, где R^{D5A} представляет собой фенильную или бензильную группу, необязательно замещенную группой NO_2;

R^{E1} и R^{E2} оба независимо выбирают из C_{1-6} линейного или разветвленного незамещенного алкила, алкенила или алкинила;

R^{E3} независимо выбирают из

–SH; и

$–C(=O)OR^{E4}$;

R^{B1} – R^{B5} каждый независимо выбирают из

C_{1-6} линейного или разветвленного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A9},

–F, –Cl, –Br,

–OH, $–O(C_{1-3}$алкил),

–CN,

$–NO_2$,

–COOH, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–CONHR^{D1}$, $–CON(R^{D2})_2$,

$–NH_2$, $–NHR^{D4}$, $–N(R^{D3})_2$, –NHCOOH, $–NHCOOR^{C1}$, $–NHCOR^{C2}$, $–NR^{D6}$COOH $NR^{D7}COOR^{C1}$, и $NR^{D5}COR^{C2}$;

R^{E4} независимо выбирают из

фенила или бензила, необязательно замещенного одной или двумя группами R^{A10};

R^{A1} – R^{A10} каждый независимо выбирают из

–F, –Cl, –Br,

–OH, $–OR^{T}$

–CN, $–NO_2$,

$–C(=O)R^{T}$, –COOH, $–COOR^{T}$, $–CON(R^{G})_2$,

$–NH_2$, $–NHR^{T}$, $–N(R^{T})_2$, $–NHC(=O)(R^{F})$ и $–N(R^{D9})_2$;

R^{F} выбирают из

C_{1-6} линейного или разветвленного незамещенного алкила, и

5–6–членного гетероарила включающего от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S;

группа $–N(R^G)_2$ выбрана из ацетидино, имидазолидино, пиразолидино, пирролидино, пиперидино, пиперазино, $N–C_{1-4}$алкил–пиперазино, морфолино, азепино или диазепино, необязательно замещенного одной или несколькими группами, выбранными из линейного или разветвленного C_{1-4}алкила, фенила или бензила;

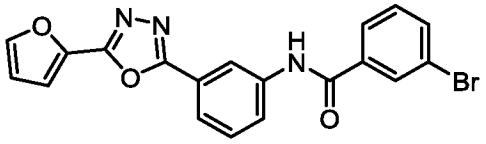
R^T представляет собой C_{1-6} линейный или разветвленный незамещенный алкил;

две R^{D9} группы вместе с атомом азота к которому они присоединены образуют группу, выбранную из

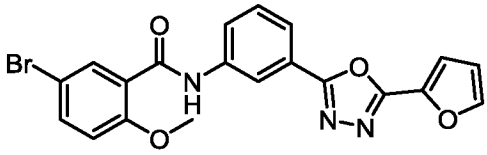
5–членной гетероарильной группы, содержащей один или два атома азота; и

6–членной гетероциклильной группы, содержащей один или два гетероатома, выбранный каждый независимо из N, O и S,

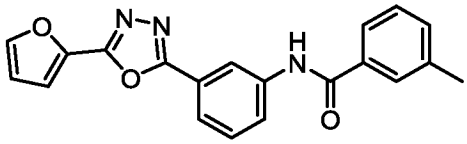
при условии, что соединение не выбрано ни из одного из соединений (X1) – (X27):



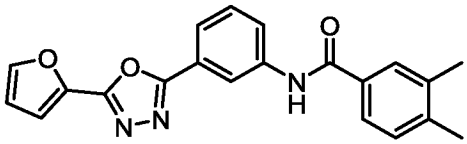
(X1)



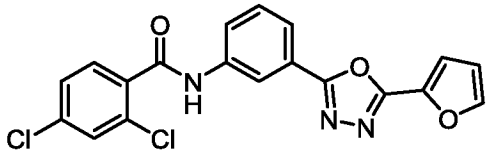
(X2)



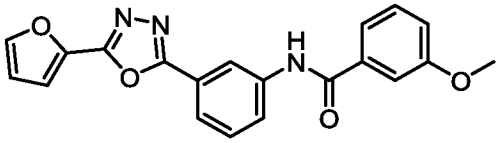
(X3)



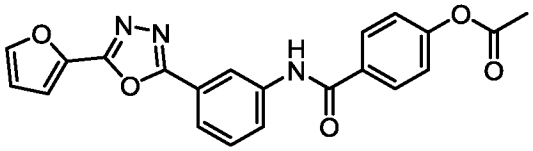
(X4)



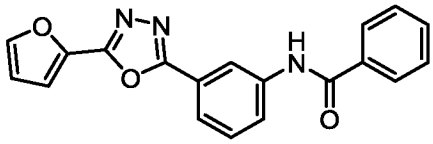
(X5)



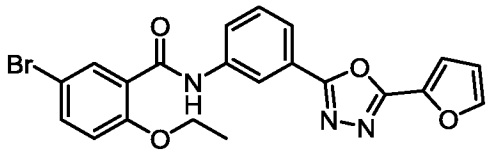
(X6)



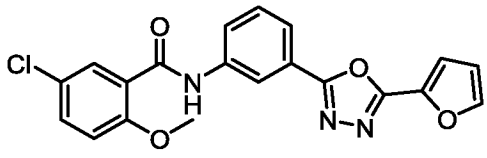
(X7)



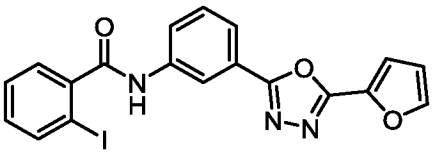
(X8)



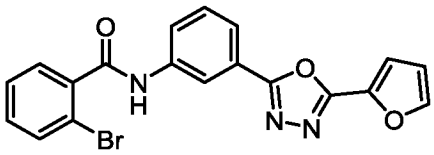
(X9)



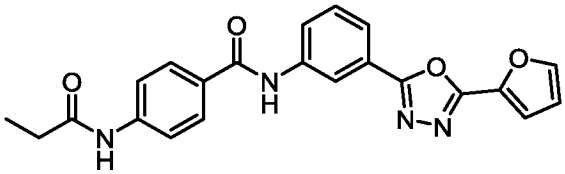
(X10)



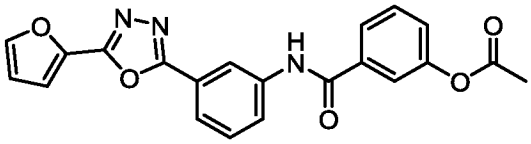
(X11)



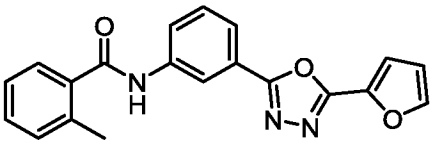
(X12)



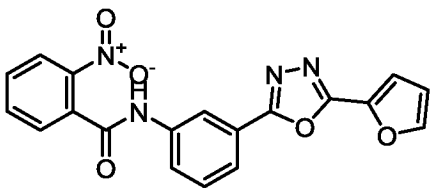
(X13)



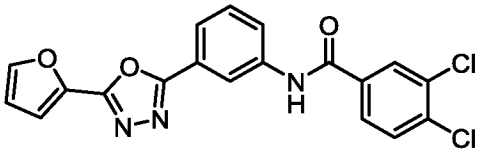
(X14)



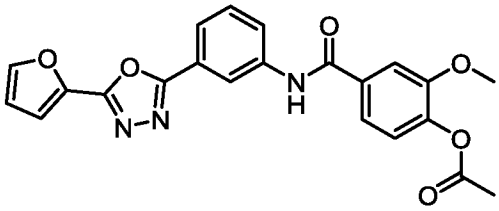
(X15)



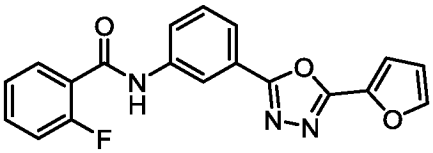
(X16)



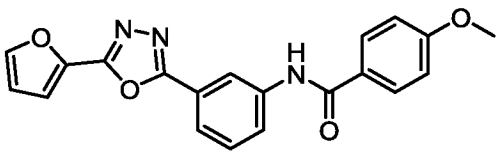
(X17)



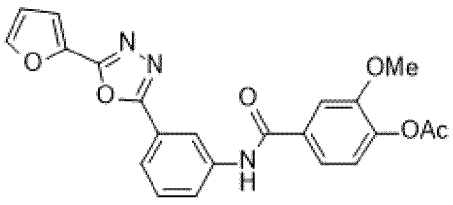
(X18)



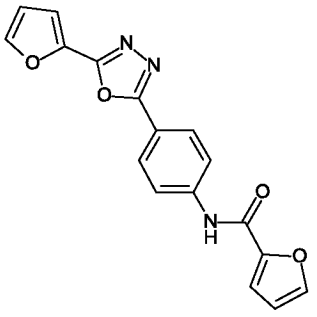
(X19)



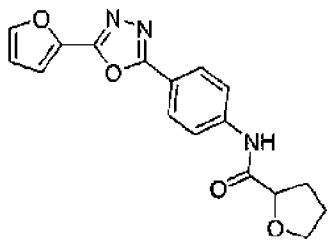
(X20)



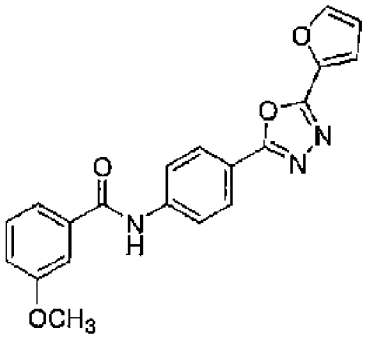
(X21)



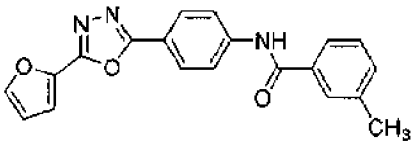
(X22)



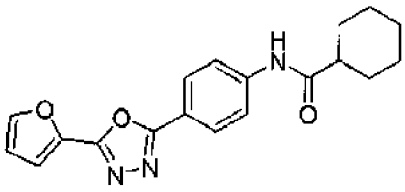
(X23)



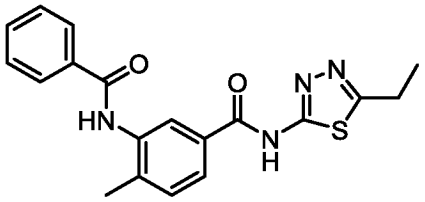
(X24)



(X25)



(X26)



(X27)

В некоторых вариантах реализации:

R^L выбирают из

–H, и –C(=O)(C_{1-3}алкил);

и в группе –N(R^{D9})$_2$, две R^{D9} группы вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5–членную гетероарильную группу, содержащую один или два атома азота.

Группа X

В некоторых вариантах реализации, X представляет собой O.

В некоторых вариантах реализации, X представляет собой S.

Группа G^1

В некоторых вариантах реализации, G^1 представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации, G^1 представляет собой CH.

Группа G^2

В некоторых вариантах реализации, G^2 представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации, G^2 представляет собой CH.

Группы X, G^1 и G^2

В некоторых вариантах реализации, X представляет собой O, G^1 представляет собой N и G^2 представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации, X представляет собой O, G^1 представляет собой N и G^2 представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации, X представляет собой O, G^1 представляет собой CH и G^2 представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации, X представляет собой S, G^1 представляет собой N и G^2 представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации, X представляет собой S, G^1 представляет собой CH и G^2 представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации, X представляет собой O, G^1 представляет собой CH и G^2 представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации, X представляет собой O, один из G^1 и G^2 выбирают из CH и N, и другой из G^1 и G^2 представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации, X представляет собой S, один из G^1 и G^2 выбирают из CH и N, и другой из G^1 и G^2 представляет собой N.

Группа A

В некоторых вариантах реализации, A представляет собой –H.

В некоторых вариантах реализации, A представляет собой C_{1-6} линейный или разветвленный алкил или алкенил необязательно замещенный одной или несколькими группами $R^{A1,}$

В некоторых вариантах реализации, A представляет собой C_{1-5} линейный или разветвленный алкил или алкенил необязательно замещенный одной или несколькими группами $R^{A1,}$

В некоторых вариантах реализации, A представляет собой C_{1-5} линейный или разветвленный алкил необязательно замещенный одной или несколькими группами $R^{A1,}$

В некоторых вариантах реализации, R^{A1} выбирают из

–OH, $–OR^T$

$–C(=O)R^T$, –COOH, $–COOR^T$,

$–NH_2$, $–NHR^T$, $–N(R^T)_2$, $–NHC(=O)(R^F)$ и $–N(R^{D9})_{2,}$

В некоторых вариантах реализации, R^{A1} выбирают из

$–OR^T$

$–NH_2$, $–NHR^T$, $–N(R^T)_2$, $–NHC(=O)(R^F)$ и $–N(R^{D9})_{2,}$

В некоторых вариантах реализации, –A выбирают из

метила, этила, изопропила,

$–CH_2NMe_2$, $–CH_2NHCOMe$, $–CH_2NHCO(R^F)$, $–CH_2N(R^{D3})_2$,

$–CH_2OMe$,

$–CH(NH_2)CH_3$ и $–CH(NH_2)CH_2CH(Me)_{2,}$

В некоторых вариантах реализации, –A выбирают из 5– или 6–членных гетероарильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одной или несколькими группами R^{B1}.

В некоторых вариантах реализации, –A выбирают из 5–членных гетероарильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одной или несколькими группами R^{B1}.

В некоторых вариантах реализации, –A выбирают из 5–членных гетероарильных групп, содержащих 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одной или несколькими группами R^{B1}.

В некоторых вариантах реализации, –A выбирают из 5– членных гетероарильных групп, содержащих 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, необязательно замещенных одной или несколькими группами R^{B1}.

В некоторых вариантах реализации, –A выбирают из 5–членных незамещенных гетероарильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S.

В некоторых вариантах реализации, –A выбирают из 5–членных незамещенных гетероарильных групп, содержащих 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S.

В некоторых вариантах реализации, R^{B1} выбирают из

$C_{1–3}$ линейного или разветвленного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A9},

–F, –Cl, –Br,

–CN,

–COOH, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–CONHR^{D1}$, $–CON(R^{D2})_2$,

$–NH_2$, $–NHR^{D4}$, $–N(R^{D3})_2$, –NHCOOH, $–NHCOOR^{C1}$, $–NHCOR^{C2}$, $–NR^{D6}COOH$ $NR^{D7}COOR^{C1}$, и $NR^{D5}COR^{C2,}$

В некоторых вариантах реализации, R^{B1} выбирают из

$C_{1–3}$ линейного или разветвленного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A9},

–F, –Cl, –Br,

–CN,

–COOH, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–CONHR^{D1}$ и $–CON(R^{D2})_{2,}$

В некоторых вариантах реализации, R^{B1} выбирают из

$C_{1–3}$ линейного или разветвленного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A9},

–F, –Cl, –Br,

–CN,

$–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–CONHR^{D1}$ и $–CON(R^{D2})_{2,}$

В некоторых вариантах реализации, R^{B1} выбирают из

$C_{1–3}$ линейного незамещенного алкила,

–F, –Cl, –Br,

–CN,

–COOH, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–CONHR^{D1}$ и $–CON(R^{D2})_{2,}$

В некоторых вариантах реализации, R^{B1} выбирают из

$C_{1–3}$ линейного незамещенного алкила,

–F, –Cl, –Br,

–CN,

–COOH, $–COOR^{C1}$ и $–COR^{C2,}$

В некоторых вариантах реализации, R^{B1} выбирают из

метила,

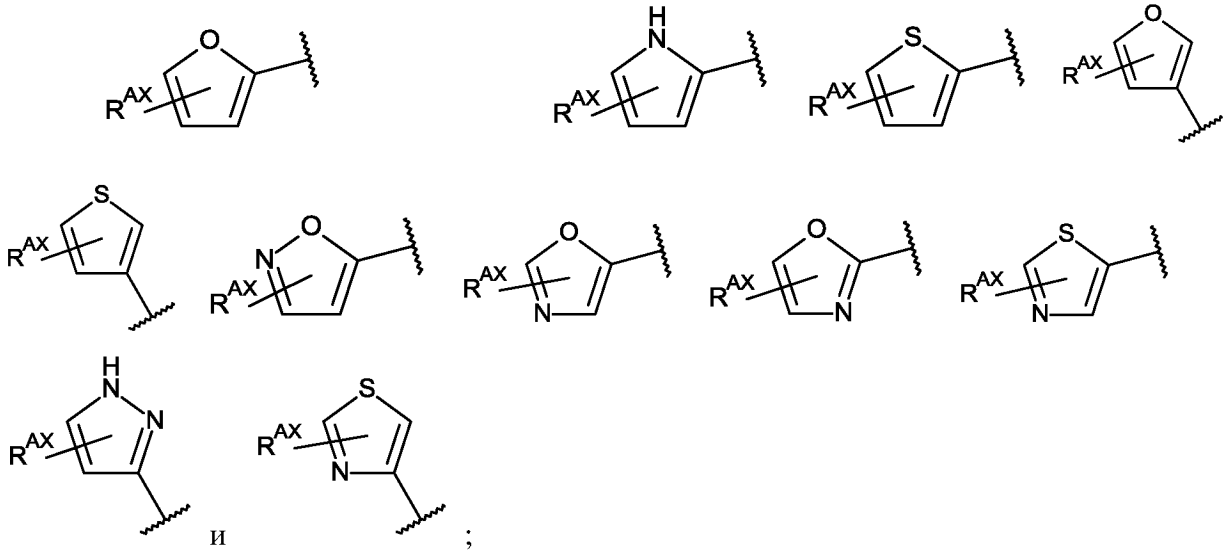
$–CH_2Cl$,

–F, –Cl, –Br,

–CN, и

–C(=O)Me.

В некоторых вариантах реализации, –A выбирают из



где R^{AX} представляет собой один необязательный кольцевой заместитель, выбранный из

$C_{1–3}$ линейного или разветвленного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A9},

–F, –Cl, –Br,

–CN,

–COOH, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–CONHR^{D1}$, $–CON(R^{D2})_2$,

$–NH_2$, $–NHR^{D4}$, $–N(R^{D3})_2$, –NHCOOH, $–NHCOOR^{C1}$, $–NHCOR^{C2}$, $–NR^{D6}$COOH $NR^{D7}COOR^{C1}$, и $NR^{D5}COR^{C2}$.

В некоторых вариантах реализации, R^{AX} представляет собой один необязательный кольцевой заместитель, выбранный из

$C_{1–3}$ линейного незамещенного алкила,

–F, –Cl, –Br,

–CN,

–COOH, $–COOR^{C1}$ и $–COR^{C2}$.

В некоторых вариантах реализации, R^{AX} отсутствует, т.е. кольцо незамещено.

В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой фуран–2–ил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из

$C_{1–3}$ линейного или разветвленного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A9},

–F, –Cl, –Br,

–CN,

–COOH, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–CONHR^{D1}$, $–CON(R^{D2})_2$,

$–NH_2$, $–NHR^{D4}$, $–N(R^{D3})_2$, –NHCOOH, $–NHCOOR^{C1}$, $–NHCOR^{C2}$, $–NR^{D6}$COOH $NR^{D7}COOR^{C1}$, и $NR^{D5}COR^{C2,}$

В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой фуран–2–ил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из

$C_{1–3}$ линейного незамещенного алкила,

–F, –Cl, –Br,

–CN,

–COOH, $–COOR^{C1}$ и $–COR^{C2}$.

В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой фуран–2–ил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из

$C_{1–3}$ линейного незамещенного алкила,

–F, –Cl, –Br,

–CN,

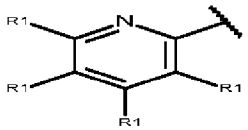
–COOH, $–COOR^{C1}$ и $–COR^{C2}$.

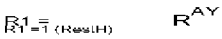
В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой незамещенный фуран–2–ил.

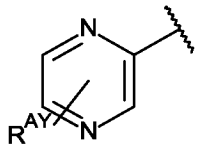
В некоторых вариантах реализации, –A выбирают из 6–членных гетероарильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одной или несколькими группами $R^{B1,}$

В некоторых вариантах реализации, –A выбирают из 6–членных гетероарильных групп, содержащих 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одной или несколькими группами $R^{B1,}$

В некоторых вариантах реализации, –A выбирают из 6–членных незамещенных гетероарильных групп, содержащих 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации, –A выбирают из 6–членных незамещенных гетероарильных групп, содержащих 1 или 2 гетероатома, выбранных из N.



В некоторых вариантах реализации, –A выбирают из  и



;

где R^{AY} представляет собой один необязательный кольцевой заместитель, выбранный из

$C_{1–3}$ линейного или разветвленного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A9},

–F, –Cl, –Br,

–CN,

–COOH, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–CONHR^{D1}$, $–CON(R^{D2})_2$,

$–NH_2$, $–NHR^{D4}$, $–N(R^{D3})_2$, –NHCOOH, $–NHCOOR^{C1}$, $–NHCOR^{C2}$, $–NR^{D6}COOH$ $NR^{D7}COOR^{C1}$, и $NR^{D5}COR^{C2}$.

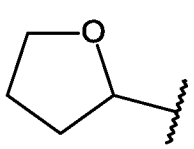
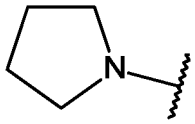
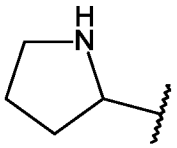
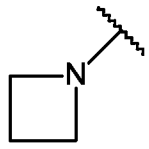
В некоторых вариантах реализации, R^{AY} отсутствует, т.е. кольцо незамещено.

В некоторых вариантах реализации, –A выбирают из 4–6–членных гетероциклильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одной или несколькими группами R^{B2}.

В некоторых вариантах реализации, –A выбирают из 4– и 5–членных гетероциклильных групп, содержащих 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одной или несколькими группами R^{B2}.

В некоторых вариантах реализации, –A выбирают из 4–6–членных незамещенных гетероциклильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации, –A выбирают из 4–6–членных незамещенных гетероциклильных групп, содержащих 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации, –A выбирают из 4–6–членных незамещенных гетероциклильных групп, содержащих 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O. В некоторых вариантах реализации, –A выбирают из 4–6–членных незамещенных гетероциклильных групп, содержащих 1 гетероатом, выбранный из N, O и S.

В некоторых вариантах реализации, –A выбирают из




и

.

В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой –CN.

В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой –COOH.

В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой $–COOR^{C1,}$ В некоторых вариантах реализации, R^{C1} выбирают из $C_{1–6}$ линейного или разветвленного незамещенного алкила. В некоторых вариантах реализации, R^{C1} выбирают из $C_{1–4}$ линейного или разветвленного незамещенного алкила. В некоторых вариантах реализации, R^{C1} выбирают из $C_{1–3}$ линейного незамещенного алкила. В некоторых вариантах реализации, R^{C1} представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой $–COR^{C2,}$ В некоторых вариантах реализации, R^{C2} выбирают из $C_{1–6}$ линейного или разветвленного незамещенного алкила. В некоторых вариантах реализации, R^{C2} выбирают из $C_{1–4}$

линейного или разветвленного незамещенного алкила. В некоторых вариантах реализации, R^{C2} выбирают из C_{1-3} линейного незамещенного алкила. В некоторых вариантах реализации, R^{C2} представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой $–CON(R^{D2})_2$. В некоторых вариантах реализации, каждый R^{D2} независимо выбирают из C_{1-6} линейного или разветвленного алкила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A7}. В некоторых вариантах реализации, каждый R^{D2} независимо выбирают из незамещенного C_{1-6} линейного или разветвленного алкила. В некоторых вариантах реализации, каждый R^{D2} независимо выбирают из незамещенного C_{1-3} линейного или разветвленного алкила. В некоторых вариантах реализации, каждый R^{D2} представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой $–NHCOR^{C2}$. В некоторых вариантах реализации, R^{C2} выбирают из C_{1-6} линейного или разветвленного незамещенного алкила. В некоторых вариантах реализации, R^{C2} выбирают из C_{1-4} линейного или разветвленного незамещенного алкила. В некоторых вариантах реализации, R^{C2} выбирают из C_{1-3} линейного незамещенного алкила. В некоторых вариантах реализации, R^{C2} представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой $–CONH_2$.

В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой $–CONHR^{D1}$.

В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой $–NH_2$.

В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой $–NHR^{D4}$.

В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой $–N(R^{D3})_2$.

В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой –NHCOOH.

В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой $–NHCOOR^{C1}$.

В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой –NHCOH.

В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой $–NR^{D6}COOH$.

В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой $–NR^{D7}COOR^{C1}$.

В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой $–NR^{D5}COR^{C2}$.

В некоторых вариантах реализации, –A представляет собой $–SR^{E1}$. В некоторых вариантах реализации, R^{E1} выбирают из C_{2-6} линейного или разветвленного незамещенного алкенила. В некоторых вариантах реализации, R^{E1} выбирают из C_{3-6} линейного незамещенного алкенила. В некоторых вариантах реализации, R^{E1} представляет собой аллил.

Группа L

В некоторых вариантах реализации, L представляет собой одинарную связь. В некоторых вариантах реализации, L представляет собой группу L^A.

В некоторых вариантах реализации, L представляет собой L^A, и L^A выбирают из

$–NR^LC(=O)–*$, $–C(=O)NR^L–*$,

$–NR^LC(=X^L)NR^L–*$,

$–SO_2–NR^L–*$, $–NR^L–SO_2–*$,

–OC(=O)–NR^L–*, и –NR^L–C(=O)O–*;

где звездочка (*) указывает точку присоединения к R^1.

В некоторых вариантах реализации, L представляет собой L^A, и L^A выбирают из –NR^LC(=O)–* и –C(=O)NR^L–*, где звездочка (*) указывает точку присоединения к R^1.

В некоторых вариантах реализации, L представляет собой L^A, и L^A представляет собой –NR^LC(=O)–*, где звездочка (*) указывает точку присоединения к R^1.

В некоторых вариантах реализации, R^L представляет собой –H. В некоторых вариантах реализации, R^L представляет собой –C(=O)(C_{1-3}алкил). В некоторых вариантах реализации, R^L представляет собой –C(=O)Me. В некоторых вариантах реализации, R^L представляет собой –P(=O)$(OH)_2$. В некоторых вариантах реализации, R^L представляет собой –S(=O)$_2NH_2$.

В некоторых вариантах реализации, L^A представляет собой –NHC(=O)–* или C(=O)NH–*. В некоторых вариантах реализации, L^A представляет собой NHC(=O)–*. В некоторых вариантах реализации, L^A представляет собой –NR^LC(=O)–*, где R^L представляет собой –P(=O)$(OH)_2$. В некоторых вариантах реализации, L^A представляет собой –NR^LC(=O)–*, где R^L представляет собой –S(=O)$_2NH_2$.

В некоторых вариантах реализации, L представляет собой L^A, и L^A представляет собой –NR^LC(=X^L)NR^L–*. В некоторых вариантах реализации, L представляет собой L^A, и L^A представляет собой –SO_2–NR^L–*. В некоторых вариантах реализации, L представляет собой L^A, и L^A представляет собой –NR^L–SO_2–*. В некоторых вариантах реализации, L представляет собой L^A, и L^A представляет собой –OC(=O)–NR^L–*. В некоторых вариантах реализации, L представляет собой L^A, и L^A представляет собой –NR^L–C(=O)O–*.

В некоторых вариантах реализации, X^L представляет собой O. В некоторых вариантах реализации, X^L представляет собой S.

Группа R^1

Когда L представляет собой одинарную связь, R^1 представляет собой NH_2.

Когда L представляет собой L^A, R^1 представляет собой R^{1L}.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} выбирают из C_{1-6} линейного или разветвленного незамещенного алкила. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой фенил, необязательно замещенный от одной до трех групп R^{PH}. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или двумя группами R^{PH}. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой фенил, необязательно замещенный одной группой R^{PH}. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой фенил, необязательно замещенный двумя группами R^{PH}. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой фенил, необязательно замещенный тремя группами R^{PH}.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой незамещенный фенил. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой фенил, несущий один

заместитель R^{PH} который находится в *орто*–положении. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой фенил, несущий один заместитель R^{PH} который находится в *мета*–положении. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой фенил, несущий один заместитель R^{PH} который находится в *пара*–положении.

В настоящем документе термин «в *орто*–положении» обозначает положение в кольце относительно группы L, если не указано иное. То же самое относится к терминам «в *мета*–положении» и «в *пара*–положении».

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой фенил, несущий один заместитель R^{PH} который находится либо в *орто*–положении, либо в *пара*–положении.

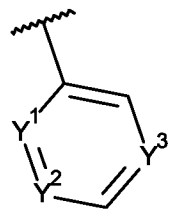
В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой фенил, несущий два заместителя R^{PH} которые находятся в двух *мета*–положениях. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой фенил, несущий два заместителя R^{PH} которые находятся в двух *орто*–положениях.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой фенил, несущий два заместителя R^{PH}, один в *орто*–положении и один в *пара*–положении. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой фенил, несущий два заместителя R^{PH}, один в *мета*–положении и один в пара–положении. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой фенил, несущий два заместителя R^{PH}, первый из которых находится в *орто*–положении, и второй из которых расположен в *пара*–положении по отношению к первому. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой фенил, несущий два заместителя R^{PH}, первый из которых находится в *орто*–положении, и второй из которых находится в *мета*–положении, которое находится в *орто* к первому.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой фенил, несущий три заместителя R^{PH}.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой фенил, несущий три заместителя R^{PH}, где первый находится в *пара*–положении, и второй и третий находятся в двух *мета*–положениях. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой фенил, несущий три заместителя R^{PH}, где первый находится в *орто*–положении, и второй и третий находятся в двух *мета*–положениях. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой фенил, несущий три заместителя R^{PH}, где первый находится в *орто*–положении, второй находится в *пара*–положении, и третий находится в *пара*–положении пара относительно первого.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой



где один из Y^1, Y^2 и Y^3 представляет собой CR^Y; второй из Y^1, Y^2 и Y^3 независимо выбирают из CR^Y и CH; и третий из Y^1, Y^2 и Y^3 независимо выбирают из CR^Y и CH;

где каждый R^Y независимо выбирают из

линейного или разветвленного незамещенного C_{1-6} алкила,

$-OR^{Y1}$;

–F, –Cl, –Br, –I,

$-CF_3$, $-CH_2F$, $-CF_2H$,

$-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$ и $-CH_2CF_2H$.

В некоторых вариантах реализации, один из Y^1, Y^2 и Y^3 представляет собой CR^Y; второй из Y^1, Y^2 и Y^3 выбирают из CR^Y и CH; и третий из Y^1, Y^2 и Y^3 представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации, Y^1 представляет собой CR^Y и каждый из Y^2 и Y^3 выбирают из CH и CR^Y.

В некоторых вариантах реализации, Y^1 представляет собой CR^Y и Y^2 и Y^3 оба представляют собой CH.

В некоторых вариантах реализации, Y^1 представляет собой CR^Y, один из Y^2 и Y^3 представляет собой CH и другой представляет собой CR^Y.

В некоторых вариантах реализации, Y^1 представляет собой CR^Y, Y^2 представляет собой CH и Y^3 представляет собой CR^Y.

В некоторых вариантах реализации, каждый из Y^1, Y^2 и Y^3 представляет собой CR^Y.

В некоторых вариантах реализации, R^Y независимо выбирают из линейного или разветвленного незамещенного C_{1-6} алкила, такого как метил, этил или н–пропил.

В некоторых вариантах реализации, R^Y независимо выбирают из $-OR^{Y1}$, такого как –OMe, OEt, O^nPr, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2F$ или $-OCH_2CF_2H$.

В некоторых вариантах реализации, R^Y независимо выбирают из –F, –Cl, –Br и –I. В некоторых вариантах реализации, R^Y независимо выбирают из –F.

В некоторых вариантах реализации, R^Y независимо выбирают из

$-CF_3$, $-CH_2F$, $-CF_2H$,

$-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$ и $-CH_2CF_2H$.

В некоторых вариантах реализации, R^Y представляет собой $-CF_3$.

В некоторых вариантах реализации, R^{Y1} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации, R^{Y1} представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации, R^{Y1} представляет собой н–пропил. В некоторых вариантах реализации, R^{Y1} представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах реализации, R^{Y1} представляет собой $-CF_2H$. В некоторых вариантах реализации, R^{Y1} представляет собой $-CFH_2$. В некоторых вариантах реализации, R^{Y1} представляет собой $-CH_2CF_2H$. В некоторых вариантах реализации, R^{Y1} представляет собой $-CH_2CFH_2$,

В некоторых вариантах реализации, каждый R^{PH} независимо выбирают из

C_{1-6} линейного или разветвленного алкила, алкенила или алкинила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A2},

фенила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A3},

–F, –Cl, –Br, –I,

–COOH, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–COONH_2$, $–CONHR^{D1}$, $–CON(R^{D2})_2$,

$–NH_2$, $–NHR^{D4}$, $–NHR^{D8}$, $–N(R^{D3})_2$, –NHCOOH, $–NHCOOR^{C1}$, –NHCOH, $–NHCOR^{C2}$, $NR^{D7}COOR^{C1}$, $NR^{D5}COR^{C2}$, $–NHSO_2(C_{1-3}$алкил),

$–SO_2NH_2$, $–SO_2NHR^{D1}$, $–SO_2N(R^{D2})_2$, $–SO_2R^{E2}$, $–SR^{E1}$,

$–NO_2$,

–CN,

–OH, и $–OR^{PH4}$.

В некоторых вариантах реализации, каждый R^{PH} независимо выбирают из

C_{1-4} линейного или разветвленного алкила, алкенила или алкинила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A2},

незамещенного фенила,

–F, –Cl, –Br, –I,

–COOH, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–COONH_2$, $–CONHR^{D1}$, $–CON(R^{D2})_2$,

$–NH_2$, $–NHR^{D4}$, $–NHR^{D8}$, $–N(R^{D3})_2$, –NHCOOH, $–NHCOOR^{C1}$, –NHCOH, $–NHCOR^{C2}$, $NR^{D7}COOR^{C1}$, $NR^{D5}COR^{C2}$, $–NHSO_2(C_{1-3}$алкил),

$–SO_2NH_2$, $–SO_2NHR^{D1}$, $–SO_2N(R^{D2})_2$, $–SO_2R^{E2}$, $–SR^{E1}$,

$–NO_2$,

–CN,

–OH, и $–OR^{PH4}$.

В некоторых вариантах реализации, каждый R^{PH} независимо выбирают из

C_{1-4} линейного или разветвленного алкила, алкенила или алкинила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A2},

–F, –Cl, –Br, –I,

–OH, и $–OR^{PH4}$.

В некоторых вариантах реализации, каждый R^{PH} независимо выбирают из

C_{1-6} линейного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A2},

–F, –Cl, –Br, –I,

–OH, и $–OR^{PH4}$.

В некоторых вариантах реализации, каждый R^{PH} независимо выбирают из

C_{1-6} линейного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами, выбранными из –F, Cl, –Br и –I,

–F, –Cl, –Br, –I,

–OH, и $–OR^{PH4}$, где R^{PH4} выбирают из C_{1-6} линейного или разветвленного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A5}.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой фенил, несущий первый заместитель R^{PH} в *орто*–положение и второй заместитель R^{PH} в *пара*–положении по отношению к первому, где группы R^{PH} обе независимо выбирают из

C_{1-6} линейного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A2},

–F, –Cl, –Br, –I,

–OH, и $-OR^{PH4}$.

В некоторых вариантах реализации, каждый R^{PH} независимо выбирают из

–Me, –Et, $-{}^{t}Bu$, –CH=CHMe, –CCH, –CCMe, –Ph,

–OH, –OMe, –OEt, $-O^{n}Pr$,$-O^{i}Pr$, $-O^{n}Bu$, –O–*втор*–Bu, –O–*изо*–Bu,–OPh, –OBn,

$-OCH_2CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_2H$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CH_2F$,

$-OCH_2C(=O)OH$, $-OCH_2C(=O)OMe$,

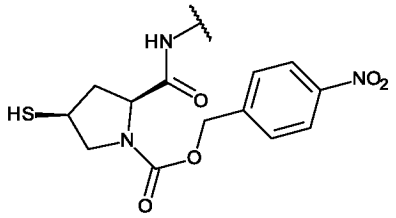
–F, –Cl, –Br, –I,

$-CF_3$, $-CHF_2$, –CN, $-CH_2CN$, –CH(Me)CN, $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, $-CH_2COOH$,

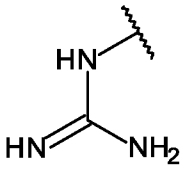
–COOH, –COOMe, $-CONH_2$, $-CONMe_2$, –CONHMe, –C(=O)Me, $-COONH_2$,

$-SO_2Me$, $-SO_2NH_2$, –SMe,

$-NO_2$, $-NH_2$, $-NMe_2$, –NHMe, –NHC(=O)Me, $-NHSO_2Me$,



;



;

N–пирролидинила и N–пиперидинила.

В некоторых вариантах реализации, каждый R^{PH} независимо выбирают из

–Me, –Et, $-{}^{t}Bu$, –CH=CHMe, –CCH, –CCMe, –Ph,

–OH, –OMe, –OEt, $-O^{n}Pr$, $-O^{n}Bu$, –O–*втор*–Bu, –O–*изо*–Bu,–OPh, –OBn,

$-OCH_2CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_2H$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CH_2F$,

$-OCH_2C(=O)OH$, $-OCH_2C(=O)OMe$,

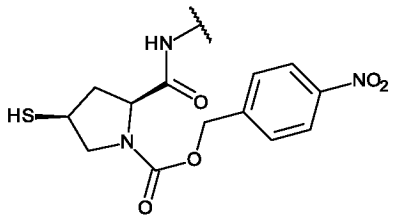
–F, –Cl, –Br, –I,

$-CF_3$, $-CHF_2$, –CN, $-CH_2CN$, –CH(Me)CN, $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, $-CH_2COOH$,

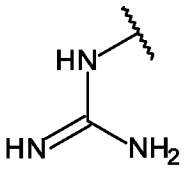
–COOH, –COOMe, $-CONH_2$, $-CONMe_2$, –CONHMe, –C(=O)Me, $-COONH_2$,

$-SO_2Me$, $-SO_2NH_2$, –SMe,

$-NO_2$, $-NH_2$, $-NMe_2$, –NHMe, –NHC(=O)Me, $-NHSO_2Me$,



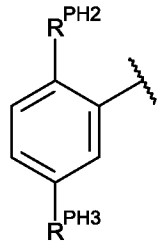
;



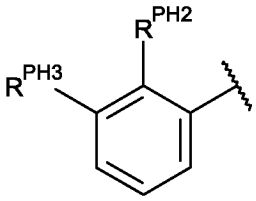
;

N–пирролидинила, и N–пиперидинила.

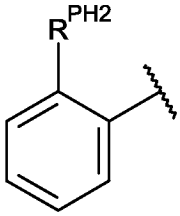
В некоторых вариантах реализации, R^{1L} выбирают из



,



и



;

где R^{PH2} и R^{PH3} оба независимо выбирают из

C_{1-4} линейного или разветвленного алкила, алкенила или алкинила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A2},

–F, –Cl, –Br, –I,

–OH, и $–OR^{PH4}$.

В некоторых вариантах реализации, R^{PH2} и R^{PH3} каждый независимо выбирают из

C_{1-4} линейного или разветвленного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A2},

–F, –Cl, –Br, –I,

–OH, и $–OR^{PH4}$.

В некоторых вариантах реализации, R^{PH2} и R^{PH3} каждый независимо выбирают из

C_{1-4} линейного незамещенного алкила,

–F, –Cl, –Br, –I,

–OH, и $–OR^{PH4}$.

В некоторых вариантах реализации, R^{PH2} и R^{PH3} каждый независимо выбирают из

C_{1-4} линейного незамещенного алкила,

–F, –Cl, –Br,

–OH, и $–OR^{PH4}$, где R^{PH4} независимо выбирают из C_{1-4} линейного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами, выбранными из –F, –Cl и –Br.

В некоторых вариантах реализации, R^{PH2} и R^{PH3} каждый независимо выбирают из

C_{1-4} линейного незамещенного алкила,

–F, –Cl, –Br,

–OH, и $–OR^{PH4}$, где R^{PH4} независимо выбирают из $C_{1–4}$ линейного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами –F.

В некоторых вариантах реализации, каждая группа R^{PH} на R^{1L} идентична. В других вариантах реализации, каждая группа R^{PH} различна.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 5 или 6–членный циклоалкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^{B3}.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 5 или 6–членный циклоалкил.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 5–членный циклоалкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^{B3}. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 5–членный незамещенный циклоалкил.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 6–членный циклоалкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^{B3}. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 6–членный незамещенный циклоалкил.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} выбирают из незамещенного циклопентила и незамещенного циклогексила. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой незамещенный циклогексил.

В некоторых вариантах реализации, R^{B3} выбирают из

$C_{1–4}$ линейного или разветвленного незамещенного алкила,

–F, –Cl, –Br,

–OH, $–O(C_{1–3}$алкил),

–CN,

$–NO_2$,

$–COOH$, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–CONHR^{D1}$, $–CON(R^{D2})_2$,

$–NH_2$, $–NHR^{D4}$, $–N(R^{D3})_2$, –NHCOOH, $–NHCOOR^{C1}$, $–NHCOR^{C2}$, $–NR^{D6}COOH$ $NR^{D7}COOR^{C1}$, и $NR^{D5}COR^{C2}$.

В некоторых вариантах реализации, R^{B3} выбирают из

$C_{1–4}$ линейного или разветвленного незамещенного алкила,

–F, –Cl, –Br,

–OH, $–O(C_{1–3}$алкил),

–CN,

$–COOH$, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–CONHR^{D1}$, $–CON(R^{D2})_2$,

$–NH_2$, $–NHR^{D4}$ и $–N(R^{D3})_2$.

В некоторых вариантах реализации, R^{B3} выбирают из

$C_{1–4}$ линейного или разветвленного незамещенного алкила,

–F, –Cl, –Br,

–OH и $–O(C_{1–3}$алкила).

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 5 или 6–членный гетероарил или гетероциклил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^{B4}.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 5 или 6–членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^{B4}.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 5–членный гетероарил или гетероциклил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одной или несколькими группами R^{B4}. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 6–членный гетероарил или гетероциклил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^{B4}.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 5 или 6–членную гетероарильную или гетероциклильную группу содержащую 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 5 или 6–членный гетероарил или гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одной или несколькими группами R^{B4}. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 5 или 6–членный гетероарил или гетероциклил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^{B4}. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 5 или 6–членный гетероарил или гетероциклил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из N, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^{B4}.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой пиридинильную группу, необязательно замещенную одной или несколькими группами R^{B4}. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой пиридинильную группу, необязательно замещенную одной или двумя группами независимо выбранными из R^{B4}.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} незамещенный пиридинил.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} незамещенный пиперидинил.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 5–членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одной или несколькими группами R^{B4}. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 5–членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^{B4}. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 5–членный незамещенный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой незамещенный фуранил. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой незамещенный оксазолил. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой незамещенный изоксазолил.

В некоторых вариантах реализации, R^{B4} выбирают из

$C_{1–4}$ линейного или разветвленного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A9},

–F, –Cl, –Br,

–OH, –O($C_{1–3}$алкил),

–CN,

–NO_2,

–COOH, –$COOR^{C1}$, –COR^{C2}, –$CONH_2$, –$CONHR^{D1}$, –$CON(R^{D2})_2$,

–NH_2, –NHR^{D4}, –$N(R^{D3})_2$, –NHCOOH, –$NHCOOR^{C1}$, –$NHCOR^{C2}$, –NR^{D6}COOH $NR^{D7}COOR^{C1}$, и $NR^{D5}COR^{C2}$.

В некоторых вариантах реализации, R^{B4} выбирают из

$C_{1–6}$ линейного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A9},

–F, –Cl,

–OH, –O($C_{1–3}$алкил),

–CN,

–NO_2,

–NH_2, –NHR^{D4}, –$N(R^{D3})_2$, –NHCOOH, –$NHCOOR^{C1}$, –$NHCOR^{C2}$, –NR^{D6}COOH $NR^{D7}COOR^{C1}$, и $NR^{D5}COR^{C2}$.

В некоторых вариантах реализации, R^{B4} выбирают из

–F, –Cl,

–OH, –O($C_{1–3}$алкил),

–CN,

–NO_2,

–NH_2, –NHR^{D4}, –$N(R^{D3})_2$, –NHCOOH, –$NHCOOR^{C1}$, –$NHCOR^{C2}$, –NR^{D6}COOH $NR^{D7}COOR^{C1}$, и –$NR^{D5}COR^{C2}$.

В некоторых вариантах реализации, R^{B4} выбирают из

–F, –Cl,

–O($C_{1–3}$алкил),

–NO_2,

–NH_2, –NHR^{D4}, –$N(R^{D3})_2$, –NHCOOH, –$NHCOOR^{C1}$, –$NHCOR^{C2}$, –NR^{D6}COOH $NR^{D7}COOR^{C1}$, и –$NR^{D5}COR^{C2}$.

В некоторых вариантах реализации, R^{B4} выбирают из

–F, –Cl,

–O($C_{1–3}$алкил),

–NO_2,

–NH_2, и –$NHCOR^{C2}$.

В некоторых вариантах реализации, R^{B4} выбирают из

–F, –Cl, –OMe, –NO_2, –NH_2 и –NHC(=O)Me.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 8–10–членный бициклил или гетеробициклил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^{B5}.

В данном документе термин «бициклил» указывает на карбоциклическую бициклическую кольцевую систему, в которой одно, оба или ни одно из колец могут быть ароматическими. Бициклическая кольцевая система может представлять собой конденсированную систему или спиросистему. Аналогично, термин «гетеробициклил» обозначает бициклическую кольцевую систему, в которой одно или оба кольца не могут быть ароматическими, и в которых бициклическая система содержит 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S. Гетеробициклическая кольцевая система может быть конденсированной системой или спиросистемой.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 8–10–членный бициклил, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^{B5}. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 8–10–членный гетеробициклил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^{B5}.

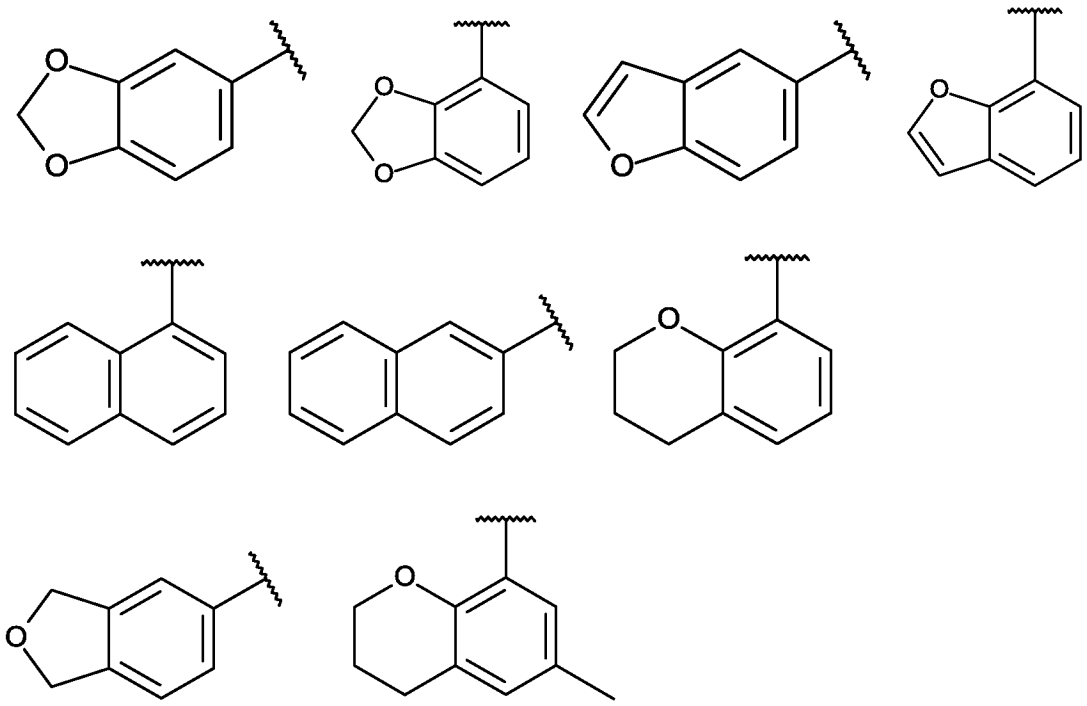
В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 9 или 10–членный бициклил, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^{B5}. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 8–10–членный незамещенный бициклил. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 10–членный бициклил, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^{B5}. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 10–членный незамещенный бициклил. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой нафтил, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^{B5}. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой незамещенный нафтил.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 9 или 10–членный гетеробициклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^{B5}. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 9 или 10–членный гетеробициклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{B5}. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 9 или 10–членный гетеробициклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^{B5}.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 8–10–членный незамещенный гетеробициклил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 8–10–членный незамещенный гетеробициклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 8–10–членный незамещенный гетеробициклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O. В некоторых

вариантах реализации, R^{1L} представляет собой 8–10–членный незамещенный гетеробициклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O.

В некоторых вариантах реализации, R^{1L} выбирают из



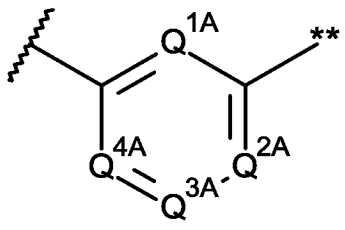
и

.

В некоторых вариантах реализации, группа $–N(R^G)_2$ представляет собой пиперазино группу, необязательно замещенную одной или несколькими группами, выбранными из линейного или разветвленного $C_{1–4}$алкила, фенила или бензила. В некоторых вариантах реализации, группа $–N(R^G)_2$ представляет собой пиперазинил замещенный одной или несколькими группами, выбранными из линейного или разветвленного $C_{1–4}$алкила. В некоторых вариантах реализации, группа $–N(R^G)_2$ представляет собой пиперазинил, замещенный одной или несколькими группами, выбранными из линейного $C_{1–4}$алкила.

Группа Q

В некоторых вариантах реализации, Q является группой (Q1):



(Q1)

где две звездочки (**) указывают точку присоединения к L;

два из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} представляют собой CH; и

другие два из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} независимо выбирают из N, CH и CR^{Q1},

В некоторых вариантах реализации, Q^{1A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH и Q^{2A} выбирают из N, CH и $CR^{Q1,}$ В некоторых вариантах реализации, Q^{1A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH и Q^{2A} выбирают из CH и CR^{Q1}.

В некоторых вариантах реализации, Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации, один из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} представляет собой CR^{Q1} и другие три из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации, Q^{1A} и Q^{3A} представляют собой CH, один из Q^{2A} и Q^{4A} представляет собой CR^{Q1} и другой из Q^{2A} и Q^{4A} представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH и Q^{1A} представляет собой $CR^{Q1,}$ В некоторых вариантах реализации, Q^{1A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH и Q^{2A} представляет собой CR^{Q1}. В некоторых вариантах реализации, Q^{1A}, Q^{2A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH и Q^{3A} представляет собой $CR^{Q1,}$

В некоторых вариантах реализации, один из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} представляет собой CN и другие три из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH и Q^{1A} представляет собой CN. В некоторых вариантах реализации, Q^{1A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH и Q^{2A} представляет собой CN. В некоторых вариантах реализации, Q^{1A}, Q^{2A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH и Q^{3A} представляет собой CN. В некоторых вариантах реализации, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH и Q^{1A} представляет собой CN. В некоторых вариантах реализации, Q^{1A}, Q^{2A} и Q^{3A} каждый представляет собой CH и Q^{4A} представляет собой CN.

В некоторых вариантах реализации, два из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый независимо представляет собой CR^{Q1} и другие два из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации, Q^{2A} и Q^{4A} каждый независимо представляет собой CR^{Q1}, и Q^{1A}, и Q^{3A} каждый представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации, Q^{1A} и Q^{4A} каждый независимо представляет собой CR^{Q1}, и Q^{2A}, и Q^{3A} каждый представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации, два из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} представляют собой CN и другие два из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации, Q^{1A} и Q^{3A} представляют собой CH, один из Q^{2A} и Q^{4A} представляет собой CN и другие из Q^{2A} и Q^{4A} представляют собой CH.

В некоторых вариантах реализации, Q^{2A} и Q^{4A} представляют собой CH, один из Q^{1A} и Q^{3A} представляет собой CN и другие из Q^{1A} и Q^{3A} представляют собой CH.

В некоторых вариантах реализации, Q^{1A} и Q^{3A} представляют собой CH и каждый из Q^{2A} и Q^{4A} независимо выбирают из $CR^{Q1,}$

В некоторых вариантах реализации, Q^{1A} представляет собой CN, один из Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} представляет собой CN и другие два из Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации, Q^{1A} и Q^{2A} представляют собой CN, и Q^{3A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации, R^{Q1} выбирают из

–F, –Cl, –Br, –I,

C_{1-6} линейного незамещенного алкила,

–OH, –O(C_{1-6}алкил),

–CN, и

–N(R^{D3})$_2$.

В некоторых вариантах реализации, R^{Q1} выбирают из

–F, –Cl, –Br, –I,

C_{1-3} линейного незамещенного алкила,

–OH, –OMe, –OEt,

–CN, и

–NMe_2.

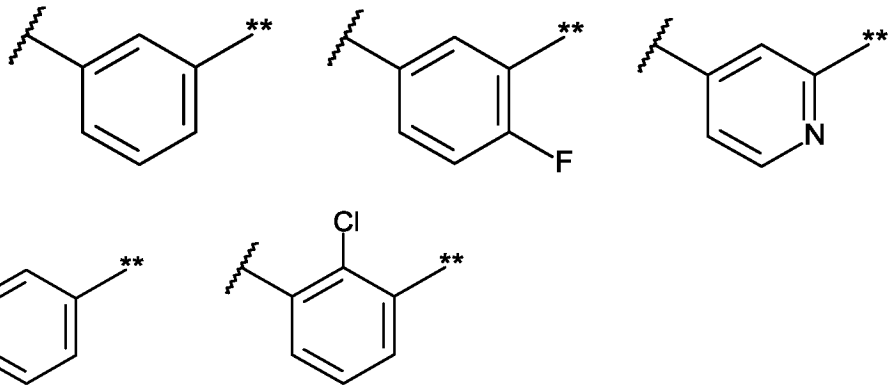
В некоторых вариантах реализации, R^{Q1} выбирают из –F, –Cl, –Br и –I. В некоторых вариантах реализации, R^{Q1} выбирают из –F, –Cl и –Br. В некоторых вариантах реализации, R^{Q1} представляет собой –F.

В некоторых вариантах реализации, один из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} представляет собой C(Hal) и другие три из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH, где Hal выбирают из F, Cl, Br и I. В некоторых вариантах реализации, один из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} представляет собой CF и другие три из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации, Q^{1A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH и Q^{2A} представляет собой CF.

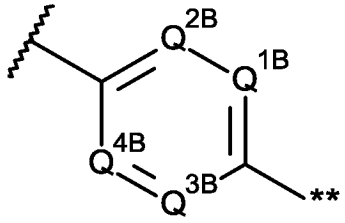
В некоторых вариантах реализации, два из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый независимо представляет собой C(Hal) и другие два из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH, где Hal выбирают из F, Cl, Br и I. В некоторых вариантах реализации, два из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый представляет собой CF и другие два из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации, Q выбирают из



и .

В некоторых вариантах реализации, Q представляет собой группу (Q2):



(Q2)

где две звездочки (**) указывают точку присоединения к L;

два из Q^{1B}, Q^{2B}, Q^{3B} и Q^{4B} представляют собой CH; и

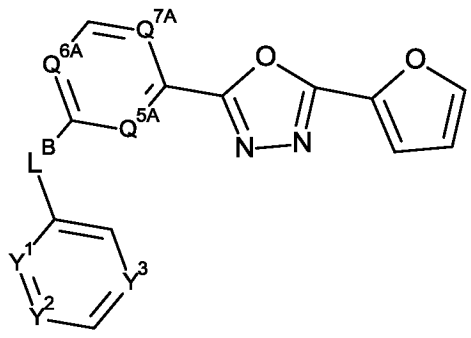
другие два из Q^{1B}, Q^{2B}, Q^{3B} и Q^{4B} независимо выбирают из N, CH и $CR^{Q2,}$

В некоторых вариантах реализации, Q^{1B}, Q^{2B}, Q^{3B} и Q^{4B} каждый представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации, Q выбирают из (Q1) и (Q2), где две звездочки (**) указывают точку присоединения к L; два из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} представляют собой CH; другие два из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} независимо выбирают из N, CH и CR^{Q1}; и каждый из Q^{1B}, Q^{2B}, Q^{3B} и Q^{4B} представляют собой CH.

Соединение Формулы IA

В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение согласно Формуле IA:



Формула (IA)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат,

где

L^B выбирают из

$–NR^{L1}C(=O)–*$, $–C(=O)NR^{L1}–*$,

$–NR^{L1}C(=X^{L1})NR^{L1}–*$,

$–SO_2–NR^{L1}–*$, $–NR^{L1}–SO_2–*$,

$–OC(=O)–NR^{L1}–*$, и $–NR^{L1}–C(=O)O–*$;

где звездочка (*) указывает точку присоединения к терминальной фенильной группе;

X^{L1} выбирают из O и S;

R^{L1} выбирают из

–H,

$–C(=O)(C_{1–3}$алкил),

$–P(=O)(OH)_2$ и

$–S(=O)_2NH_2$;

один из Y^1, Y^2 и Y^3 представляет собой CR^Y;

второй из Y^1, Y^2 и Y^3 независимо выбирают из CR^Y и CH; и

третий из Y^1, Y^2 и Y^3 независимо выбирают из CR^Y и CH;

один из Q^{5A}, Q^{6A} и Q^{7A} выбирают из N и CH; и

другие два из Q^{5A}, Q^{6A} и Q^{7A} каждый независимо выбирают из CH и CR^{Q3};

где каждый R^Y независимо выбирают из

линейного или разветвленного незамещенного $C_{1–6}$ алкила,

$–OR^{Y1}$;

–F, –Cl, –Br, –I,

$–CF_3$, $–CH_2F$, $–CF_2H$,

$–(CH_2)_nN(R^{N1})_2$,

$–CH_2CF_3$, $–CH_2CH_2F$ и $–CH_2CF_2H$;

где, в группе $–N(R^{N1})_2$, атом N и две группы R^{N1}, к которому они присоединены, образуют 6–членную гетероциклильную группу, содержащую один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбирают из N, O и S;

n является целым числом, выбранным из 1, 2 или 3;

где R^{Y1} выбирают из

линейного или разветвленного незамещенного $C_{1–6}$ алкила,

$–CF_3$, $–CH_2F$, $–CF_2H$,

$–(CH_2)_mN(R^{N2})_2$,

$–CH_2CF_3$, $–CH_2CH_2F$ и $–CH_2CF_2H$;

где, в группе $–N(R^{N2})_2$, атом N и две группы R^{N2}, к которому они присоединены, образуют 6–членную гетероциклильную группу, содержащую один или два гетероатома, где каждый независимо выбирают из N, O и S;

m является целым числом, выбранным из 1, 2 и 3;

R^{Q3} выбирают из

–F, –Cl, –Br, –I,

C_{1-6} линейного или разветвленного незамещенного алкила,

–OH, –O(C_{1-6}алкил), и

–CN.

В некоторых вариантах реализации:

R^{L1} выбирают из –H и –C(=O)(C_{1-3}алкил);

каждый R^{Y} независимо выбирают из

линейного или разветвленного незамещенного C_{1-6} алкила,

$–OR^{Y1}$;

–F, –Cl, –Br, –I,

$–CF_3$, $–CH_2F$, $–CF_2H$,

$–CH_2CF_3$, $–CH_2CH_2F$ и $–CH_2CF_2H$; и

R^{Y1} выбирают из

линейного или разветвленного незамещенного C_{1-6} алкила,

$–CF_3$, $–CH_2F$, $–CF_2H$,

$–CH_2CF_3$, $–CH_2CH_2F$ и $–CH_2CF_2H$.

Группа L^B

В некоторых вариантах реализации, L^B выбирают из $–NR^{L1}C(=O)–*$ и $–C(=O)NR^{L1}–*$, где звездочка (*) указывает точку присоединения к терминальной фенильной группе.

В некоторых вариантах реализации, L^B представляет собой $–NR^{L1}C(=O)–*$, где звездочка (*) указывает точку присоединения к терминальной фенильной группе.

В некоторых вариантах реализации, R^{L1} представляет собой –H. В некоторых вариантах реализации, R^{L1} представляет собой –C(=O)(C_{1-3}алкил). В некоторых вариантах реализации, R^{L1} представляет собой –C(=O)Me.

В некоторых вариантах реализации, L^B представляет собой $–NHC(=O)–*$, где звездочка (*) указывает точку присоединения к терминальной фенильной группе.

В некоторых вариантах реализации, L^B представляет собой $–NHC(=O)–*$ или $C(=O)NH–*$. В некоторых вариантах реализации, L^B представляет собой $NHC(=O)–*$.

В некоторых вариантах реализации, L^B представляет собой $–NR^LC(=O)–*$, где R^L представляет собой $–P(=O)(OH)_2$. В некоторых вариантах реализации, L^B представляет собой $–NR^LC(=O)–*$, где R^L представляет собой $–S(=O)_2NH_2$.

В некоторых вариантах реализации, L^B представляет собой $–NR^{L1}C(=X^{L1})NR^L–*$. В некоторых вариантах реализации, L^B представляет собой $SO_2NR^{L1}*$. В некоторых вариантах реализации, L^B представляет собой $–NR^{L1}–SO_2–*$. В некоторых вариантах реализации, L^B представляет собой $OC(=O)–NR^{L1}–*$. В некоторых вариантах реализации, L^A представляет собой $–NR^{L1}–C(=O)O–*$.

В некоторых вариантах реализации, X^{L1} представляет собой O. В некоторых вариантах реализации, X^{L1} представляет собой S.

Группы Y^1, Y^2 и Y^3

Один из Y^1, Y^2 и Y^3 представляет собой CR^Y; второй из Y^1, Y^2 и Y^3 независимо выбирают из CR^Y и CH; и третий из Y^1, Y^2 и Y^3 независимо выбирают из CR^Y и CH.

В некоторых вариантах реализации, один из Y^1, Y^2 и Y^3 представляет собой CR^Y; второй из Y^1, Y^2 и Y^3 выбирают из CR^Y и CH; и третий из Y^1, Y^2 и Y^3 представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации, Y^1 представляет собой CR^Y и каждый из Y^2 и Y^3 выбирают из CH и CR^Y.

В некоторых вариантах реализации, Y^1 представляет собой CR^Y и, Y^2 и Y^3 оба представляют собой CH.

В некоторых вариантах реализации, Y^1 представляет собой CR^Y, один из Y^2 и Y^3 представляет собой CH и другой представляет собой CR^Y.

В некоторых вариантах реализации, Y^1 представляет собой CR^Y, Y^2 представляет собой CH и Y^3 представляет собой CR^Y.

В некоторых вариантах реализации, каждый из Y^1, Y^2 и Y^3 представляет собой CR^Y.

В некоторых вариантах реализации, R^Y независимо выбирают из линейного или разветвленного незамещенного C_{1-6} алкила, такого как метил, этил или н–пропил.

В некоторых вариантах реализации, R^Y независимо выбирают из $–OR^{Y1}$, такого как –OMe, OEt, O^nPr, $–OCF_3$, $–OCH_2F$, $–OCF_2H$, $–OCH_2CF_3$, $–OCH_2CH_2F$ или $–OCH_2CF_2H$.

В некоторых вариантах реализации, R^Y независимо выбирают из –F, –Cl, –Br и –I. В некоторых вариантах реализации, R^Y независимо выбирают из –F.

В некоторых вариантах реализации, R^Y независимо выбирают из

$–CF_3$, $–CH_2F$, $–CF_2H$,

$–CH_2CF_3$, $–CH_2CH_2F$ и $–CH_2CF_2H$.

В некоторых вариантах реализации, R^Y представляет собой $–CF_3$,

В некоторых вариантах реализации, R^Y представляет собой $–(CH_2)_nN(R^{N1})_2$, В некоторых вариантах реализации, n представляет собой 3. В некоторых вариантах реализации, группа $–N(R^{N1})_2$ представляет собой 6–членную гетероциклическую группу выбранную из морфолино и пиперидинила. В некоторых вариантах реализации, n представляет собой 3 и группа $–N(R^{N1})_2$ представляет собой 6–членную гетероциклическую группу, выбранную из морфолино и пиперидинила.

В некоторых вариантах реализации, R^{Y1} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации, R^{Y1} представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации, R^{Y1} представляет собой н–пропил. В некоторых вариантах реализации, R^{Y1} представляет собой $–CF_3$. В некоторых вариантах реализации, R^{Y1} представляет собой $–CF_2H$. В некоторых вариантах реализации, R^{Y1} представляет собой $–CFH_2$. В некоторых вариантах реализации, R^{Y1} представляет собой $–CH_2CF_2H$. В некоторых вариантах реализации, R^{Y1} представляет собой $–CH_2CFH_2$,

В некоторых вариантах реализации, R^{Y1} представляет собой $–(CH_2)_mN(R^{N2})_2$. В некоторых вариантах реализации, m представляет собой 2. В некоторых вариантах

реализации, группа $–N(R^{N2})_2$ представляет собой 6–членную гетероциклическую группу выбранную из морфолино и пиперидинила. В некоторых вариантах реализации, m представляет собой 2 и группа $–N(R^{N2})_2$ представляет собой 6–членную гетероциклическую группу, выбранную из морфолино и пиперидинила.

Группы Q^{5A}, Q^{6A} и Q^{7A}

Один из Q^{5A}, Q^{6A} и Q^{7A} выбирают из N и CH; и другие два из Q^{5A}, Q^{6A} и Q^{7A} оба независимо выбирают из CH и CR^{Q3},

В некоторых вариантах реализации, Q^{5A}, Q^{6A} и Q^{7A} каждый представляет собой CH. В некоторых вариантах реализации, один из Q^{5A} и Q^{6A} представляет собой CR^{Q3}, другой представляет собой CH и Q^{7A} представляет собой CH. В некоторых вариантах реализации, один из Q^{6A} и Q^{7A} представляет собой N, другой представляет собой CH и Q^{5A} представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации, Q^{6A} представляет собой CR^{Q3} и каждый из Q^{5A} и Q^{7A} представляют собой CH.

В некоторых вариантах реализации, R^{Q3} выбирают из –F, –Cl, –Br и –I. В некоторых вариантах реализации, R^{Q3} представляет собой –F. В некоторых вариантах реализации, Q^{6A} представляет собой CF и каждый из Q^{5A} и Q^{7A} представляют собой CH.

В некоторых вариантах реализации, L^B представляет собой –NHC(=O)–*, где звездочка (*) указывает точку присоединения к терминальной фенильной группе; Y^2 представляет собой CH; один из Y^1 и Y^3 представляет собой CR^Y; второй из Y^1 и Y^3 выбирают из CR^Y и CH; Q^{5A} и Q^{7A} каждый представляет собой CH; и Q^{6A} выбирают из N, CH и CR^{Q3};

где каждый R^Y независимо выбирают из

линейного или разветвленного незамещенного $C_{1–6}$ алкила,

$–OR^{Y1}$;

–F, –Cl, –Br, –I,

$–CF_3$, $–CH_2F$, $–CF_2H$,

$–CH_2CF_3$, $–CH_2CH_2F$ и $–CH_2CF_2H$;

R^{Y1} выбирают из

линейного или разветвленного незамещенного $C_{1–6}$ алкила,

$–CF_3$, $–CH_2F$, $–CF_2H$,

$–CH_2CF_3$, $–CH_2CH_2F$ и $–CH_2CF_2H$;

и R^{Q3} выбирают из

–F, –Cl, –Br, –I,

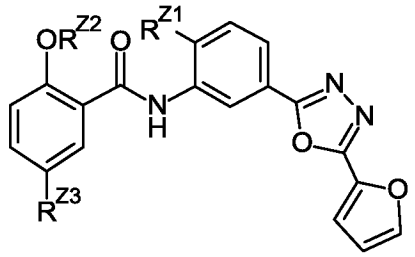
$C_{1–6}$ линейного или разветвленного незамещенного алкила,

–OH, $–O(C_{1–6}$алкил), и

–CN.

Соединение Формулы (IB)

В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение Формулы IB:



Формула (IB)

где

R^{Z1} выбирают из

–H,

–F, –Cl, –Br и –I;

и R^{Z3} выбирают из

–H,

C_{1-6} линейного алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями каждый независимо выбирают из –F, –Cl, и –Br,

–F, –Cl, –Br, –I, и

$–OR^{Z5}$;

где R^{Z2} и R^{Z5} оба независимо выбирают из C_{1-6} линейного алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями каждый независимо выбирают из –F, –Cl, и –Br.

Группа R^{Z1}

В некоторых вариантах реализации, R^{Z1} выбирают из –F, –Cl и –Br. В некоторых вариантах реализации, R^{Z1} выбирают из –F и –Cl. В некоторых вариантах реализации, R^{Z1} представляет собой –F.

Группа R^{Z2}

В некоторых вариантах реализации, R^{Z2} выбирают из C_{1-6} линейного незамещенного алкила. В некоторых вариантах реализации, R^{Z2} выбирают из C_{1-4} линейного незамещенного алкила. В некоторых вариантах реализации, R^{Z2} выбирают из метила, этила или н–пропила.

В некоторых вариантах реализации, R^{Z2} выбирают из C_{1-6} линейного алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями каждый независимо выбирают из –F, –Cl, и –Br. В некоторых вариантах реализации, R^{Z2} выбирают из C_{1-4} линейного алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями каждый независимо выбирают из –F, –Cl, и –Br. В некоторых вариантах реализации, R^{Z2} выбирают из метила или этила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями каждый независимо выбирают из –F, –Cl, и –Br.

В некоторых вариантах реализации, R^{Z2} выбирают из метила или этила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями –F.

В некоторых вариантах реализации, R^{Z2} выбирают из

$–CH_2CHF_2$, $–CH_2CH_2F$, $–CH_2CF_3$,

$–CHF_2$, $–CH_2F$ и $–CF_3$.

Группа R^{Z3}

В некоторых вариантах реализации, R^{Z3} представляет собой –H. В некоторых вариантах реализации, R^{Z3} представляет собой $C_{1–6}$ линейный незамещенный алкил. В некоторых вариантах реализации, R^{Z3} представляет собой $C_{1–4}$ линейный незамещенный алкил. В некоторых вариантах реализации, R^{Z3} выбирают из метила, этила или н–пропила.

В некоторых вариантах реализации, R^{Z3} выбирают из $C_{1–6}$ линейного алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями каждый независимо выбирают из –F, –Cl, и –Br. В некоторых вариантах реализации, R^{Z3} выбирают из $C_{1–6}$ линейного алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями –F. В некоторых вариантах реализации, R^{Z3} выбирают из $C_{1–3}$ линейного алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями каждый независимо выбирают из –F, –Cl, и –Br. В некоторых вариантах реализации, R^{Z3} выбирают из $C_{1–3}$ линейного алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями –F. В некоторых вариантах реализации, R^{Z3} выбирают из $C_{1–3}$ линейного алкила, замещенного тремя заместителями –F. В некоторых вариантах реализации, R^{Z3} представляет собой $–CF_3$,

В некоторых вариантах реализации, R^{Z3} выбирают из –F, –Cl, –Br и –I. В некоторых вариантах реализации, R^{Z3} выбирают из –F, –Cl и –Br.

В некоторых вариантах реализации, R^{Z3} представляет собой $–OR^{Z5}$,

Группа R^{Z5}

В некоторых вариантах реализации, R^{Z5} выбирают из $C_{1–6}$ линейного алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями каждый независимо выбирают из –F, –Cl, и –Br. В некоторых вариантах реализации, R^{Z5} выбирают из $C_{1–4}$ линейного алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями каждый независимо выбирают из –F, –Cl, и –Br. В некоторых вариантах реализации, R^{Z5} выбирают из метила или этила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями каждый независимо выбирают из –F, –Cl, и –Br.

В некоторых вариантах реализации, R^{Z5} выбирают из метила или этила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями –F. В некоторых вариантах реализации, R^{Z5} представляет собой метил, замещенного одним, двумя или тремя заместителями –F. В некоторых вариантах реализации, R^{Z5} представляет собой $–CF_3$.

В некоторых вариантах реализации,

R^{Z1} выбирают из –H и –F;

R^{Z3} выбирают из –H, –Me, –Et, ^{n}Pr, –F, –Cl, –Br и $–OR^{Z5}$; и

R^{Z2} и R^{Z5} оба независимо выбирают из $C_{1–6}$ линейного алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями –F.

В некоторых вариантах реализации,

R^{Z1} представляет собой –F;

R^{Z3} выбирают из –Me, –Et, ^{n}Pr, –F, –Cl, –Br и $–OR^{Z5}$; и

R^{Z2} и R^{Z5} оба независимо выбирают из C_{1-6} линейного алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя заместителями –F.

В некоторых вариантах реализации,

R^{Z1} представляет собой –F;

R^{Z3} выбирают из –Me, –Et, ^{n}Pr, –F, –Cl, –Br и $-OR^{Z5}$; и

R^{Z2} и R^{Z5} оба независимо выбирают из C_{1-6} линейного незамещенного алкила.

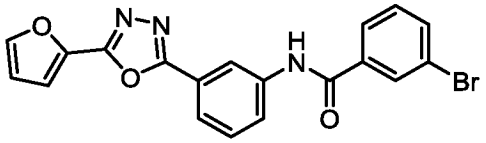
В некоторых вариантах реализации,

R^{Z1} представляет собой –F;

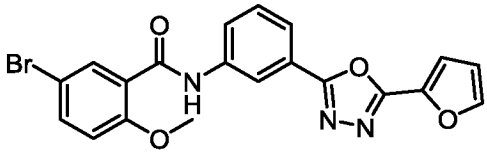
R^{Z3} выбирают из –Me, –Et, ^{n}Pr, –F, –Cl, –Br и $-OR^{Z5}$; и

R^{Z2} и R^{Z5} оба независимо выбирают из C_{1-3} линейного незамещенного алкила.

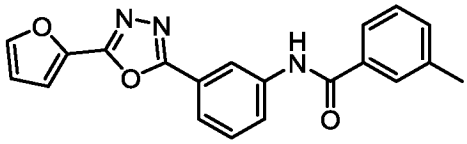
Считается, что следующие соединения (X1) – (X27) известны:



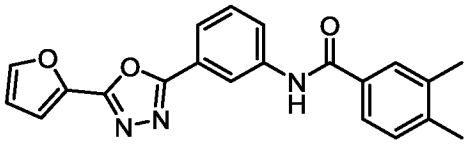
(X1)



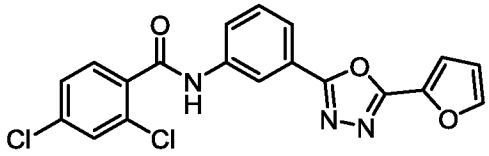
(X2)



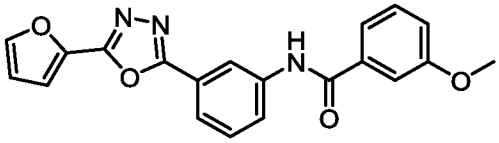
(X3)



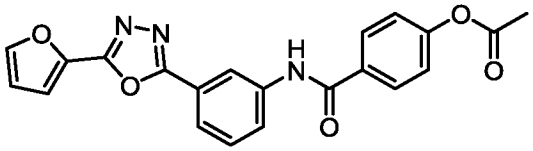
(X4)



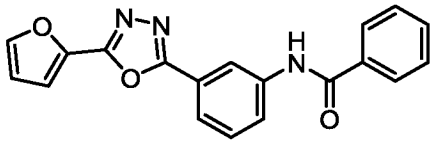
(X5)



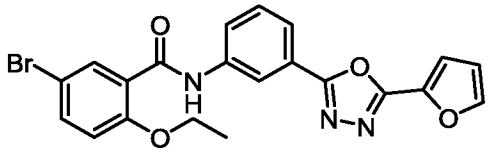
(X6)



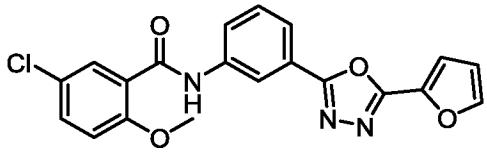
(X7)



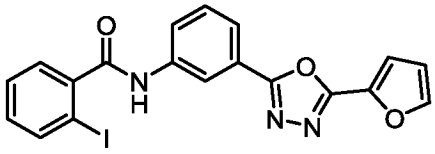
(X8)



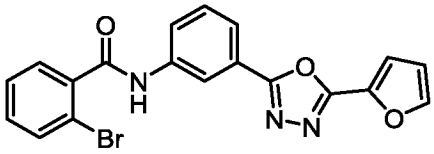
(X9)



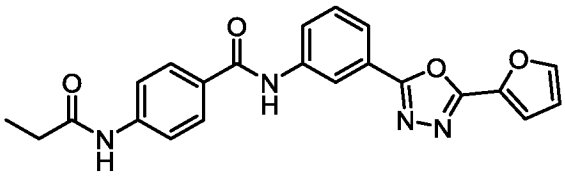
(X10)



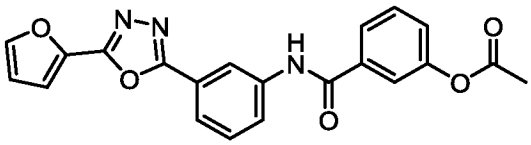
(X11)



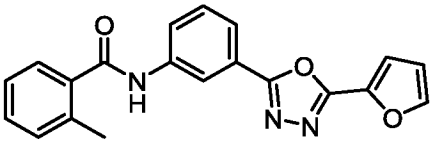
(X12)



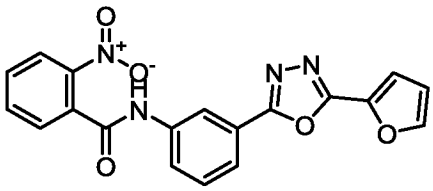
(X13)



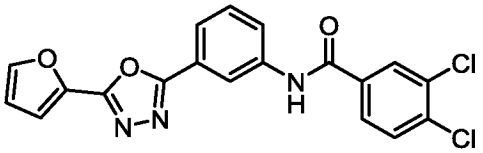
(X14)



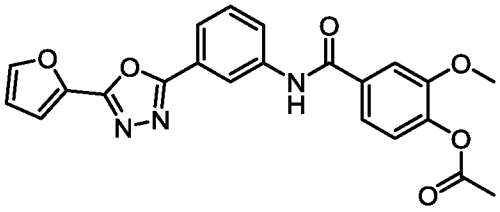
(X15)



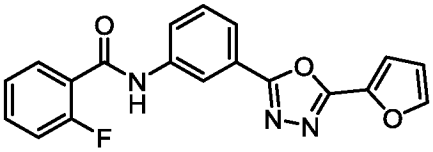
(X16)



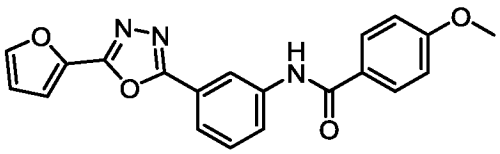
(X17)



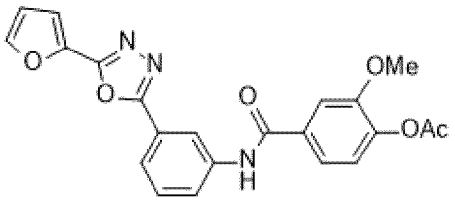
(X18)



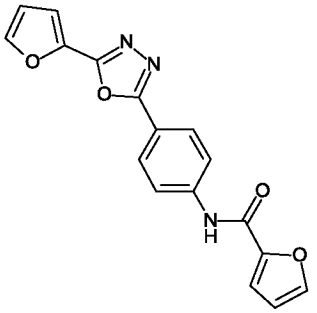
(X19)



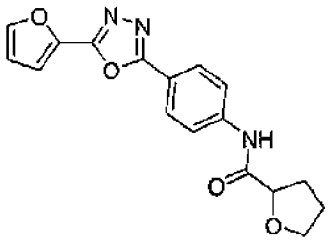
(X20)



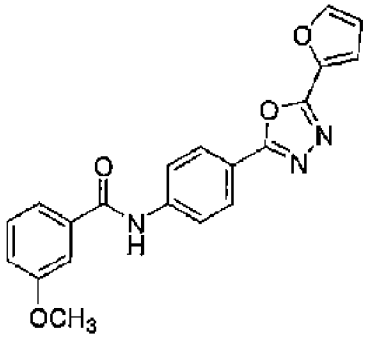
(X21)



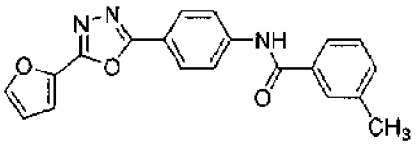
(X22)



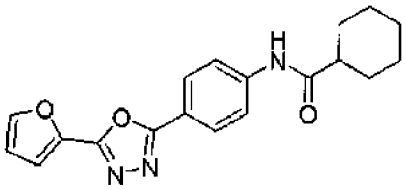
(X23)



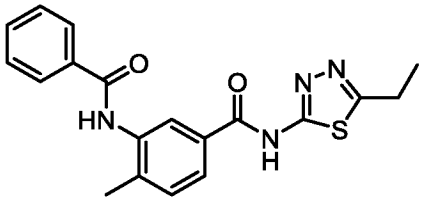
(X24)



(X25)



(X26)



(X27)

Следовательно, соединения согласно первому аспекту не выбраны ни из одного из соединений (X1) – (X27).

Тем не менее, в других описанных в настоящем документе аспектах, соединения могут быть выбирают из соединения (X1) – (X27). В частности, в некоторых вариантах реализации соединения для применения при лечении заболеваний, как описано в настоящем документе, могут быть выбраны из соединений, выбранных из (X1) – (X27). Точно так же, в некоторых вариантах реализации способов лечения заболеваний, описанных в данном документе, может подразумеваться использование соединения, выбранного из (X1) – (X27).

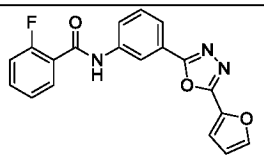
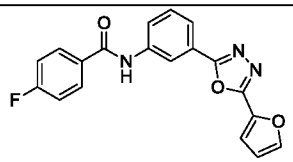
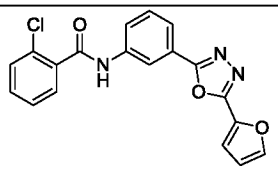
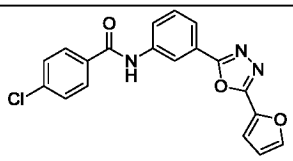
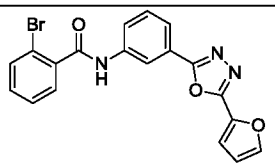
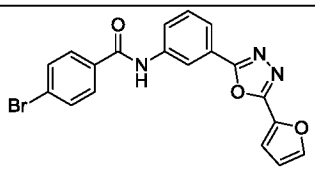
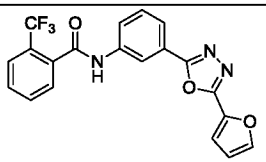
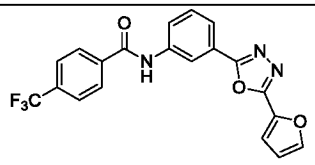
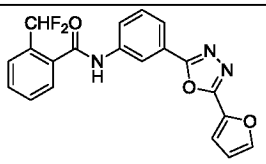
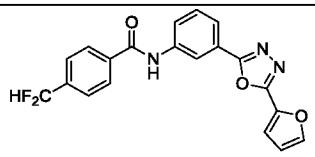
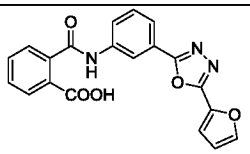
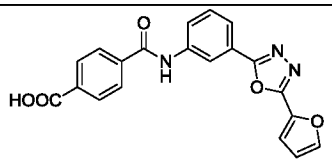
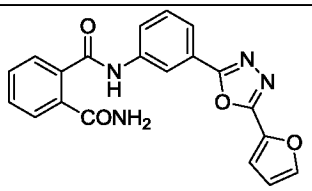
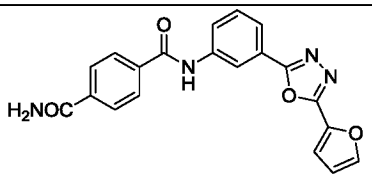
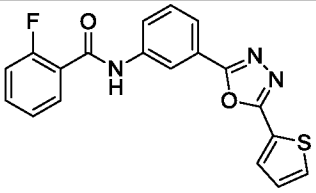
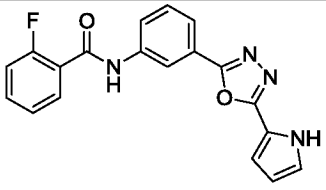
Комбинации

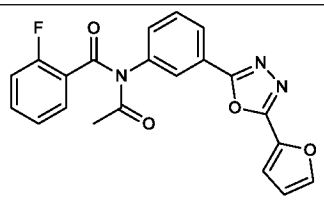
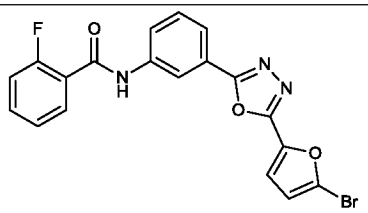
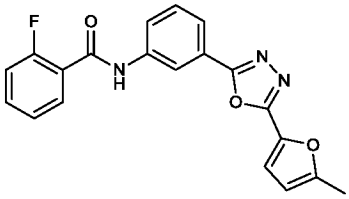
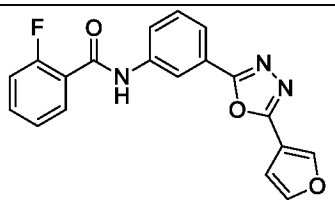
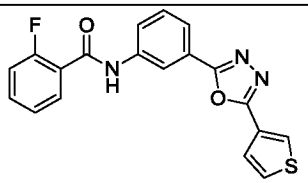
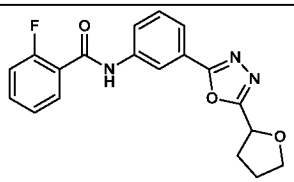
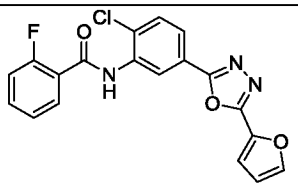
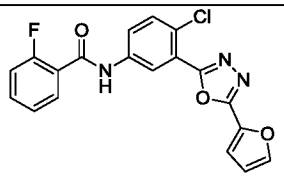
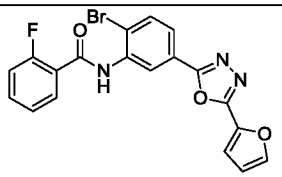
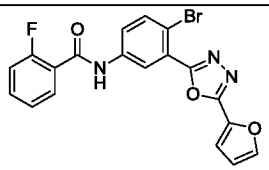
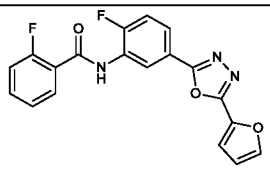
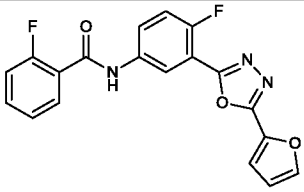
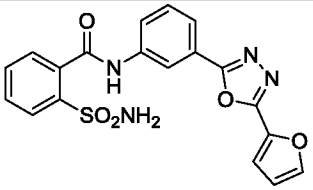
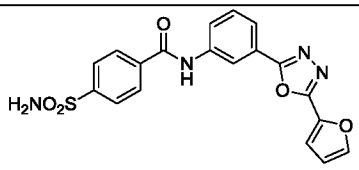
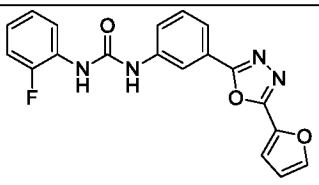
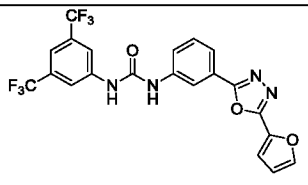
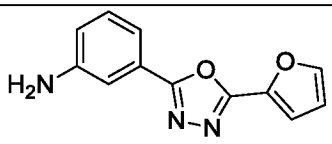
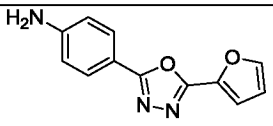
Понятно, что определенные признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть предоставлены в комбинации в одном варианте реализации. И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, также могут быть обеспечены отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Все комбинации вариантов реализации, относящиеся к химическим группам, представленным переменными (например, X, G^1, G^2, A, R^{A1}–R^{A10}, R^{B1}–R^{B5}, R^{C1}, R^{C2}, R^{D1}–R^{D9}, R^{E1}–R^{E4}, R^F, R^T, Q, Q^{1A}–Q^{4A}, Q^{1B}–Q^{4B}, L, L^A, R^1, и т. д.) конкретно охвачены настоящим изобретением и описаны в настоящем документе так же, как если бы каждая комбинация была описана индивидуально и явно, в той степени, в которой такие комбинации охватывают соединения, которые являются стабильными соединениями (то есть соединения, которые могут быть выделены, охарактеризованы и проверены на биологическую активность). Кроме того, все подкомбинации химических групп, перечисленных в вариантах реализации, описывающих такие переменные, также конкретно охвачены настоящим изобретением и описаны в настоящем документе так же, как если бы каждая подобная подкомбинация химических групп была индивидуально и явно описана в настоящем документе.

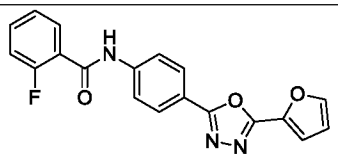
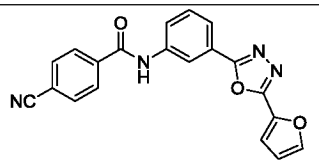
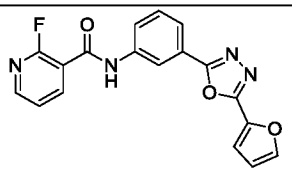
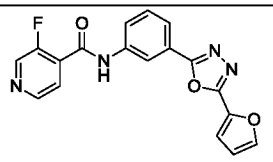
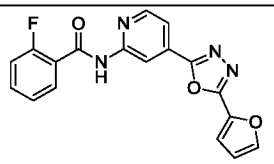
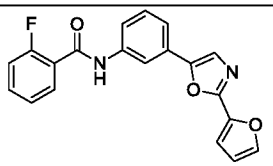
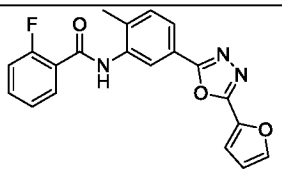
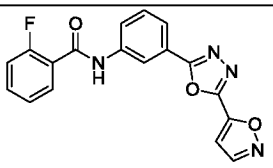
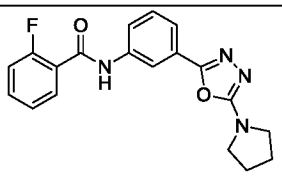
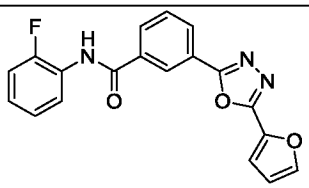
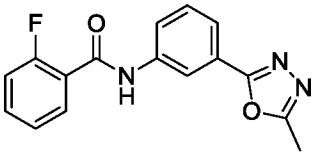
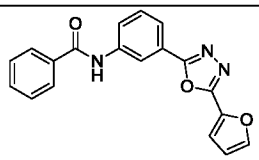
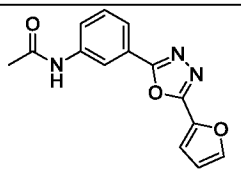
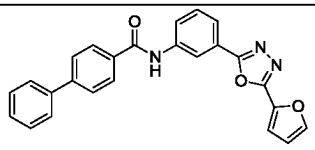
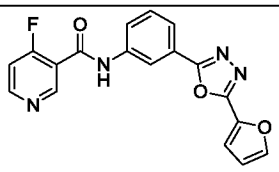
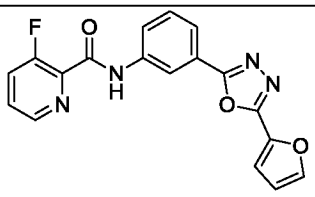
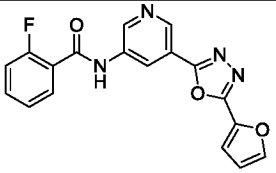
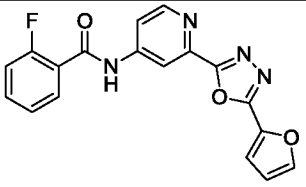
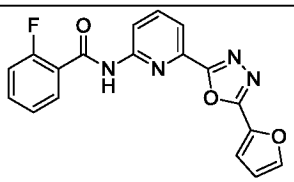
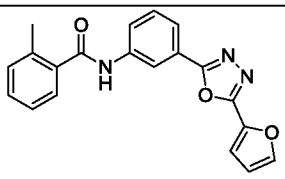
Конкретные варианты реализации

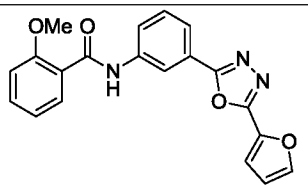
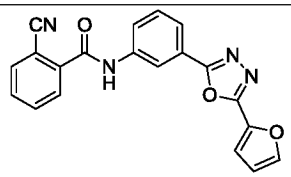
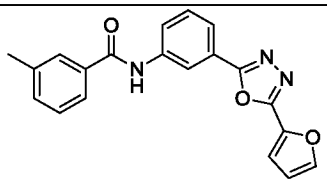
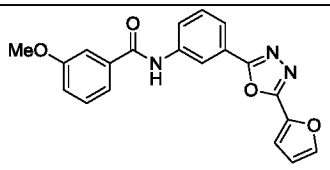
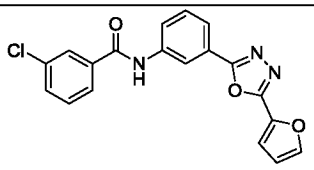
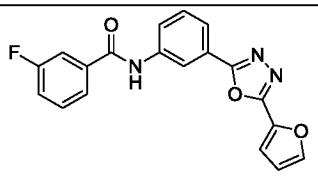
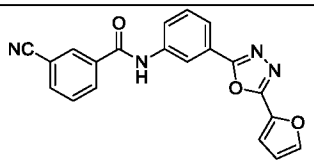
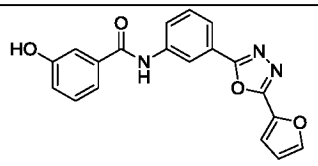
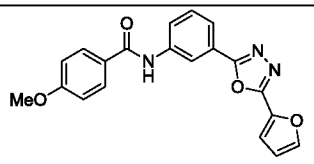
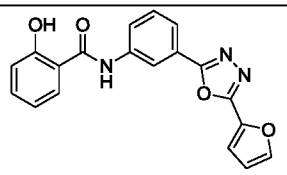
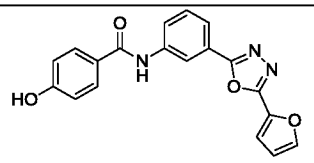
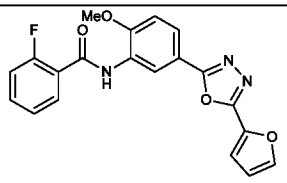
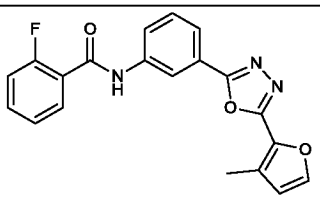
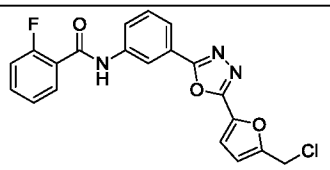
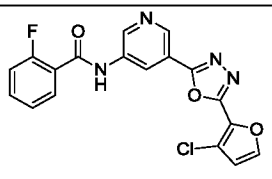
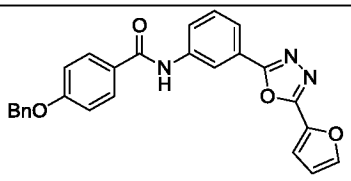
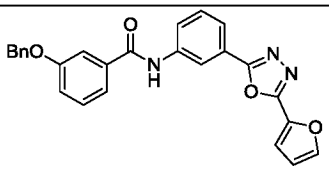
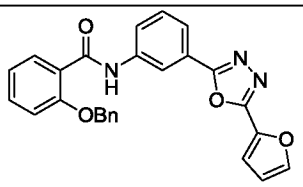
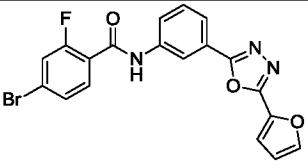
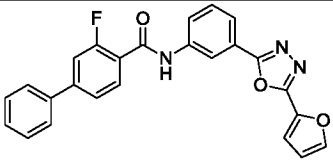
В некоторых вариантах реализации, соединение выбирают из соединения в Таблице 1:

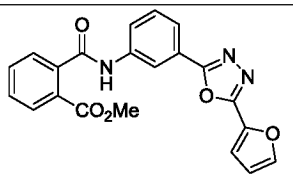
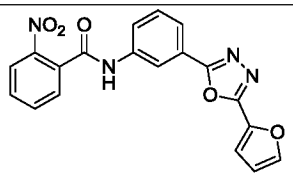
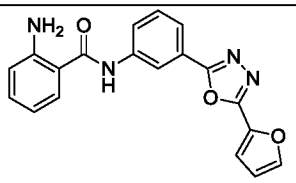
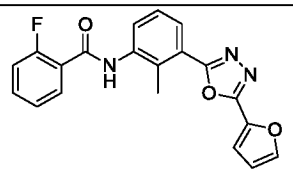
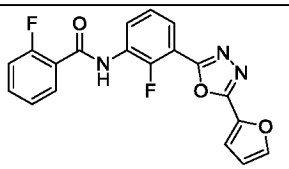
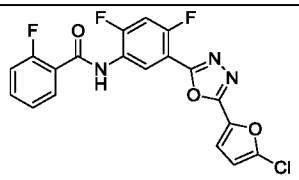
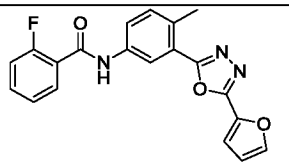
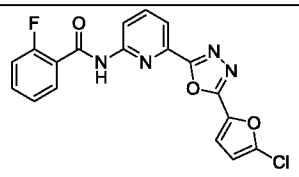
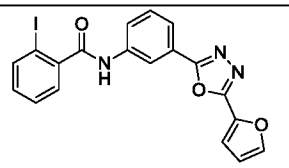
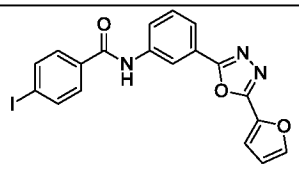
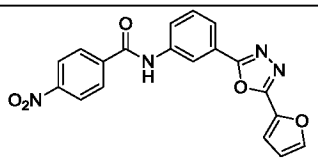
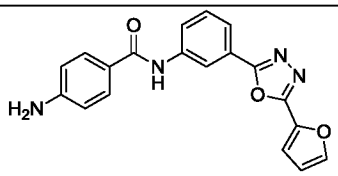
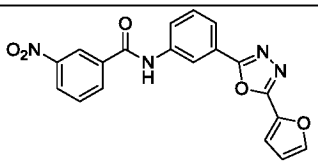
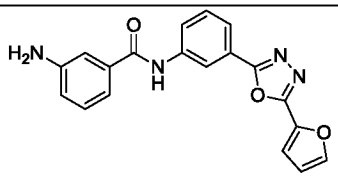
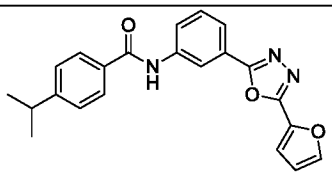
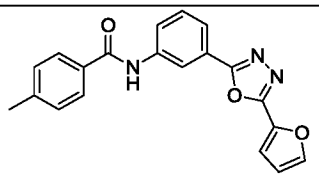
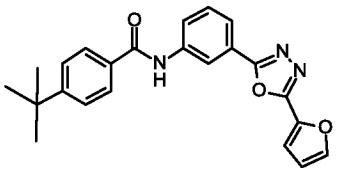
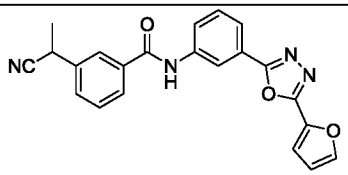
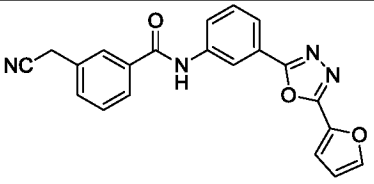
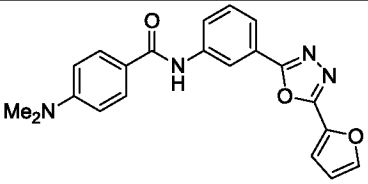
Таблица 1

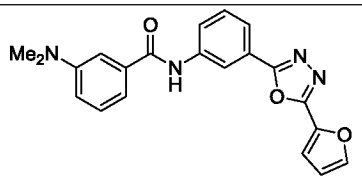
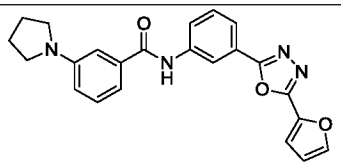
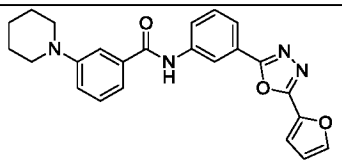
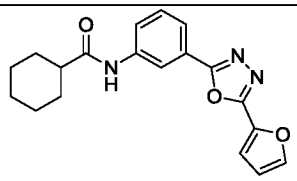
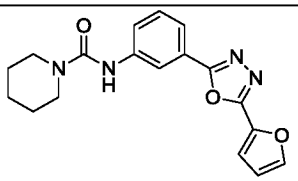
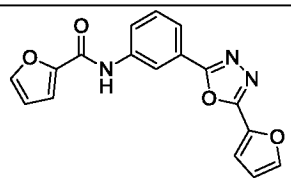
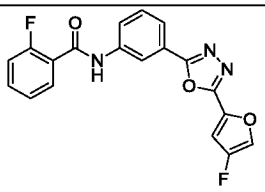
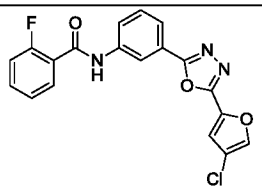
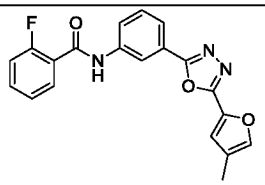
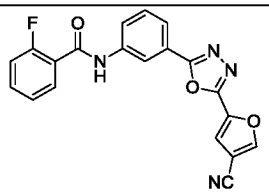
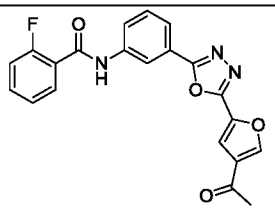
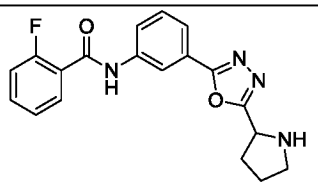
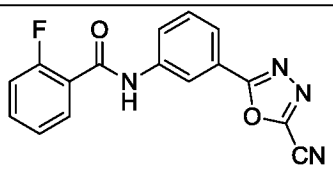
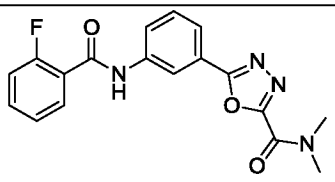
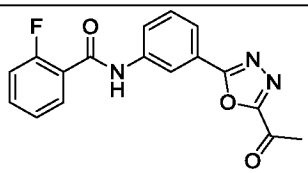
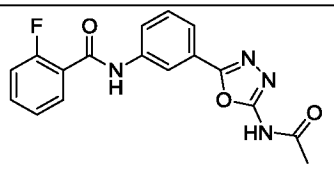
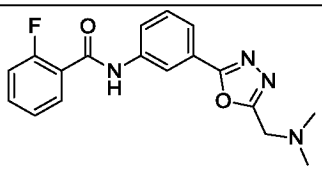
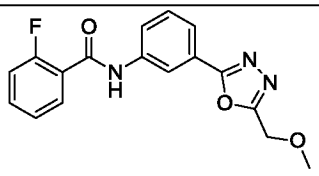
Номер соединения	***Структура***	***Номер соединения***	***Структура***
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

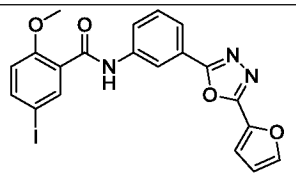
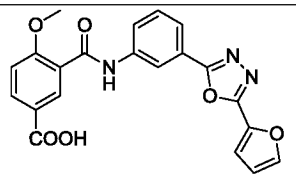
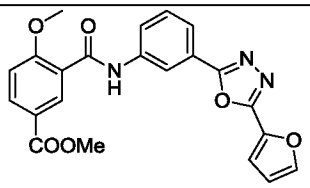
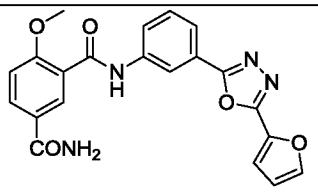
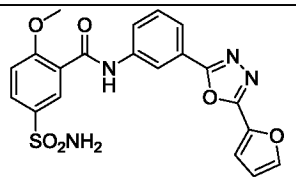
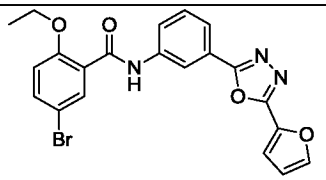
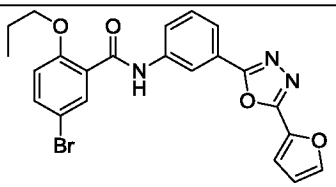
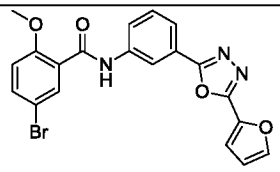
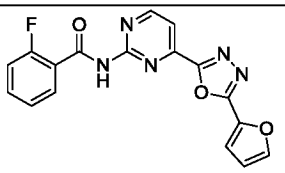
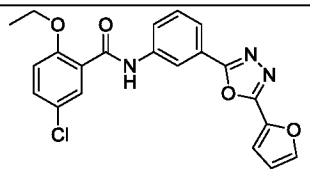
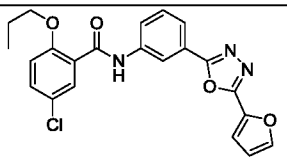
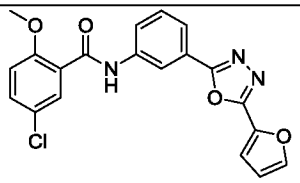
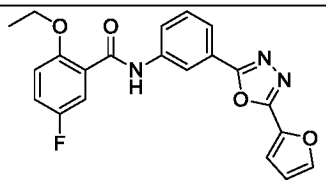
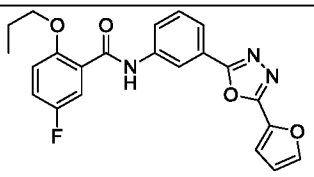
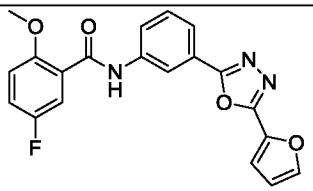
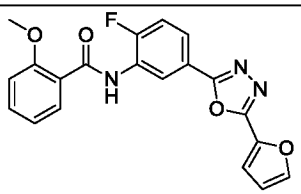
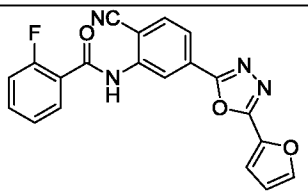
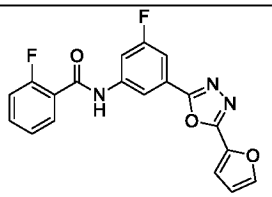
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

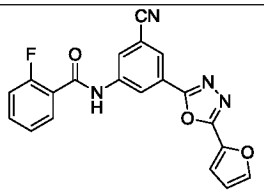
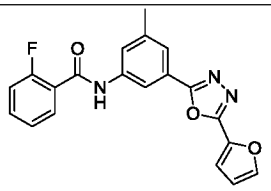
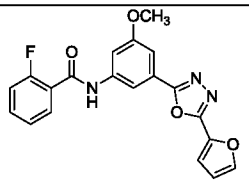
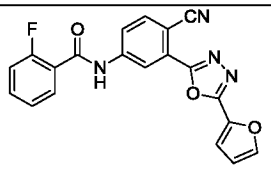
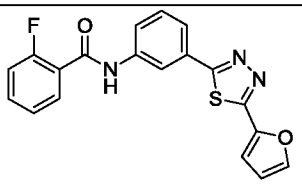
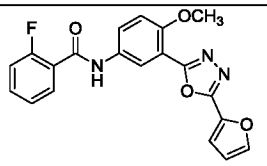
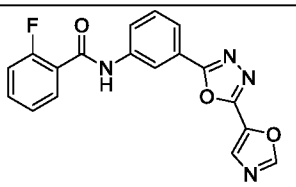
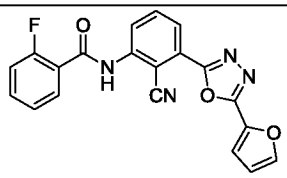
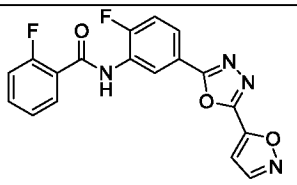
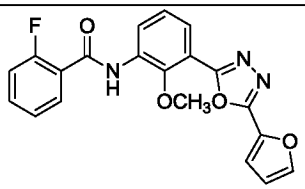
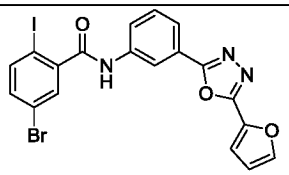
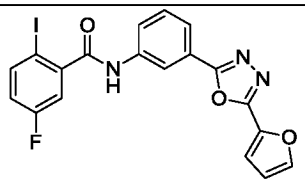
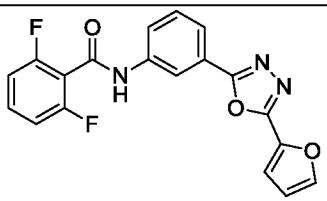
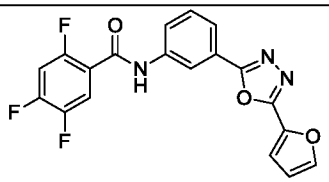
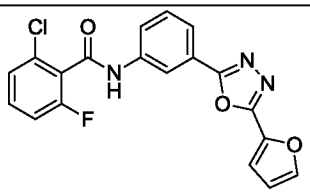
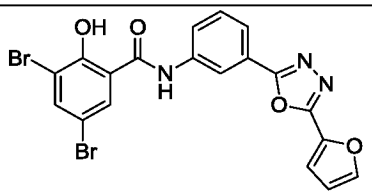
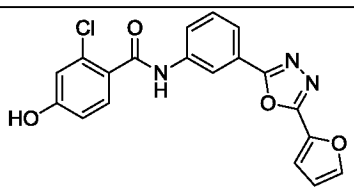
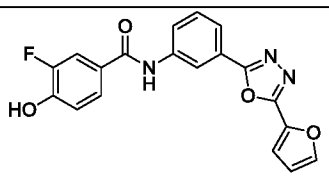
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

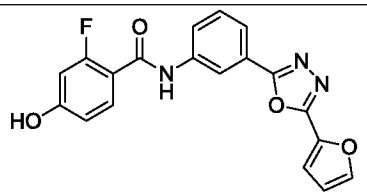
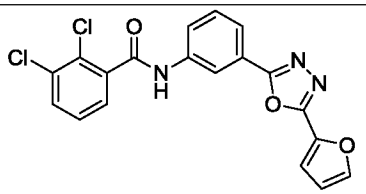
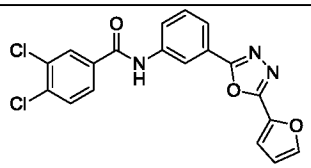
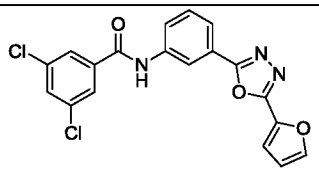
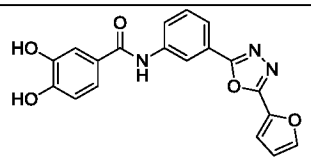
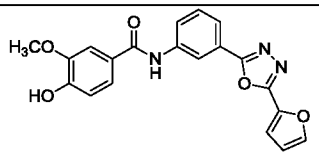
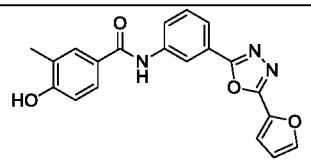
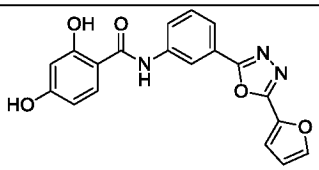
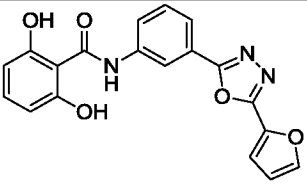
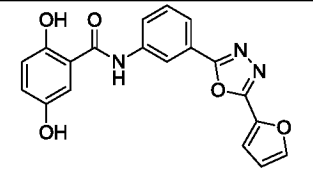
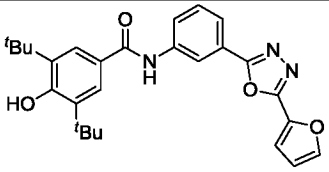
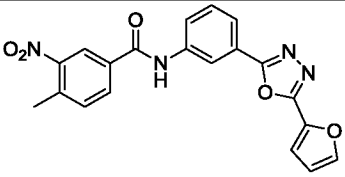
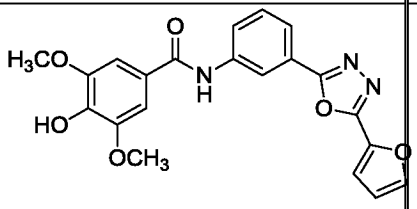
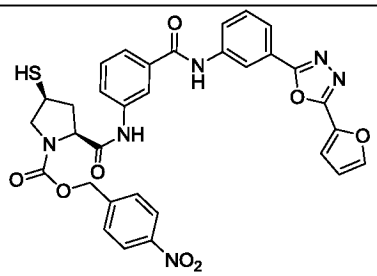
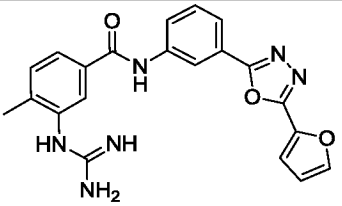
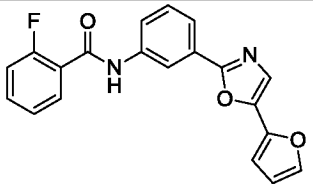
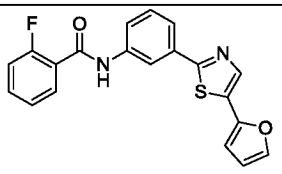
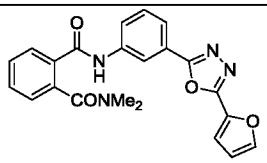
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	

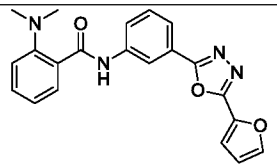
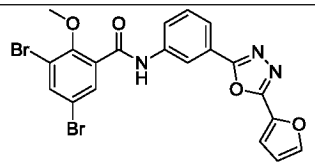
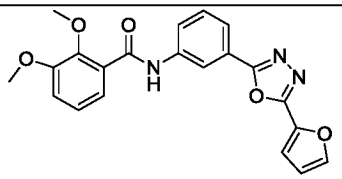
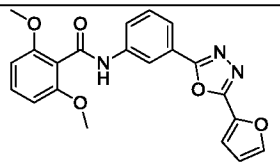
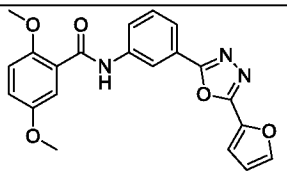
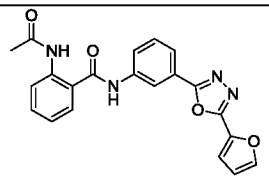
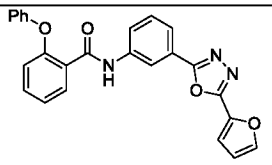
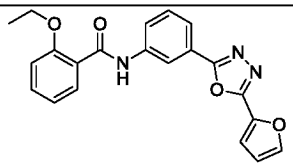
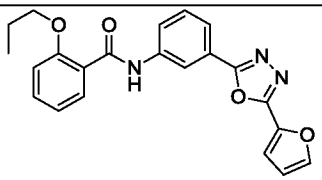
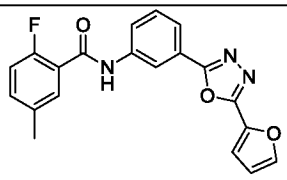
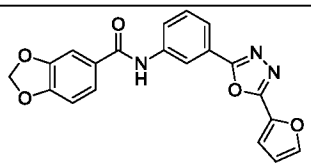
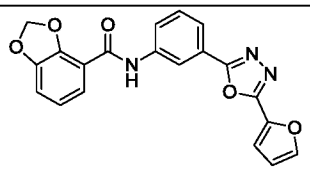
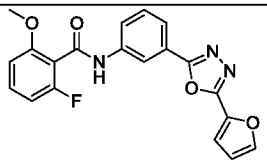
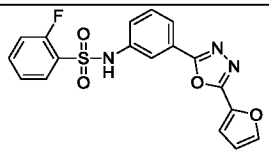
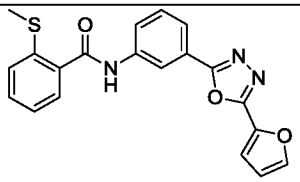
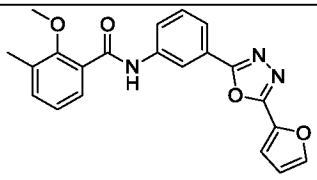
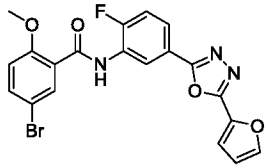
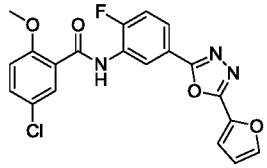
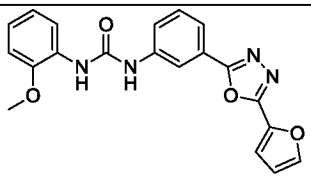
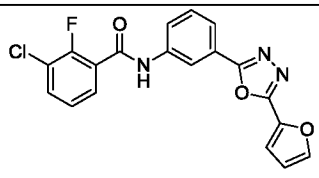
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	

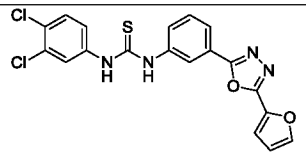
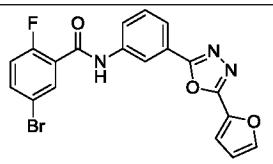
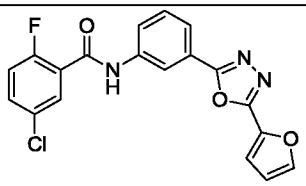
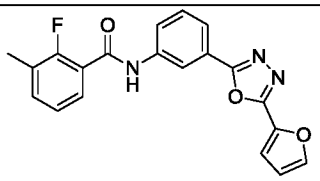
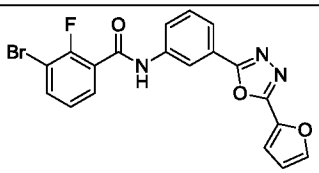
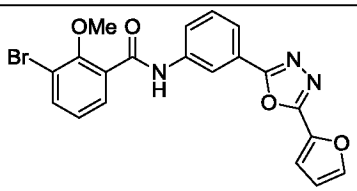
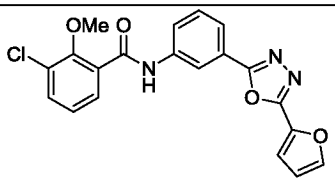
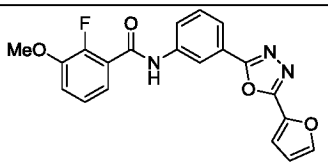
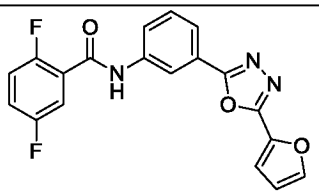
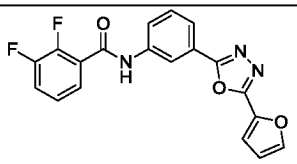
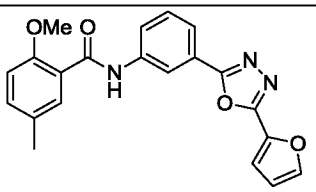
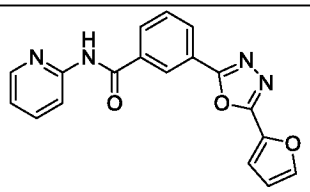
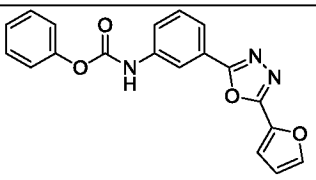
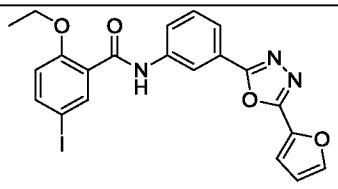
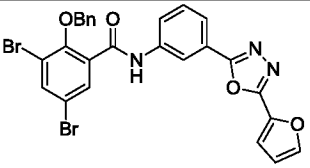
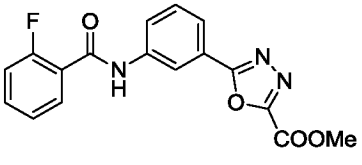
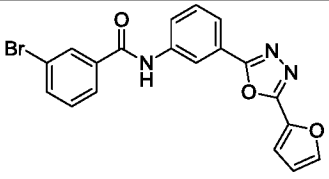
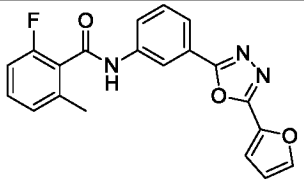
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	

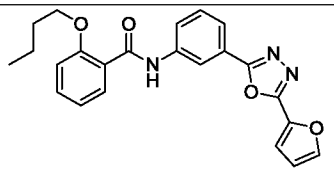
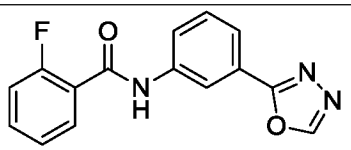
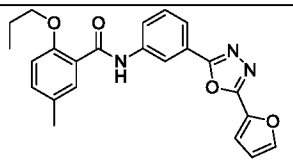
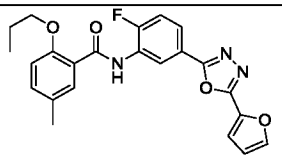
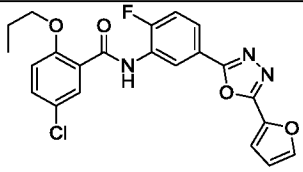
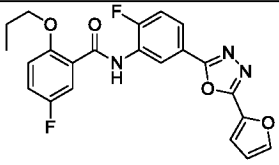
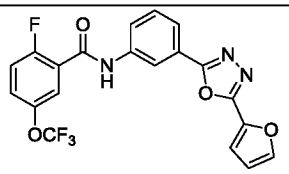
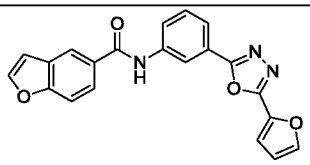
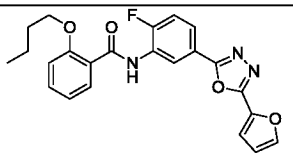
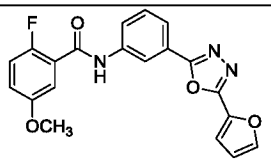
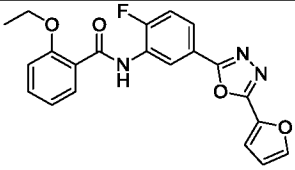
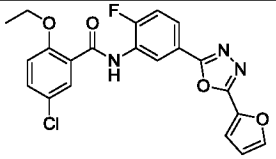
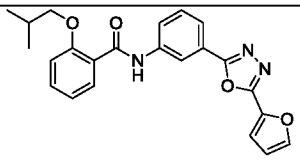
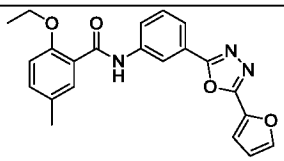
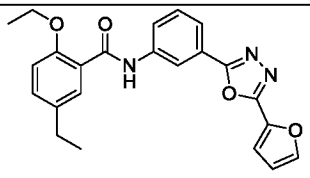
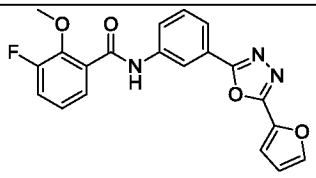
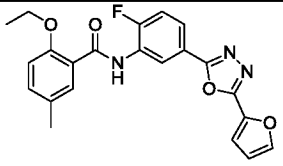
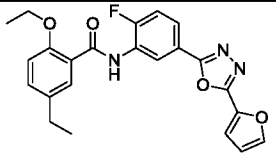
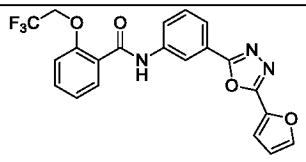
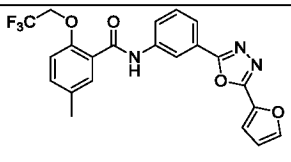
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	

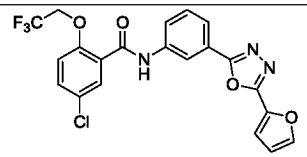
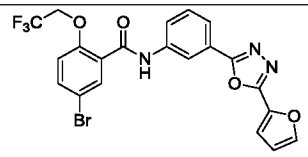
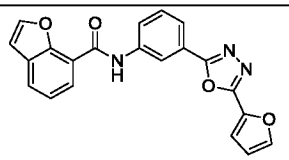
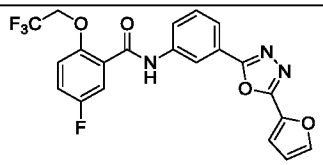
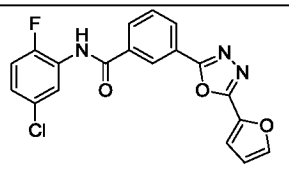
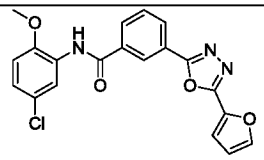
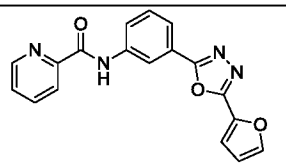
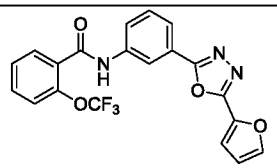
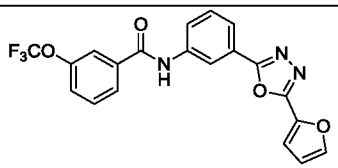
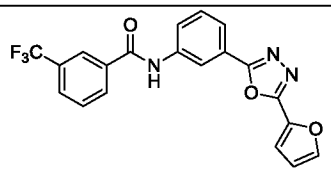
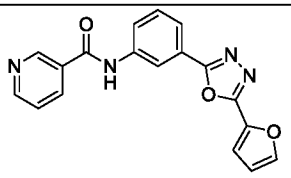
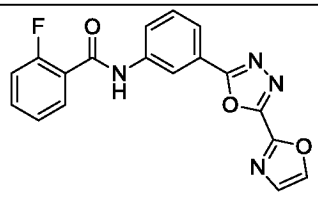
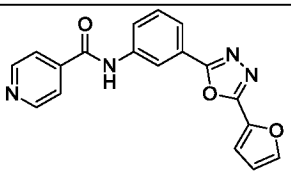
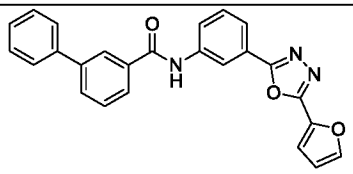
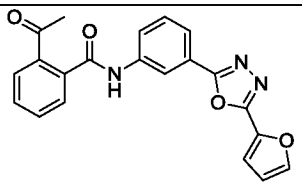
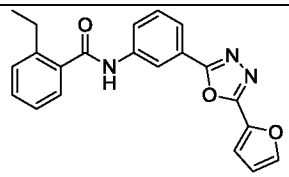
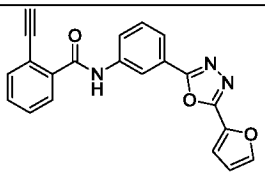
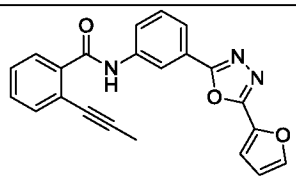
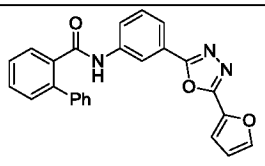
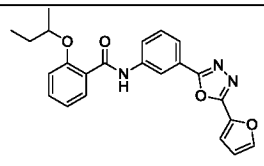
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	

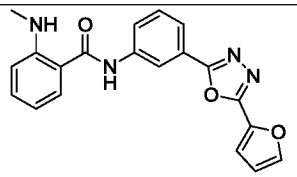
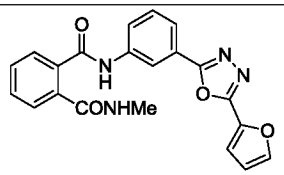
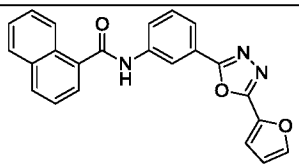
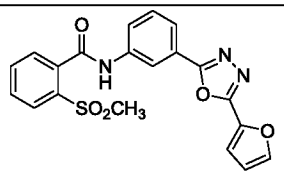
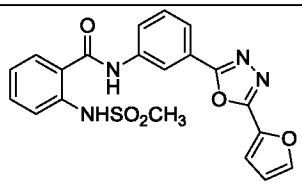
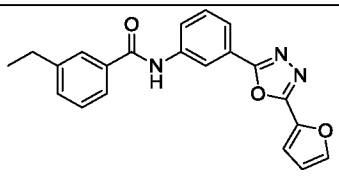
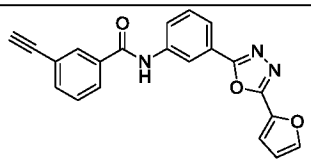
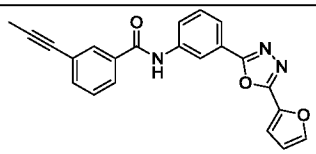
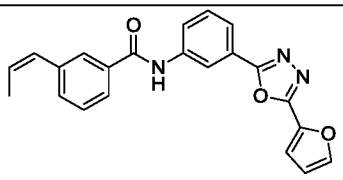
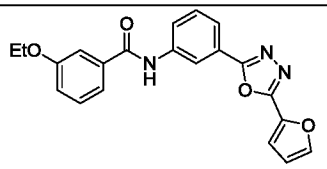
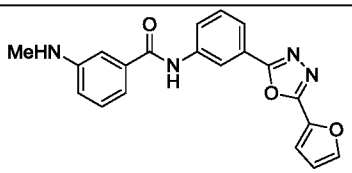
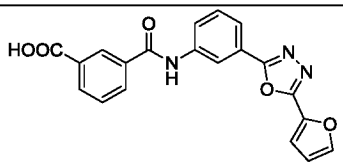
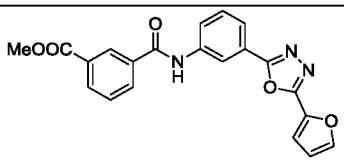
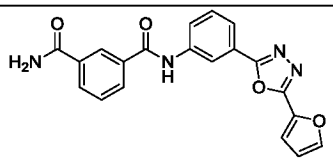
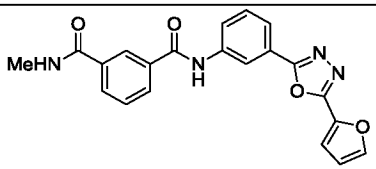
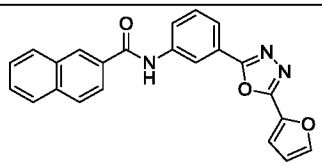
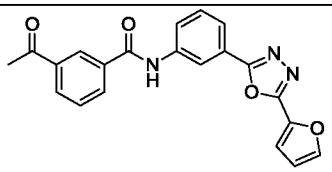
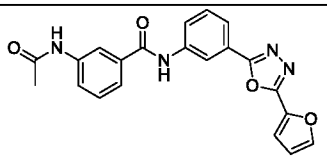
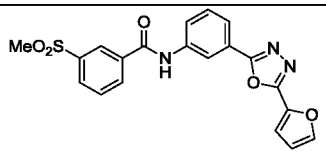
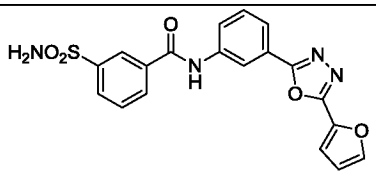
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	

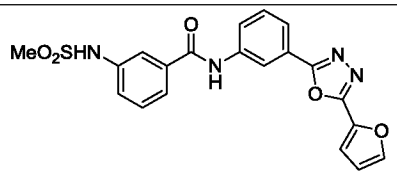
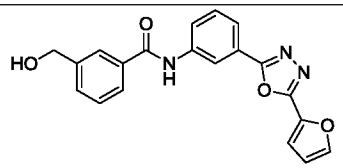
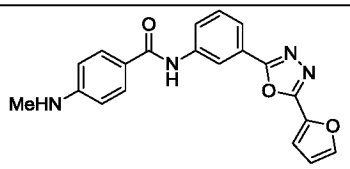
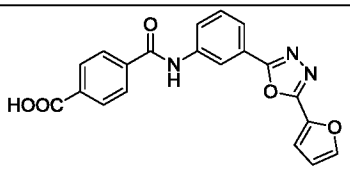
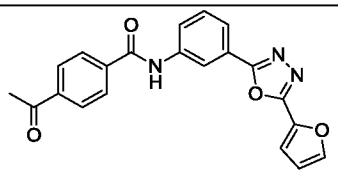
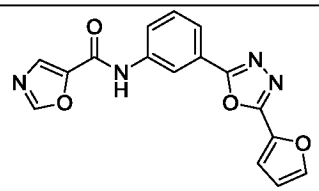
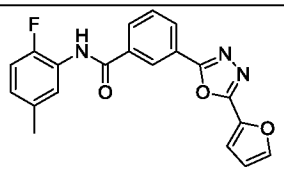
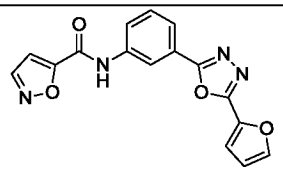
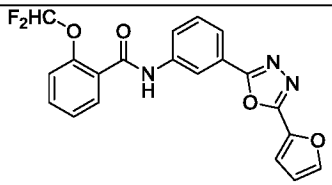
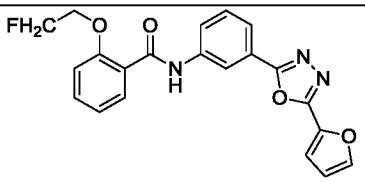
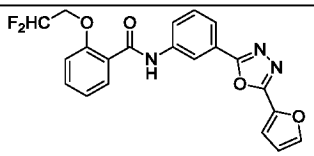
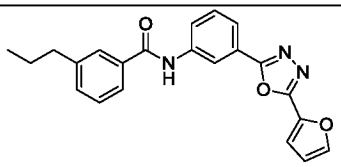
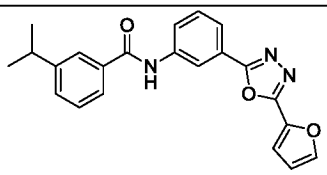
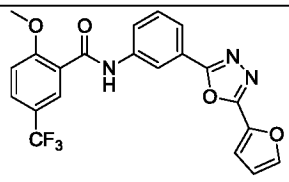
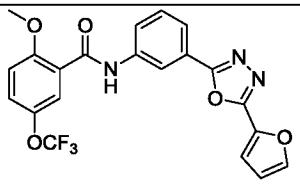
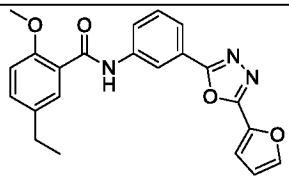
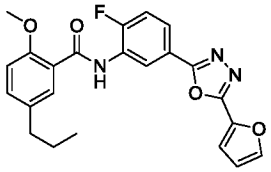
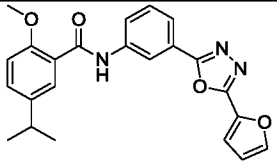
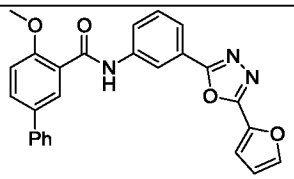
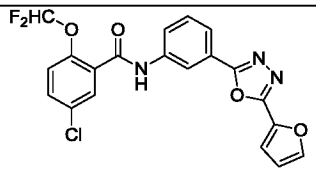
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	

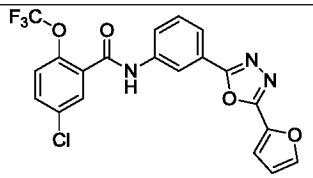
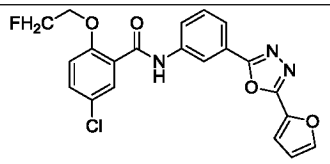
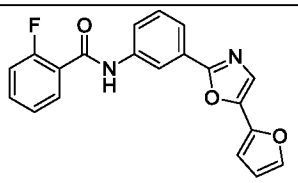
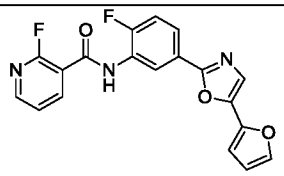
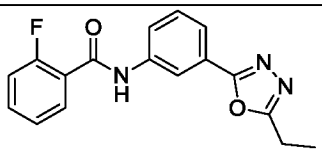
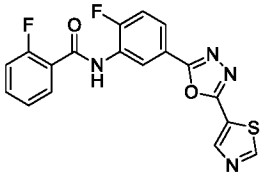
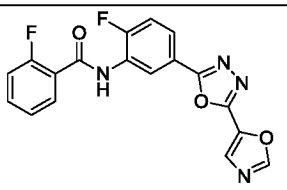
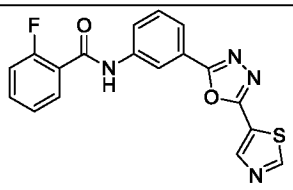
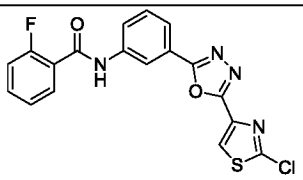
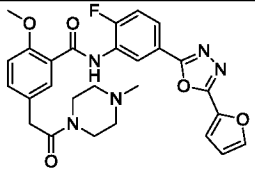
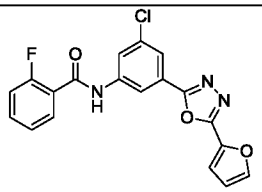
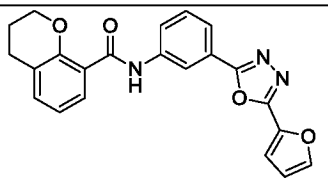
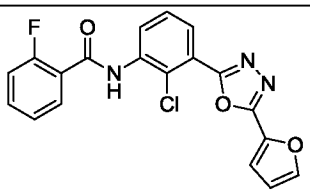
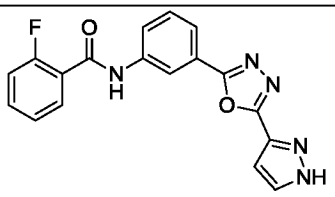
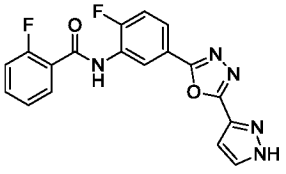
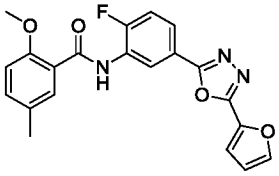
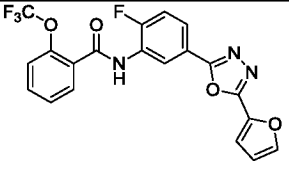
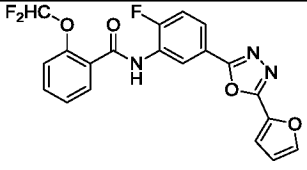
187		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	

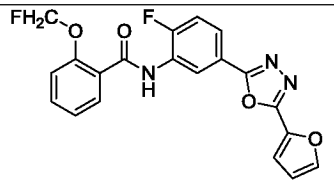
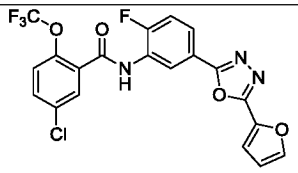
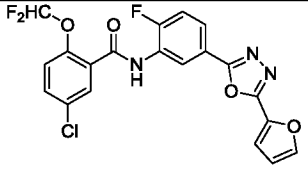
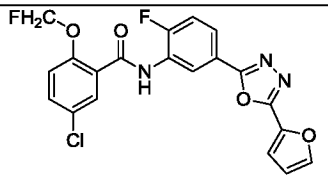
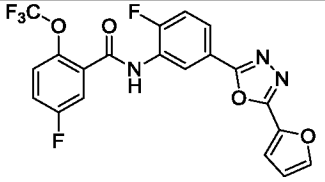
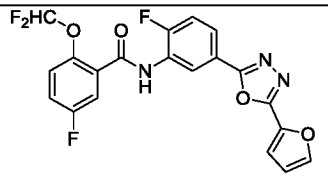
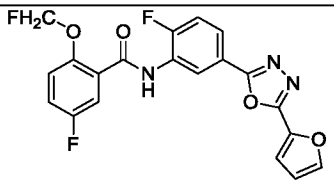
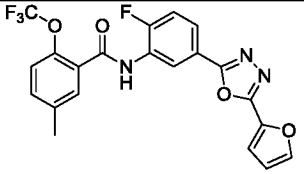
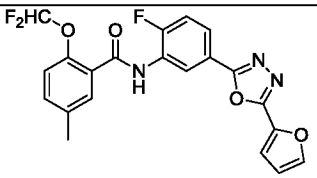
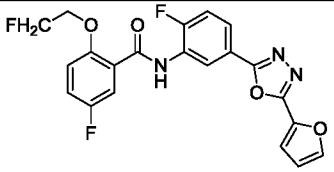
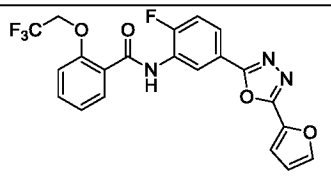
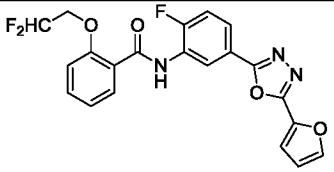
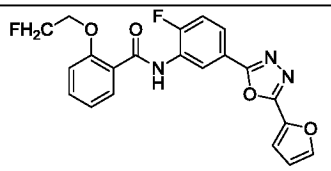
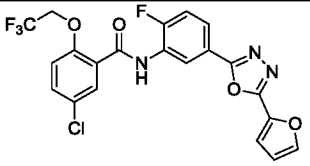
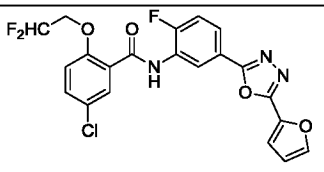
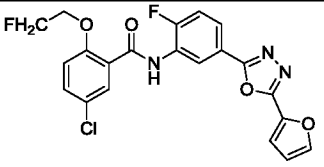
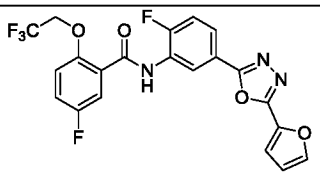
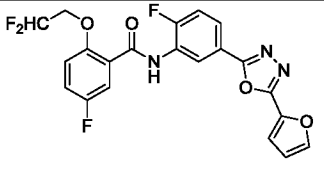
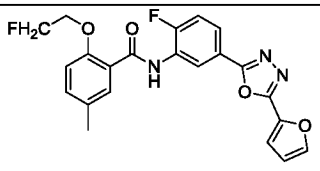
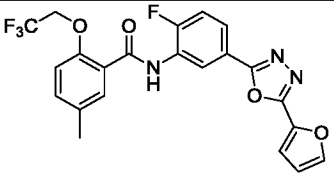
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	

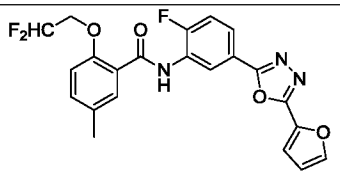
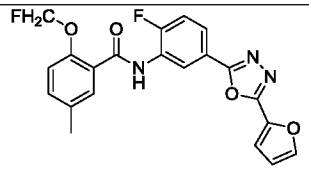
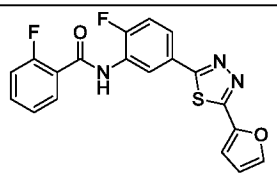
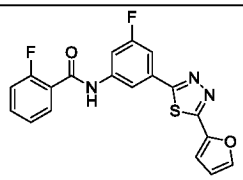
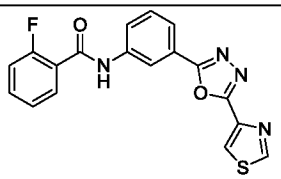
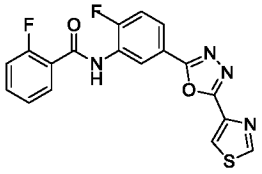
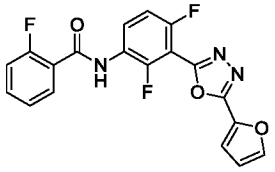
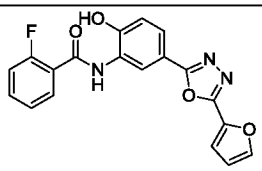
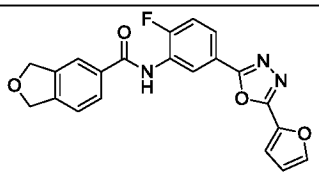
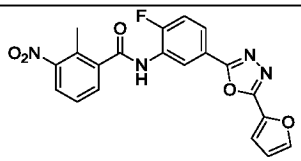
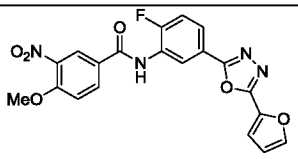
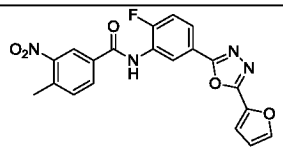
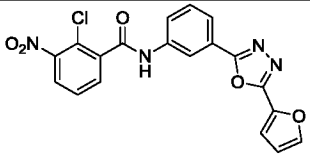
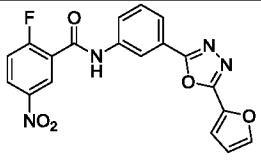
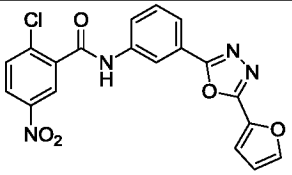
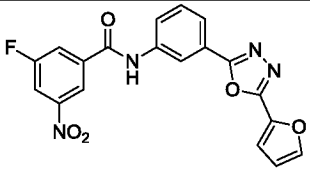
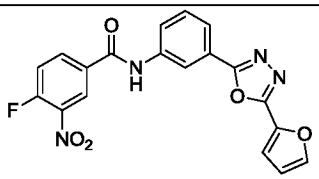
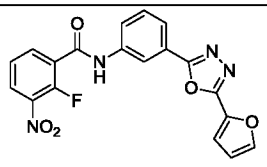
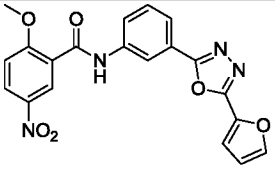
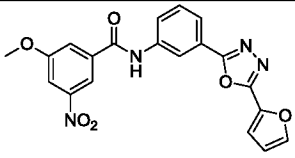
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	

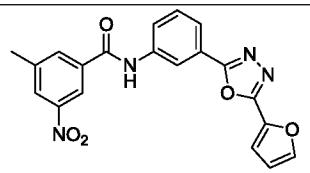
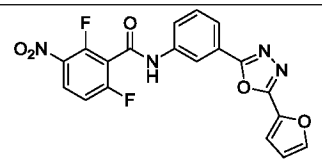
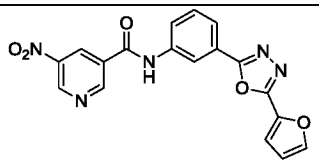
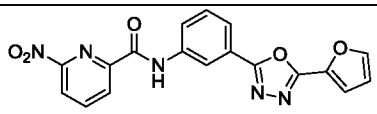
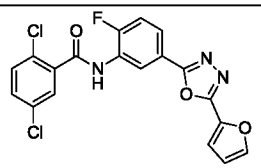
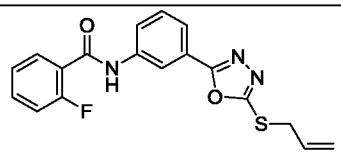
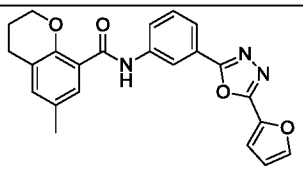
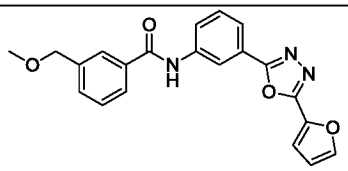
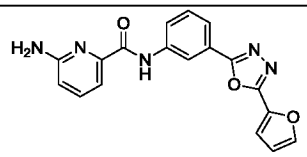
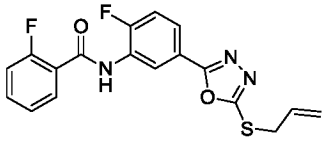
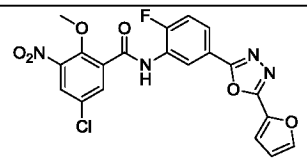
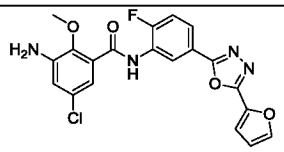
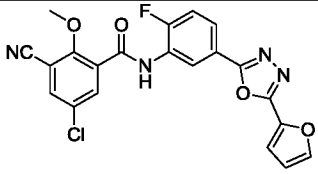
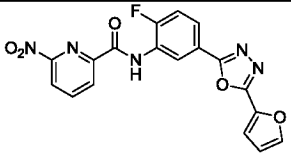
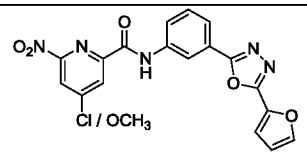
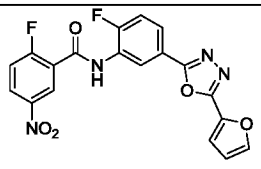
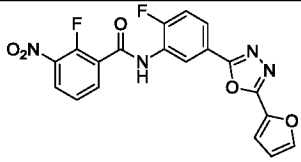
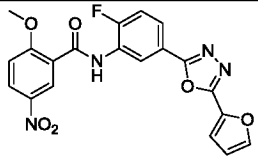
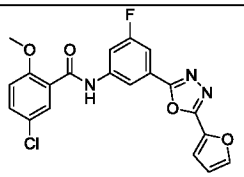
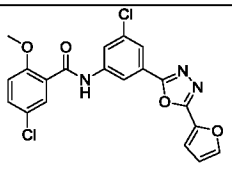
245		246	
247		248	
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	
261		262	
263		264	

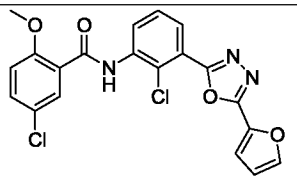
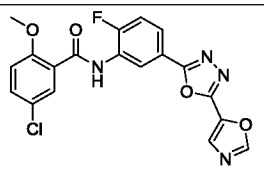
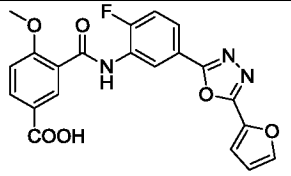
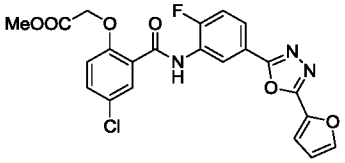
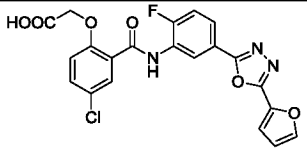
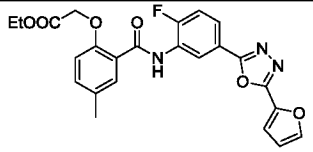
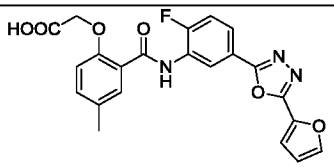
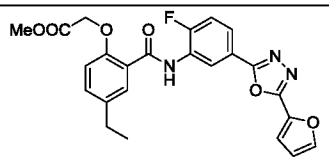
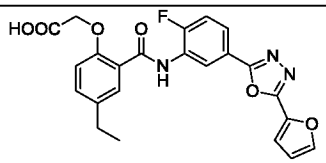
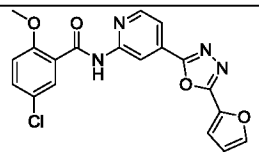
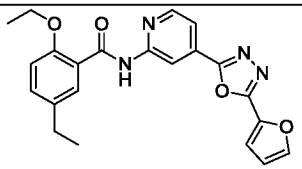
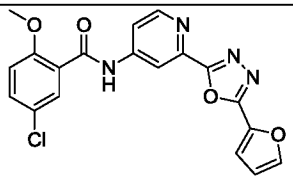
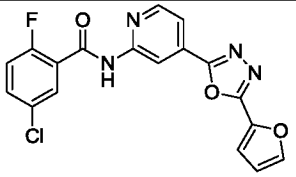
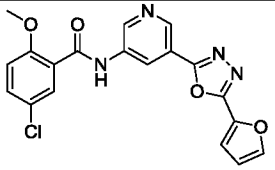
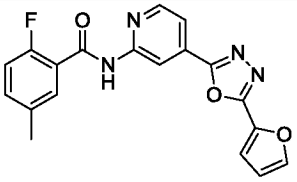
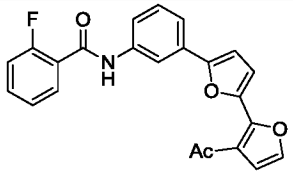
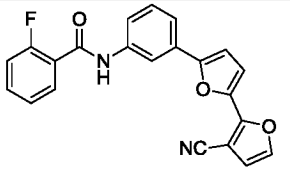
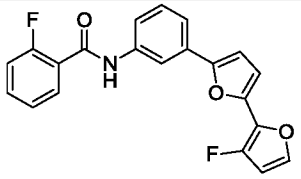
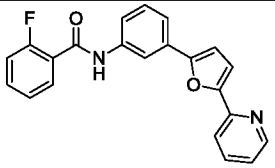
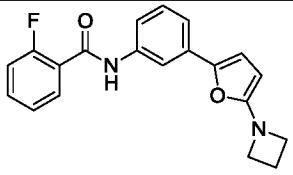
265		266	
267		268	
269		270	
271		272	
273		274	
275		276	
277		278	
279		280	
281		282	
283		284	

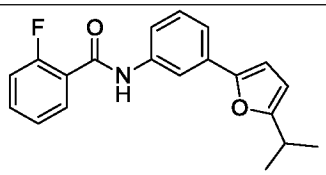
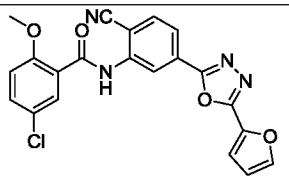
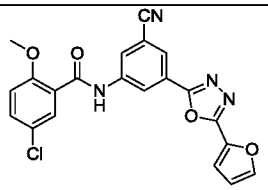
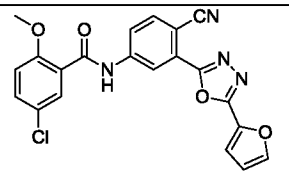
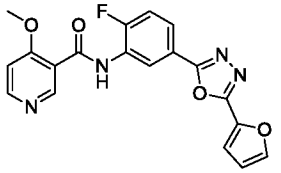
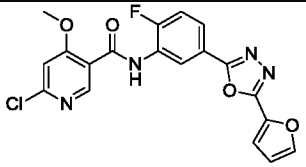
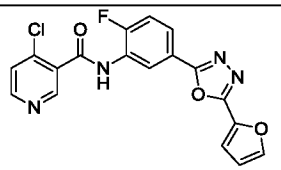
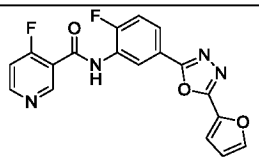
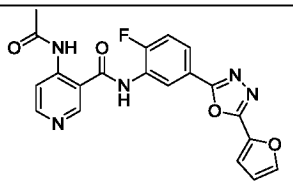
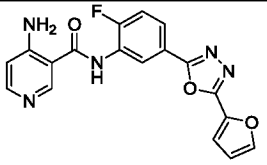
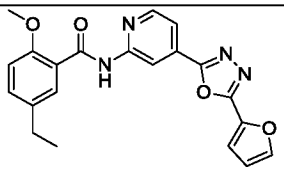
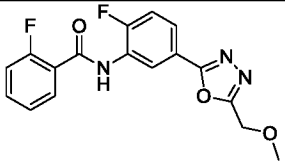
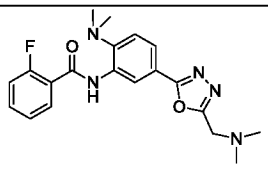
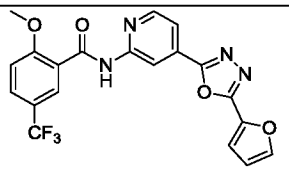
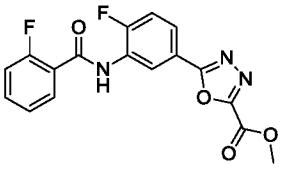
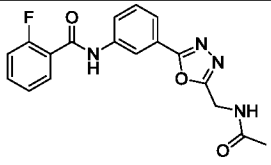
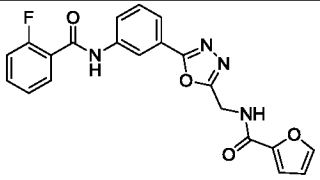
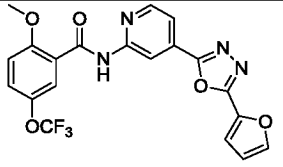
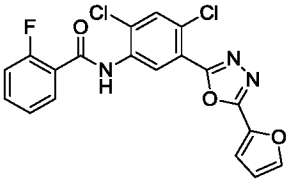
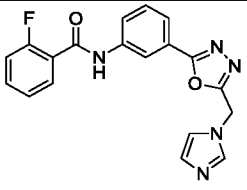
285		286	
287		288	
289		290	
291		292	
293		294	
295		296	
297		298	
299		300	
301		302	

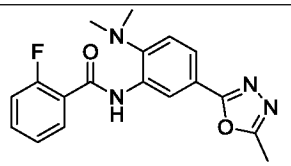
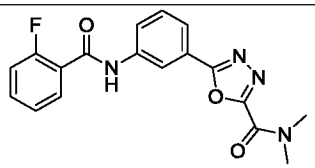
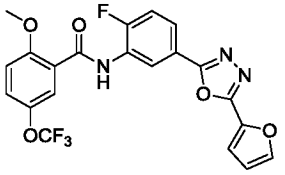
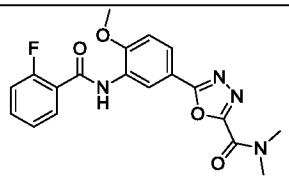
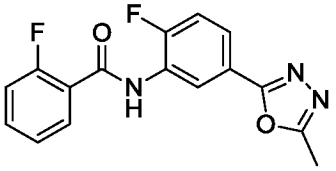
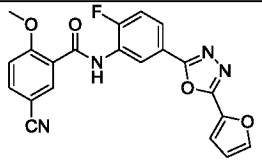
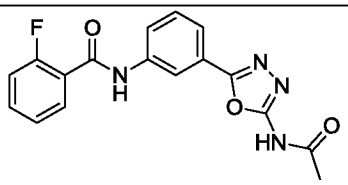
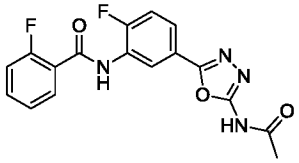
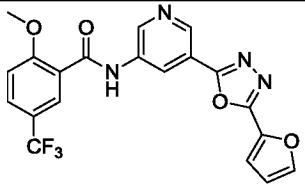
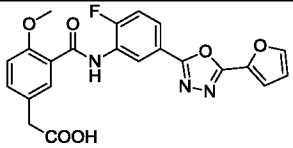
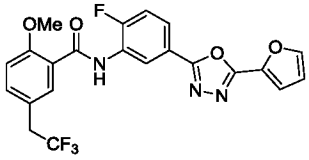
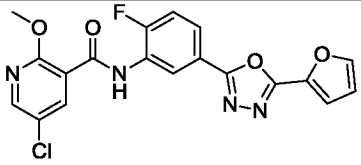
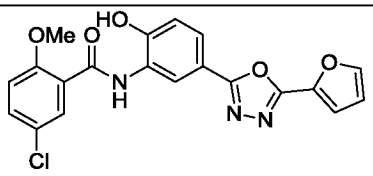
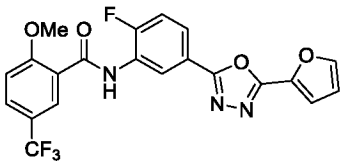
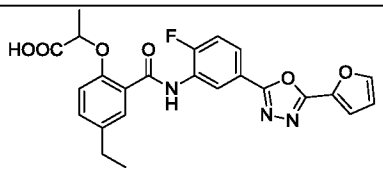
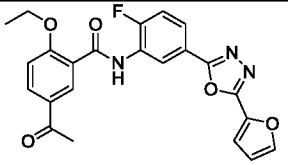
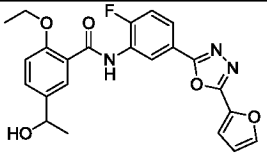
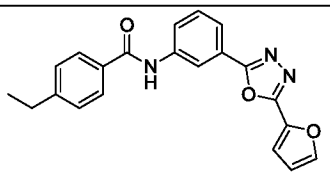
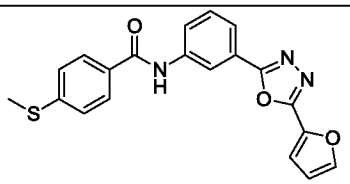
303		304	
305		306	
307		308	
309		310	
311		312	
313		314	
315		316	
317		318	
319		320	
321		322	

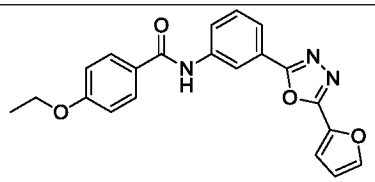
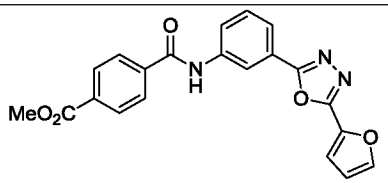
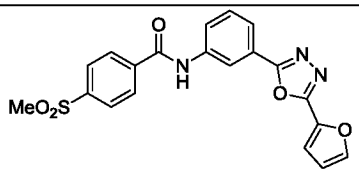
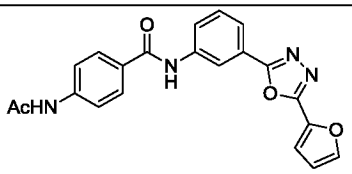
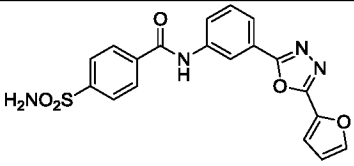
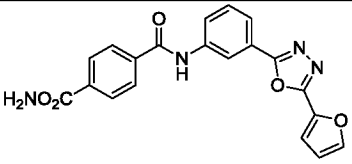
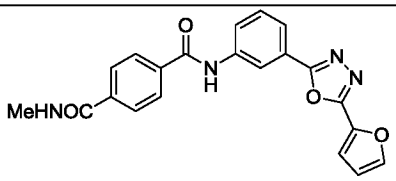
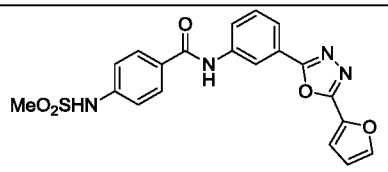
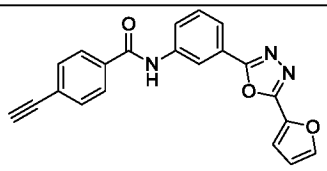
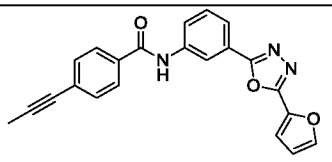
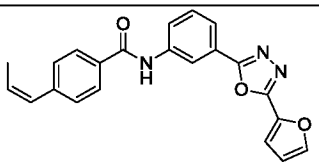
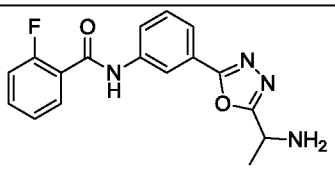
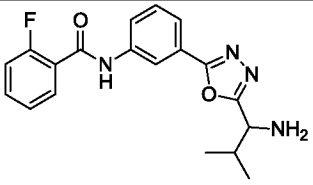
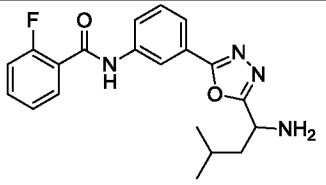
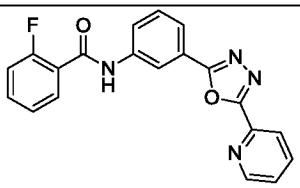
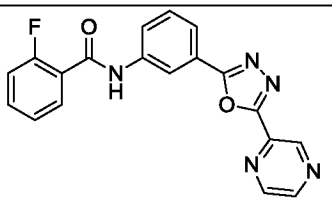
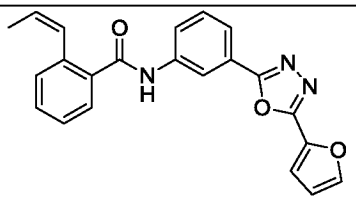
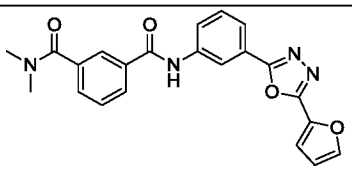
323		324	
325		326	
327		328	
329		330	
331		332	
333		334	
335		336	
337		338	
339		340	
341		342	

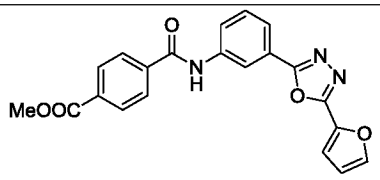
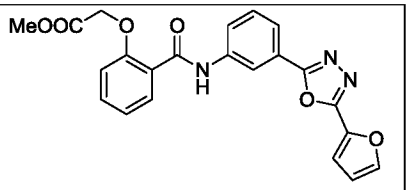
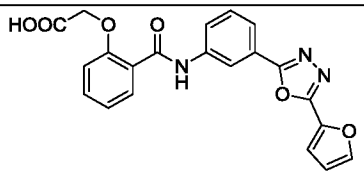
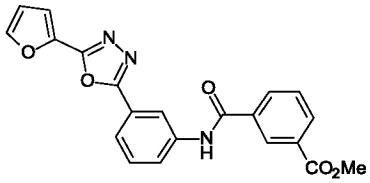
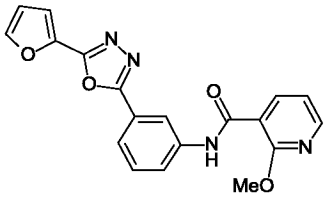
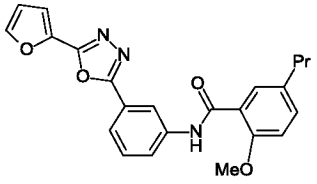
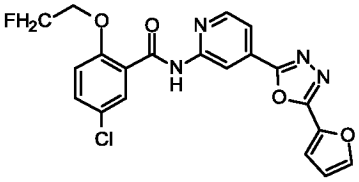
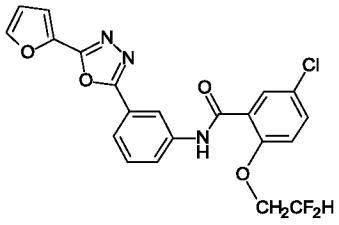
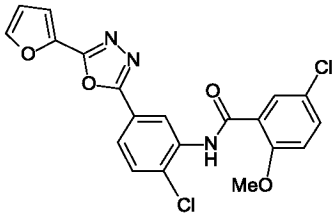
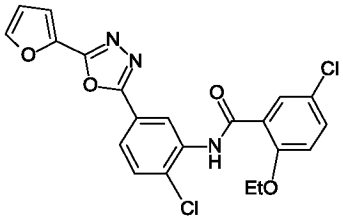
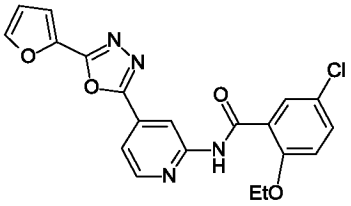
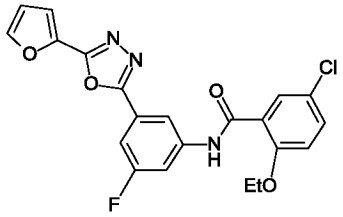
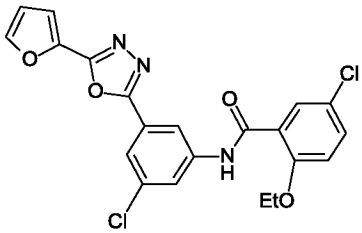
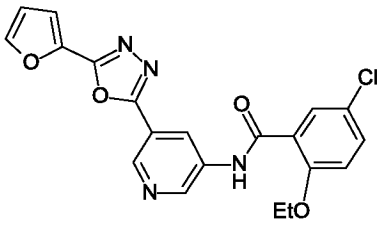
343		344	
345		346	
347		348	
349		350	
351		352	
353		354	
355		356	
357		358	
359		360	
361		362	

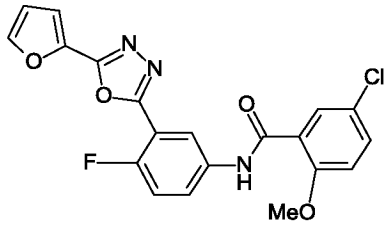
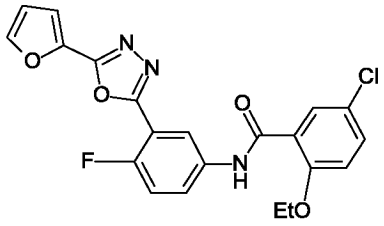
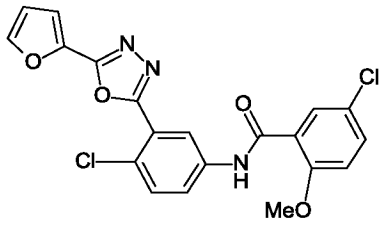
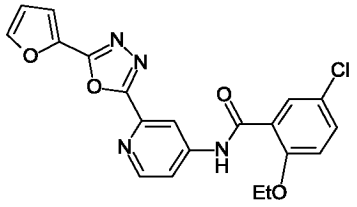
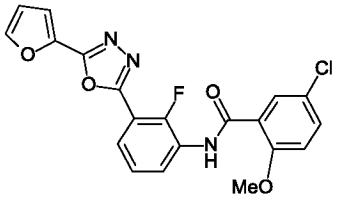
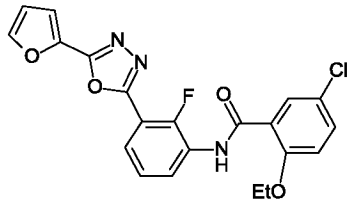
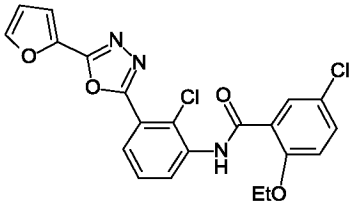
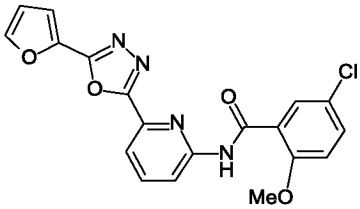
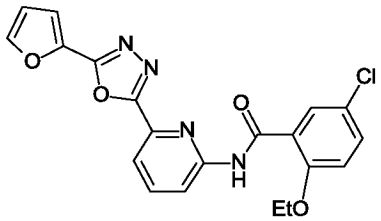
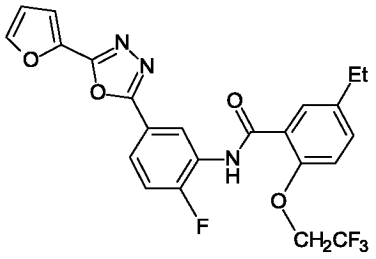
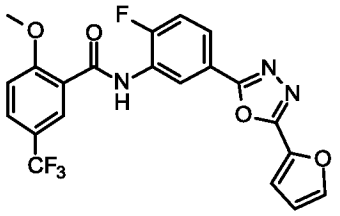
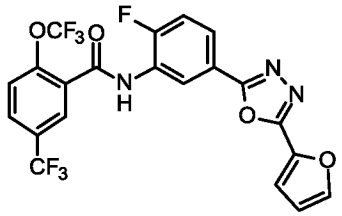
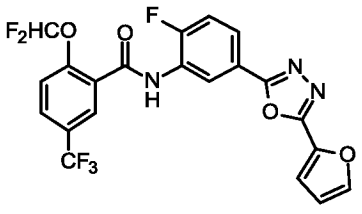
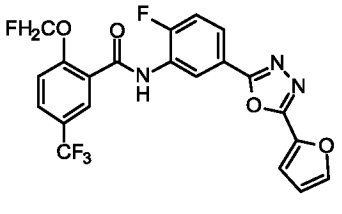
363		364	
365		366	
367		368	
369		370	
371		372	
373		374	
375		376	
377		378	
379		380	
381		382	

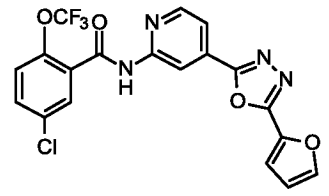
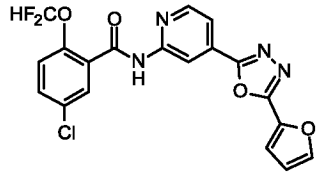
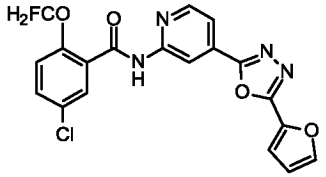
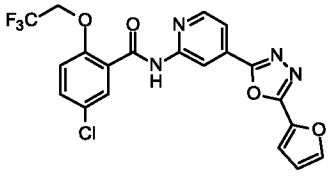
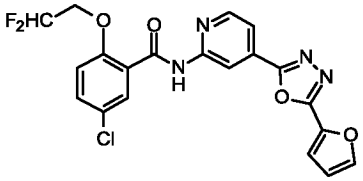
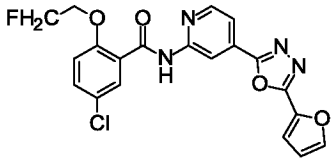
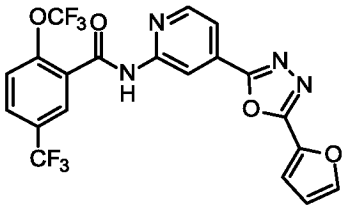
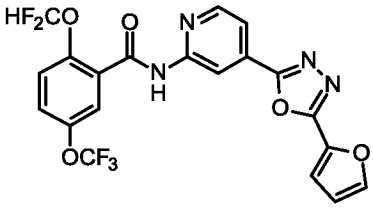
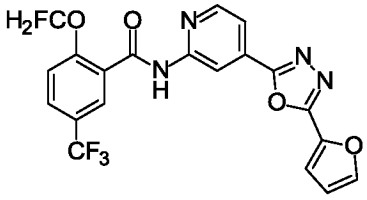
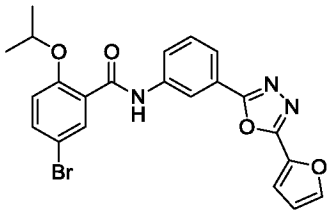
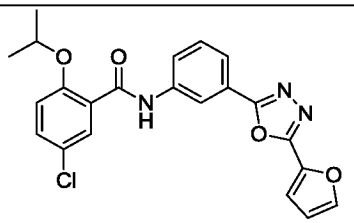
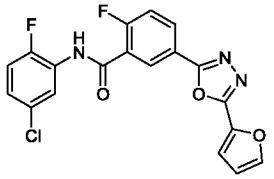
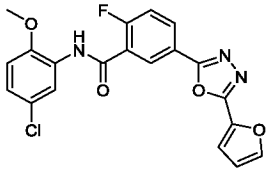
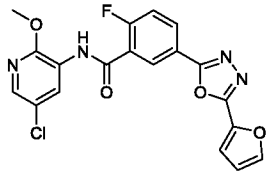
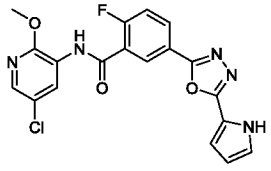
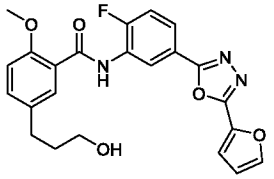
383		384	
385		386	
387		388	
389		390	
391		392	
393		394	
395		396	
397		398	
399		400	
401		402	

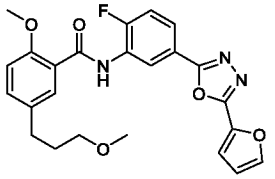
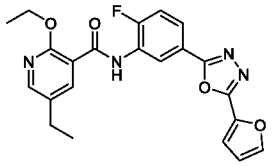
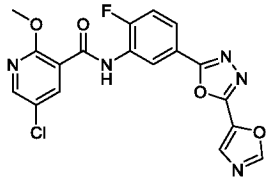
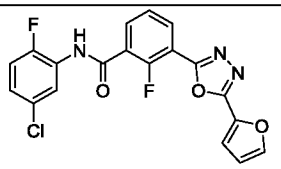
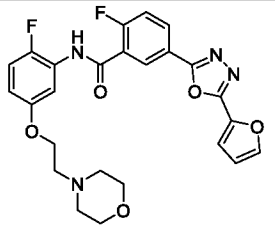
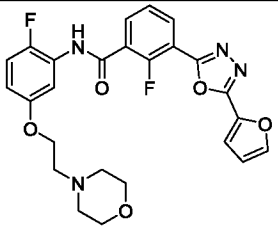
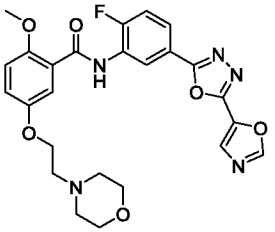
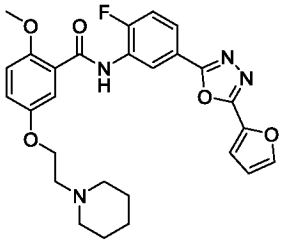
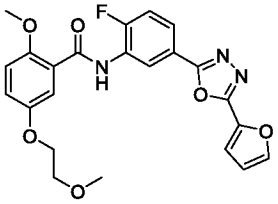
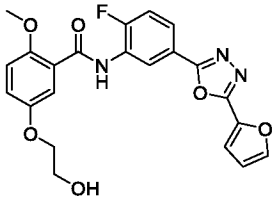
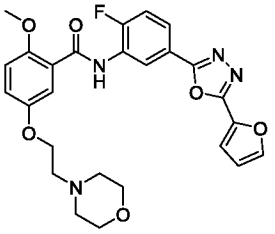
403		404	
405		406	
407		408	
409		410	
		411	
412		413	
414		415	
416		417	
418		419	
420		421	

422		423	
424		425	
426		427	
428		429	
430		431	
432		433	
434		435	
436		437	
438		439	

440		441	
442		443	
444		445	
446		447	
448		449	
450		451	
452		453	

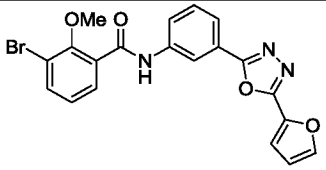
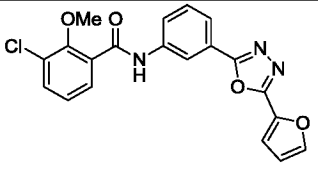
454		455	
456		457	
458		459	
460		461	
462		463	
464		465	
466		467	

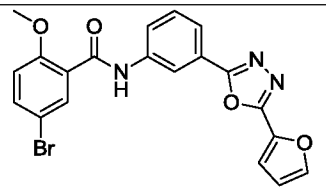
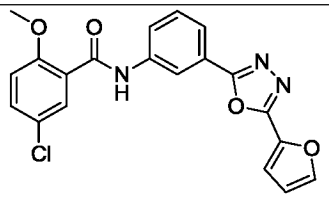
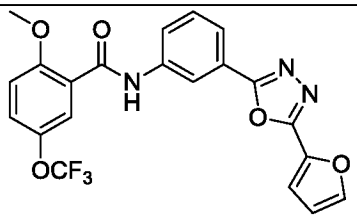
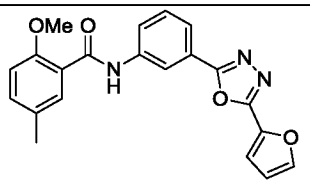
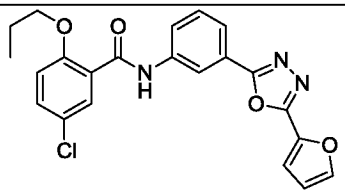
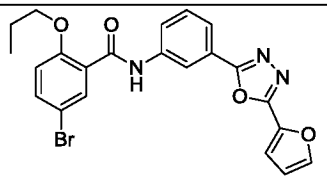
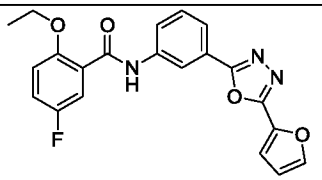
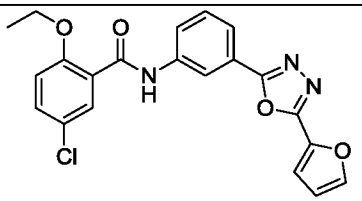
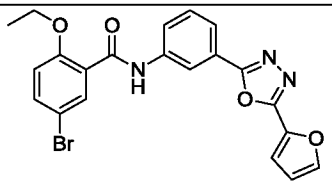
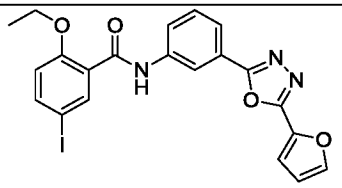
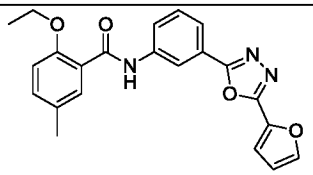
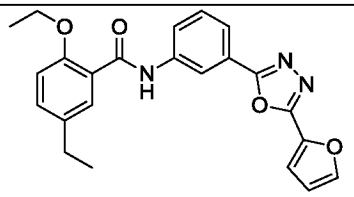
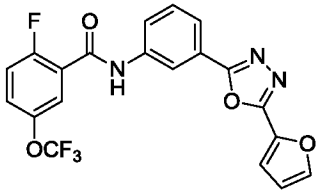
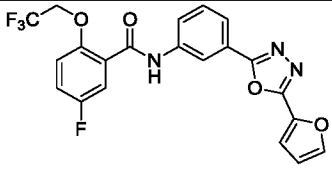
468		469	
470		471	
472		473	
474		475	
476		477	
478		479	
480		481	
482		483	

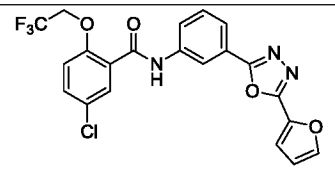
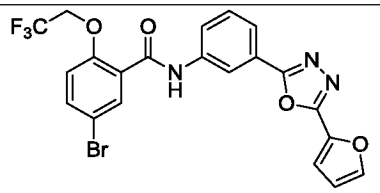
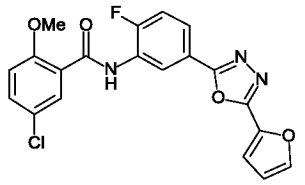
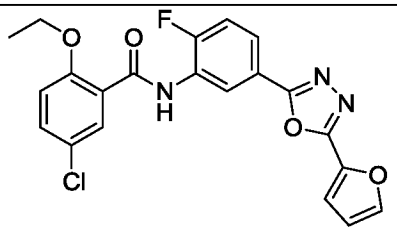
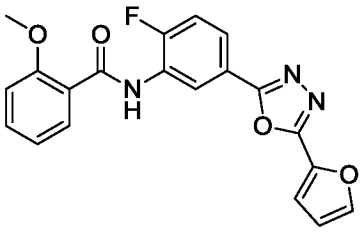
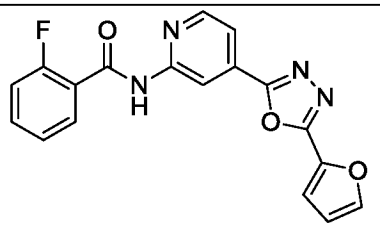
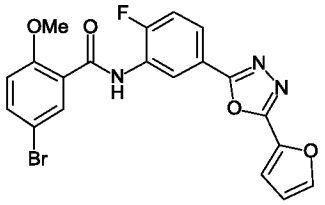
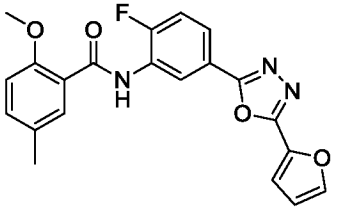
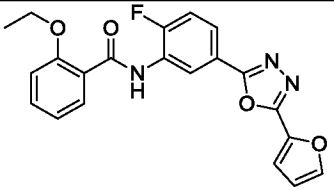
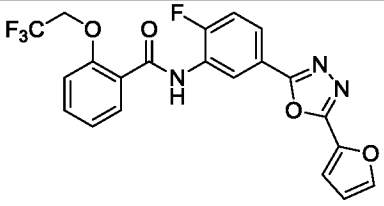
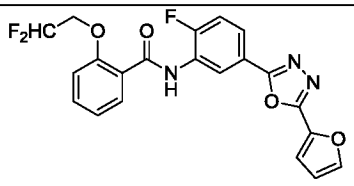
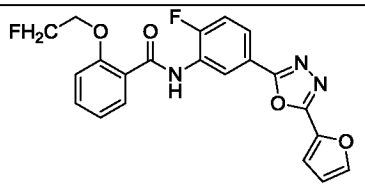
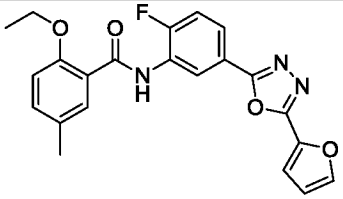
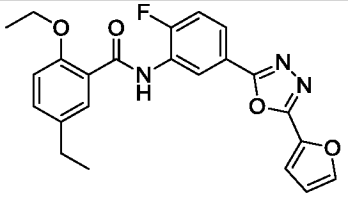
484		485	
486		487	
488		489	
490		491	
492		493	
494			

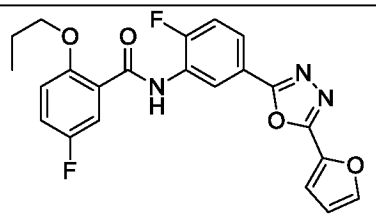
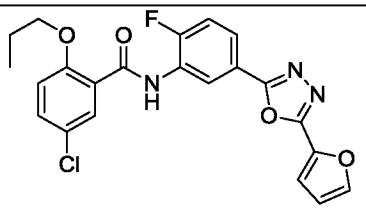
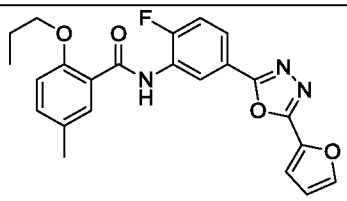
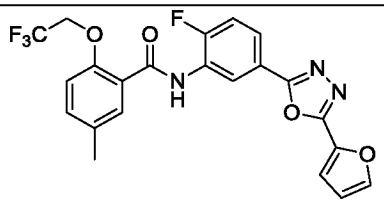
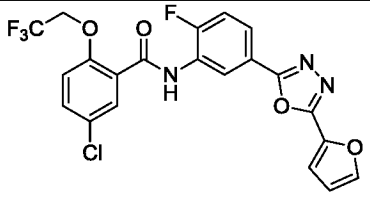
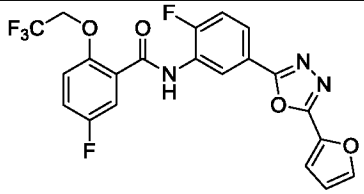
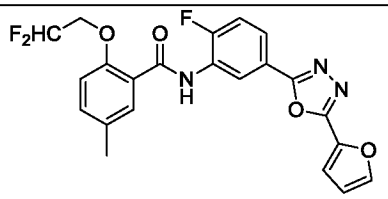
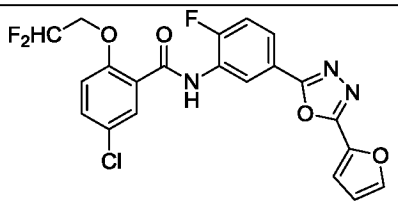
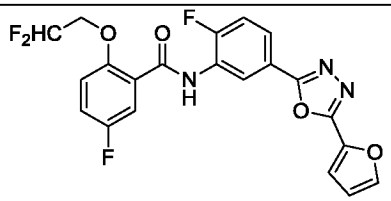
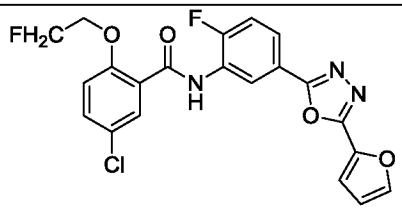
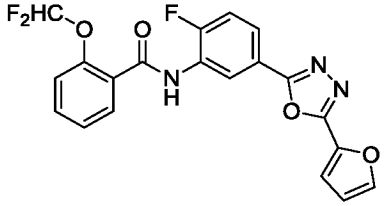
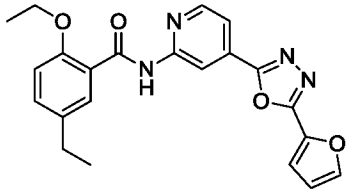
В некоторых вариантах реализации, соединение выбирают из соединения в Таблице 2:

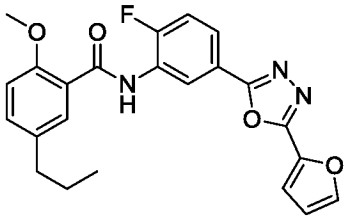
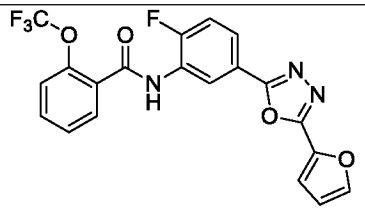
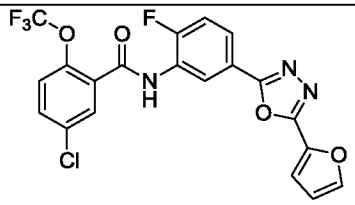
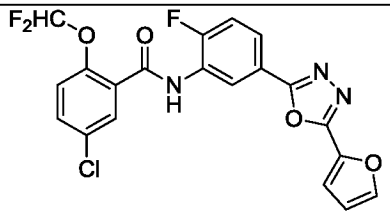
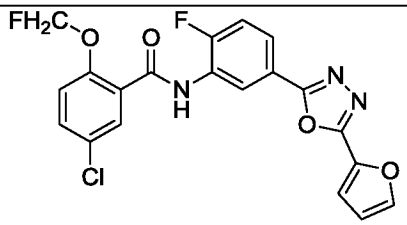
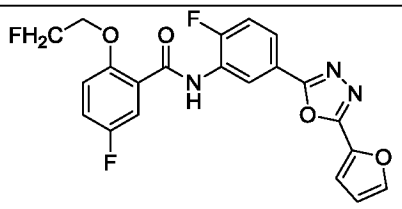
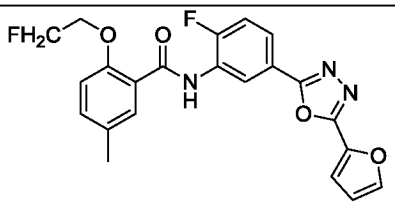
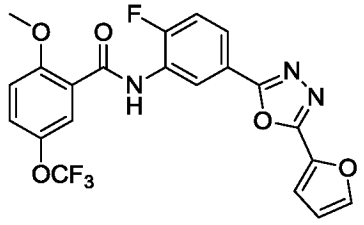
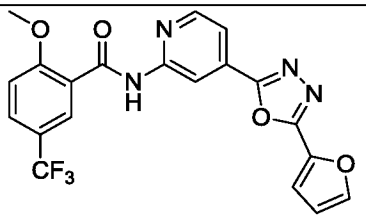
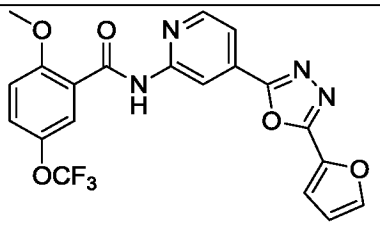
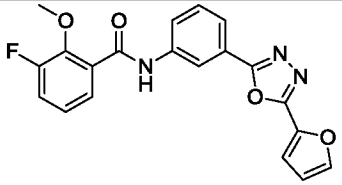
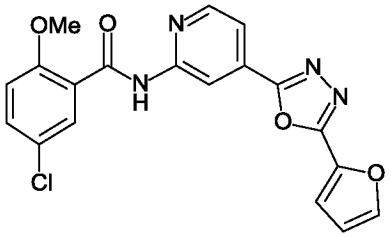
Таблица 2

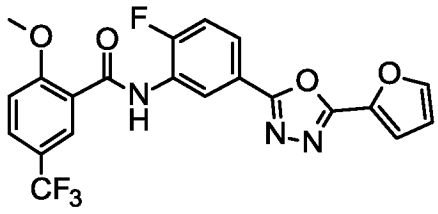
 Соединение 192	 Соединение 193

 Соединение 120	 Соединение 124
 Соединение 279	 Соединение 197
 Соединение 123	 Соединение 119
 Соединение 125	 Соединение 122
 Соединение 118	 Соединение 200
 Соединение 218	 Соединение 219
 Соединение 211	 Соединение 228

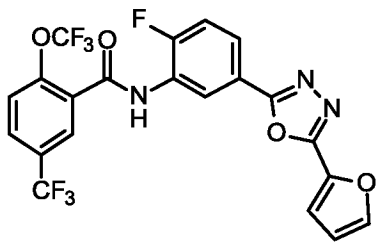
 Соединение 225	 Соединение 226
 Соединение 184	 Соединение 216
 Соединение 128	 Соединение 39
 Соединение 183	 Соединение 300
 Соединение 215	 Соединение 313
 Соединение 314	 Соединение 315
	

Соединение 221	Соединение 222
 Соединение 210	 Соединение 209
 Соединение 208	 Соединение 322
 Соединение 316	 Соединение 319
 Соединение 323	 Соединение 317
 Соединение 320	 Соединение 318
 Соединение 302	 Соединение 373

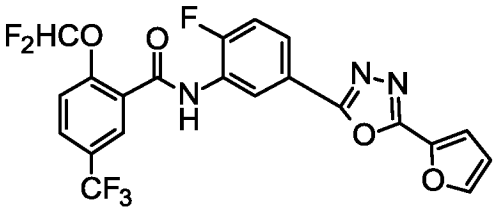
 Соединение 281	 Соединение 301
 Соединение 304	 Соединение 305
 Соединение 306	 Соединение 312
 Соединение 321	 Соединение 405
 Соединение 396	 Соединение 400
 Соединение 220	 Соединение 372



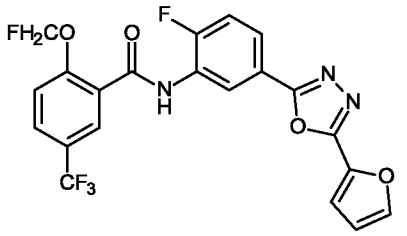
Соединение 464



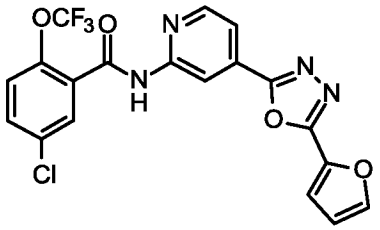
Соединение 465



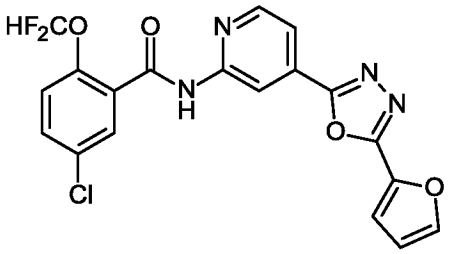
Соединение 466



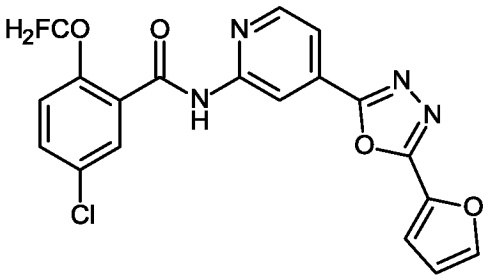
Соединение 467



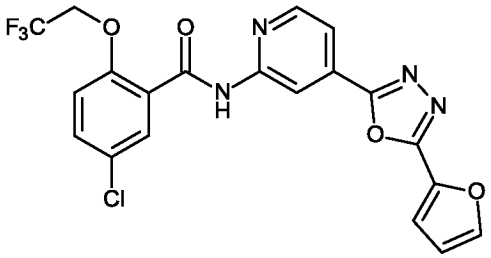
Соединение 468



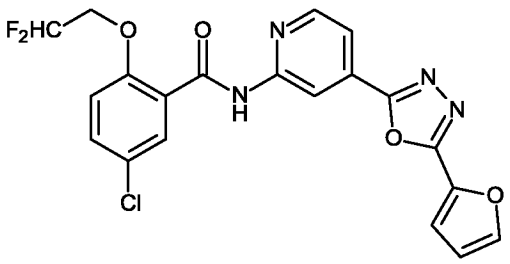
Соединение 469



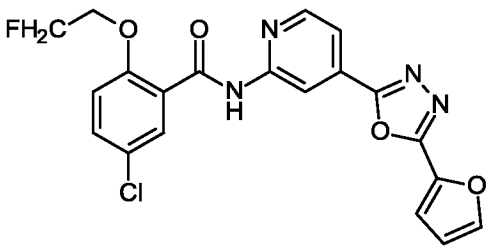
Соединение 470



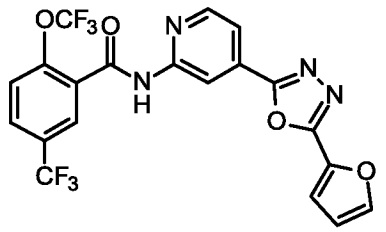
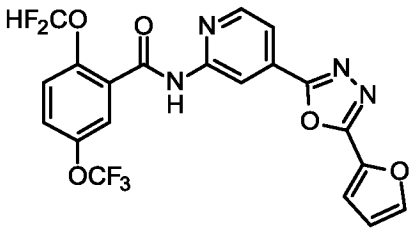
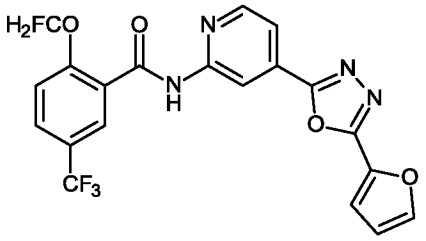
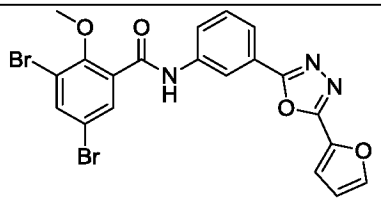
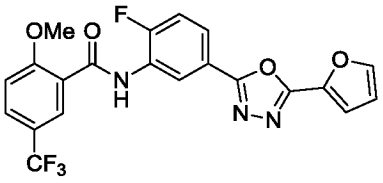
Соединение 471



Соединение 472

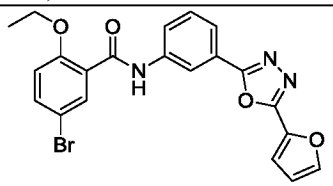
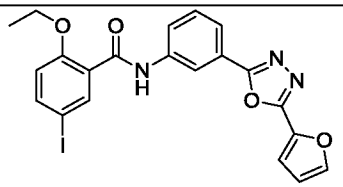
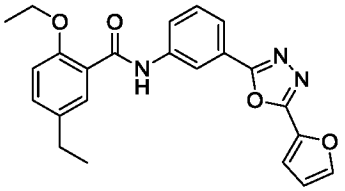
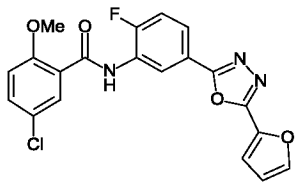
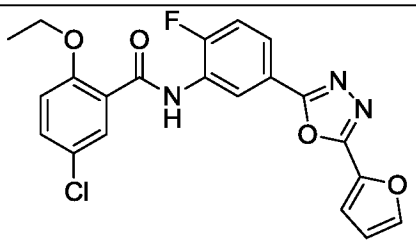
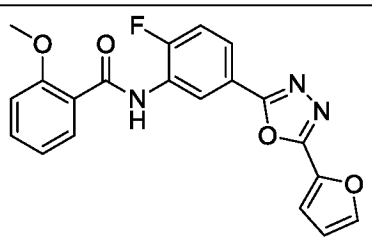


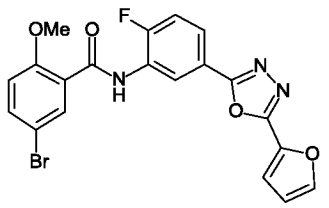
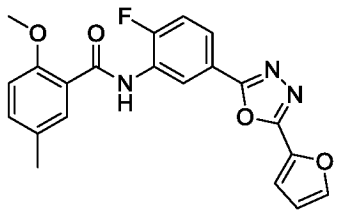
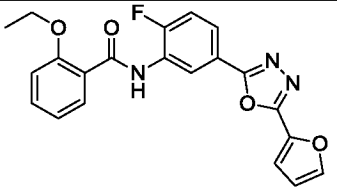
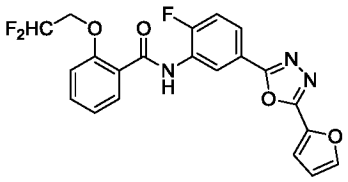
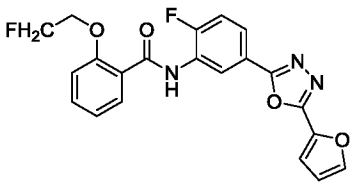
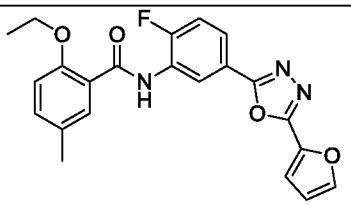
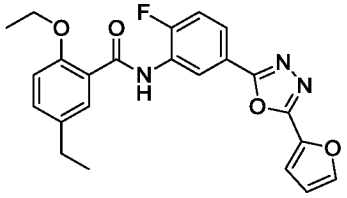
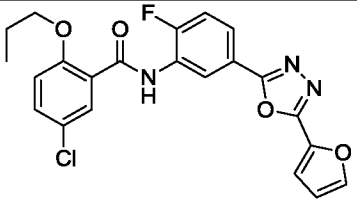
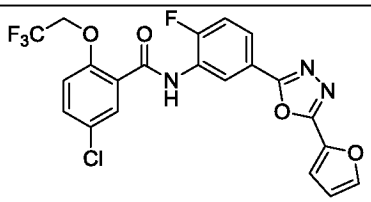
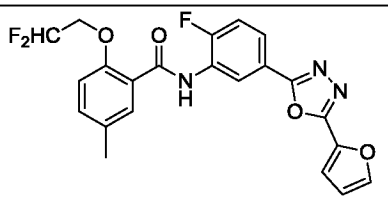
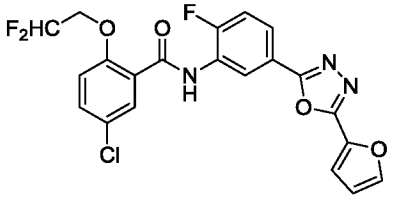
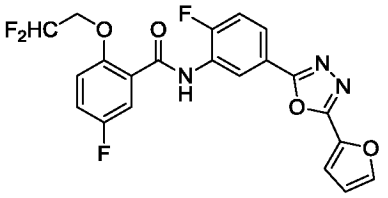
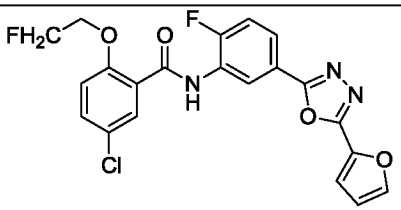
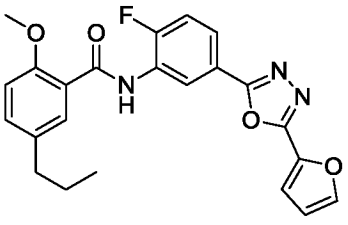
Соединение 473

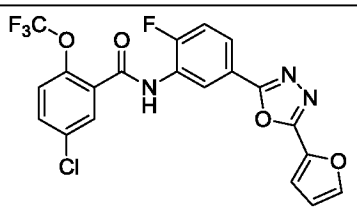
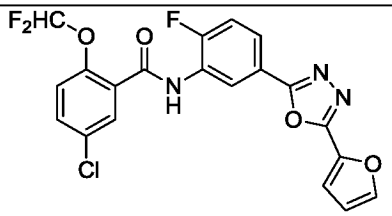
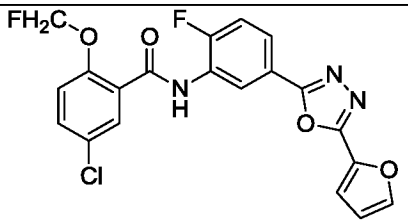
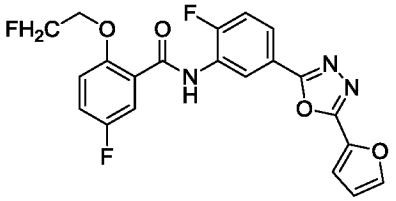
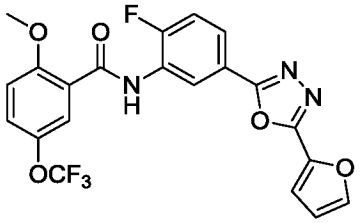
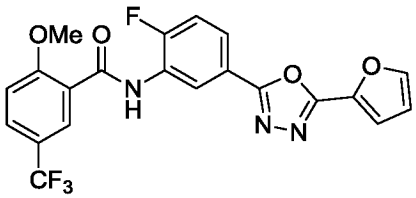
 Соединение 474	 Соединение 475
 Соединение 476	 Соединение 168
 Соединение 416	

В некоторых вариантах реализации, соединение выбирают из соединения в Таблице 3:

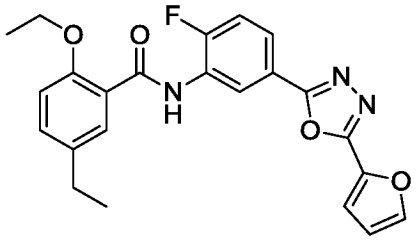
Таблица 3

 Соединение 118	 Соединение 200
 Соединение 219	 Соединение 184
 Соединение 216	 Соединение 128

 Соединение 183	 Соединение 300
 Соединение 215	 Соединение 314
 Соединение 315	 Соединение 221
 Соединение 222	 Соединение 209
 Соединение 316	 Соединение 323
 Соединение 317	 Соединение 320
 Соединение 318	

	Соединение 281
 Соединение 304	 Соединение 305
 Соединение 306	 Соединение 312
 Соединение 405	 Соединение 416

В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой:



***Соединение* 222**

Хиральность

В некоторых вариантах реализации, соединение может иметь один или несколько хиральных центров.

Хиральный центр, или каждый хиральный центр, если присутствует более одного, независимо находится в R–конфигурации или S–конфигурации.

Если конфигурация не указана, то обе конфигурации охватываются.

Существенно очищенные формы

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям, как описано в настоящем документе, в, по сути, очищенной форме и/или в форме, по сути, свободной от загрязнений.

В одном варианте реализации по сути очищенная форма составляет, по меньшей мере, 50 мас.%, например, по меньшей мере, 60 мас.%, например, по меньшей мере, 70 мас.%, например, по меньшей мере, 80 мас.%, например, по меньшей мере, 90 мас.%,

например, по меньшей мере, 95 мас.%, например, по меньшей мере, 97 мас.%, например, по меньшей мере, 98 мас.%, например, по меньшей мере, 99 мас.%.

Если не указано иное, по сути, очищенная форма относится к соединению в любой стереоизомерной или энантиомерной форме. Например, в одном варианте реализации, по сути, очищенная форма относится к смеси стереоизомеров, то есть очищенной по отношению к другим соединениям. В одном варианте реализации, по сути, очищенная форма относится к одному стереоизомеру, например, оптически чистому стереоизомеру. В одном варианте реализации, по сути, очищенная форма относится к смеси энантиомеров. В одном варианте реализации, по сути, очищенная форма относится к эквимолярной смеси энантиомеров (то есть рацемической смеси, рацемат). В одном варианте реализации, по сути, очищенная форма относится к одному энантиомеру, например, оптически чистому энантиомеру.

В одном варианте реализации загрязняющие вещества составляют не более 50 мас.%, например, не более 40 мас.%, например, не более 30 мас.%, например, не более 20 мас.%, например, не более 10 мас.%, например, не более 5 мас.%, например, не более 3 мас.%, например, не более 2 мас.%, например, не более 1 мас.%.

Если не указано иное, загрязнители относятся к другим соединениям, то есть кроме стереоизомеров или энантиомеров. В одном варианте реализации, загрязняющие вещества относятся к другим соединениям и другим стереоизомерам. В одном варианте реализации, загрязняющие вещества относятся к другим соединениям и другому энантиомеру.

В одном варианте реализации, по сути, очищенная форма по меньшей мере на 60% оптически чиста (т.е. 60% соединения на молярной основе представляет собой желательный стереоизомер или энантиомер, и 40% представляет собой нежелательный стереоизомер или энантиомер), например, при по меньшей мере, 70% оптически чистого, например, по меньшей мере, 80% оптически чистого, например, по меньшей мере, 90% оптически чистого, например, по меньшей мере, 95% оптически чистого, например, по меньшей мере, 97% оптически чистого, например, по меньшей мере, 98% оптически чистого, например, по меньшей мере 99% оптически чистого.

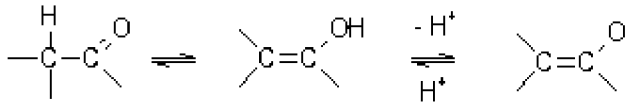
Изомеры

Определенные соединения могут существовать в одной или нескольких конкретных геометрических, оптических, энантиомерных, диастериомерных, эпимерных, атропических, стереоизомерных, таутомерных, конформационных или аномерных формах, включая, но не ограничиваясь ими, цис– и транс–формы; E– и Z–формы; c–, t– и r– формы; эндо– и экзо–формы; R–, S– и мезо–формы; D– и L–формы; d– и l–формы; (+) и (–) формы; кето–, енол– и енолят–формы; син– и анти–формы; синклинальные и антиклинальные формы; α– и β–формы; осевые и экваториальные формы; формы для лодок, стульев, твистов, конвертов и полустульев; и их комбинации, в дальнейшем обозначенные как «изомеры» (или «изомерные формы»).

Обратите внимание, что, за исключением случаев, обсуждаемых ниже для таутомерных форм, специально исключенных из термина «изомеры», используемые в

настоящем документе, представляют собой структурные (или конституциональные) изомеры (то есть, изомеры, которые отличаются по связям между атомами, а не просто по положению атомов в пространстве). Например, ссылка на метоксигруппу, $–OCH_3$, не должна рассматриваться как ссылка на ее структурный изомер, гидроксиметильную группу, $–CH_2OH$. Аналогично, ссылка на орто–хлорфенил не должна рассматриваться как ссылка на его структурный изомер, мета–хлорфенил. Однако ссылка на класс структур может вполне включать структурно–изомерные формы, попадающие в этот класс (например, C_{17}алкил включающий нпропил и изо–пропил; бутил включающий н, изо–, втор–, и терт–бутил; метоксифенил включающий орто–, мета–, и пара–метоксифенил).

Вышеупомянутое исключение не относится к таутомерным формам, например кето–, енол– и енолят–формам, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол (проиллюстрирован ниже), имин/енамин, амид/имино спирт, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/энэтиол, N–нитрозо/гидроксиазо и нитро/аци–нитро.



кето енол енолят

Обратите внимание, что в термин «изомер» специально включены соединения с одной или несколькими изотопными заменами. Например, H может быть в любой изотопной форме, включая ^{1}H, ^{2}H (D) и ^{3}H (T); C может быть в любой изотопной форме, включая ^{12}C, ^{13}Cи ^{14}C; O может быть в любой изотопной форме, включая ^{16}O и ^{18}O; и тому подобное.

Если не указано иное, ссылка на конкретное соединение включает все такие изомерные формы, включая их смеси (например, рацемические смеси). Способы получения (например, асимметричный синтез) и разделения (например, фракционная кристаллизация и хроматография) таких изомерных форм либо известны в данной области техники, либо их легко получить путем адаптации методов, изложенных в данной публикации, или известных способов в известный способ.

Соли

Может быть удобным или желательным получить, очистить и/или обработать соответствующую соль соединения, например, фармацевтически приемлемую соль. Примеры фармацевтически приемлемых солей обсуждаются в Berge et al., 1977, “Pharmaceutically Acceptable Salts,” J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1–19,

Например, если соединение является анионным или имеет функциональную группу, которая может быть анионной (например, –COOH может быть $–COO^-$), тогда соль может быть образована с подходящим катионом. Примеры подходящих неорганических катионов включают, но не ограничиваются ими, ионы щелочных металлов, такие как Na^+ и K^+, катионы щелочноземельных металлов, такие как Ca^{2+} и Mg^{2+}, и другие катионы, такие как Al^{+3}. Примеры подходящих органических катионов включают, но не ограничиваются ими, ион аммония (то есть NH_4^+) и замещенные ионы аммония

(например, NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+). Примерами некоторых подходящих замещенных ионов аммония являются те, которые получены из: этиламина, диэтиламина, дициклогексиламина, триэтиламина, бутиламина, этилендиамина, этаноламина, диэтаноламина, пиперизина, бензиламина, фенилбензиламина, холина, меглумина и трометамина, а также аминокислот, таких как лизин и аргинин. Примером обычного четвертичного аммониевого иона является $N(CH_3)_4^+$.

Если соединение является катионным или имеет функциональную группу, которая может быть катионной (например, $–NH_2$ может быть $–NH_3^+$), тогда соль может быть образована с подходящим анионом. Примеры подходящих неорганических анионов включают, но не ограничиваются ими, те, которые получены из следующих неорганических кислот: хлористоводородной, бромистоводородной, йодистоводородной, серной, сернистой, азотной, азотистой, фосфорной и фосфористой.

Примеры подходящих органических анионов включают, но не ограничиваются ими, те, которые получены из следующих органических кислот: 2–ацетоксибензойной, уксусной, аскорбиновой, аспарагиновой, бензойной, камфорсульфоновой, коричной, лимонной, эдетической, этандисульфоновой, этансульфоновой, фумаровой, глючептоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гидроксималеиновой, гидроксинафталинкарбоновой, изетионной, молочной, лактобионной, лауриновой, малеиновой, яблочной, метансульфокислоты, слизистой, олеиновой, щавелевой, пальмитиновой, памоевой, пантотеновой, фенилуксусной, соляной кислоты, фенилсульфокислоты, пропионовой кислоты, пировиноградной, салициловой, стеариновой, сукциновой, сульфаниловой, винной, толуолсульфоновой и валериановой. Примеры подходящих полимерных органических анионов включают, но не ограничиваются ими, те, которые получены из следующих полимерных кислот: дубильная кислота, карбоксиметилцеллюлоза.

Если не указано иное, ссылка на конкретное соединение также включает его солевые формы.

Сольваты и Гидраты

Может оказаться удобным или желательным получить, очистить и/или обработать соответствующий сольват соединения. Термин «сольват» используется в настоящем документе в общепринятом смысле для обозначения комплекса растворенного вещества (например, соединение, соль соединения) и растворителя. Если растворителем является вода, сольват может быть удобно обозначен как гидрат, например, моногидрат, дигидрат, тригидрат и т.д.

Если не указано иное, ссылка на конкретное соединение также включает сольват и его гидратные формы.

Химические синтезы

Способы химического синтеза соединения настоящего изобретения описаны в настоящем документе. Эти и/или другие общеизвестные способы могут быть

модифицированы и/или адаптированы известными способами, чтобы облегчить синтез дополнительных соединений настоящего изобретения.

Композиции

Один аспект настоящего изобретения относится к композиции (например, фармацевтической композиции), содержащей соединение, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения композиции (например, фармацевтической композиции), включающему смешивание соединения, как описано в документе, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

Использования

Соединения, описанные в настоящем документе, считаются эффективными ингибиторами ALCAT1,

Таким образом, соединения, описанные в настоящем документе, считаются полезными при лечении старения и опосредованных старением заболеваний.

Таким образом, считается, что соединения, описанные в этом документе, полезны при лечении заболевания, характеризующегося одним или несколькими из окислительного стресса, дефицита CL, накопления докозагексаеновой кислоты (DHA) при CL и дисфункции митохондрий.

Таким образом, считается, что соединения, описанные в этом документе, полезны при лечении заболеваний или расстройств, связанных с дисфункцией митохондрий.

Таким образом, считается, что соединения, описанные в настоящем документе, полезны при лечении заболевания, выбранного из ожирения (такого как алиментарное ожирение), диабета (такого как диабет типа 2), диабетических осложнений (таких как невропатия, кардиомиопатия, ретинопатия и эректильная дисфункция), жировой болезни печени, сердечно–сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, метаболических заболеваний, инсулинорезистентности и рака.

Таким образом, считается, что соединения, описанные в настоящем документе, полезны при лечении заболеваний, выбранных из инсульта, ишемии и реперфузионного повреждения.

Таким образом, считается, что соединения, описанные в настоящем документе, полезны при лечении синдрома Барта.

Использование в способах ингибирования

Аспектом изобретения является соединение, как описано в настоящем документе, для использования в способе ингибирования экспрессии, функции или активности ALCAT1 in vivo или in vitro.

Аспектом изобретения является соединение, как описано в настоящем документе, для использования в способе увеличения экспрессии, функции или активности MFN2, например, по сравнению с базовым контролем.

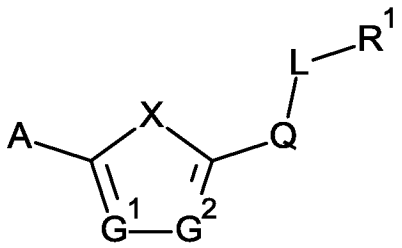
Аспектом изобретения является соединение, как описано в настоящем документе, для использования в способе уменьшения окислительного стресса, измеряемого реактивными окислительными компонентами (ROS), например, по сравнению с базовым контролем.

Аспектом изобретения является соединение, как описано в настоящем документе, для использования в способе модуляции структуры, функции, активности и/или экспрессии кардиолипина (CL).

Использование в способах терапии

Аспектом изобретения является соединение, как описано в настоящем документе, для применения при лечении организма человека или животного посредством терапии. Например, аспектом изобретения является соединение по формуле (I), (IA) или (IB) для применения при лечении организма человека или животного путем терапии.

Аспектом изобретения является соединение Формулы (I):



(I)

или фармацевтически приемлемая соль, сольват или их гидрат, для применения при лечении организма человека или животного путем терапии,

где:

X выбирают из O и S;

G^1 и G^2 оба независимо выбирают из N и CH;

A выбирают из

H,

C_{1-6} линейного или разветвленного алкила или алкенила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A1},

5– или 6–членных гетероарильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одной или несколькими группами R^{B1},

4–6–членных гетероциклильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одной или несколькими группами R^{B2},

–CN,

–COOH, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–CONHR^{D1}$, $–CON(R^{D2})_2$,

$–NH_2$, $–NHR^{D4}$, $–N(R^{D3})_2$, –NHCOOH, $–NHCOOR^{C1}$, –NHCOH, $–NHCOR^{C2}$, $–NR^{D6}COOH$ $NR^{D7}COOR^{C1}$, $NR^{D5}COR^{C2}$, и

$–SR^{E1}$;

L представляет собой одинарную связь, или представляет собой группу L^A,

где L^A выбирают из

$–NR^LC(=O)–*$, $–C(=O)NR^L–*$,

$–NR^LC(=X^L)NR^L–*$,

$–SO_2–NR^L–*$, $–NR^L–SO_2–*$,

$–OC(=O)–NR^L–*$, и $–NR^L–C(=O)O–*$;

где звездочка (*) указывает точку присоединения к R^1;

X^L выбирают из O и S;

R^L выбирают из

–H,

$–C(=O)(C_{1–3}$алкил),

$–P(=O)(OH)_2$, и

$–S(=O)_2NH_2$;

когда L представляет собой одинарную связь, R^1 представляет собой NH_2;

когда L представляет собой L^A, R^1 представляет собой R^{1L}, где R^{1L} выбирают из

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного незамещенного алкила;

фенила, необязательно замещенного от одной до трех групп R^{PH},

5 или 6–членного циклоалкила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{B3},

5 или 6–членного гетероарила или гетероциклила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{B4}, и

8–10–членного бициклила, или гетеробициклила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{B5};

где каждый R^{PH} независимо выбирают из

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного алкила, алкенила или алкинила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A2},

фенила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A3},

нафтила,

–F, –Cl, –Br, –I,

$–COOH$, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–COONH_2$, $–CONHR^{D1}$, $–CON(R^{D2})_2$,

$–NH_2$, $–NHR^{D4}$, $–NHR^{D8}$, $–N(R^{D3})_2$, $–NHCOOH$, $–NHCOOR^{C1}$, $–NHCOH$, $–NHCOR^{C2}$, $NR^{D7}COOR^{C1}$, $NR^{D5}COR^{C2}$, $–NHSO_2(C_{1–3}$алкил),

$–SO_2NH_2$, $–SO_2NHR^{D1}$, $–SO_2N(R^{D2})_2$, $–SO_2R^{E2}$, $–SR^{E1}$,

$–NO_2$,

–CN,

–OH, и $–OR^{PH4}$;

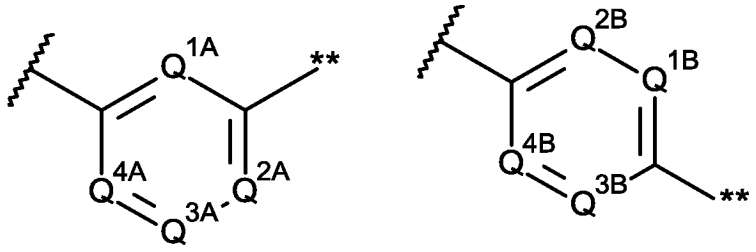
где R^{PH4} выбирают из

фенила,

бензила, и

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A5};

Q выбирают из (Q1) и (Q2)



(Q1) (Q2)

где две звездочки (**) указывают точку присоединения к L;

два из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} представляют собой CH;

другие два из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} независимо выбирают из N, CH и CR^{Q1};

два из Q^{1B}, Q^{2B}, Q^{3B} и Q^{4B} представляют собой CH;

другие два из Q^{1B}, Q^{2B}, Q^{3B} и Q^{4B} независимо выбирают из N, CH и CR^{Q2};

каждый R^{Q1} и каждый R^{Q2} независимо выбирают из

–F, –Cl, –Br, –I,

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного незамещенного алкила,

–OH, –O($C_{1–6}$алкил),

–CN, и

$–N(R^{D3})_2$;

R^{C1} и R^{C2} каждый независимо выбирают из

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного алкила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A6};

5–членных гетероарильных групп, содержащих один гетероатом, выбранный из N, O и S, необязательно замещенных одной или двумя группами R^{E3};

R^{D1} – R^{D7} каждый независимо выбирают из

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного алкила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A7},

–COOH, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$,

$–C(=NH)NH_2$,

или когда две R^{D2} или две R^{D3} группы присоединены к одному атому азота, они могут вместе с атомом азота образовывать 5– или 6–членную гетероциклическую группу, содержащую 1–3 гетероатома в кольце, выбранных из N, O и S, необязательно замещенную одной или несколькими группами R^{D9};

где R^{D9} представляет собой $C_{1–6}$ линейный или разветвленный алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^{A8};

R^{D8} представляет собой $C_{5–6}$ гетероциклильную группу, содержащую один или два атома N, необязательно замещенную одной или несколькими группами, выбранными из

–SH, и

–C(=O)OR^{D5A}, где R^{D5A} представляет собой фенильную или бензильную группу, необязательно замещенную группой NO_2;

R^{E1} и R^{E2} каждый независимо выбирают из $C_{1–6}$ линейного или разветвленного незамещенного алкила, алкенила или алкинила;

R^{E3} независимо выбирают из

–SH; и

–C(=O)OR^{E4};

R^{B1} – R^{B5} каждый независимо выбирают из

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A9},

–F, –Cl, –Br,

–OH, –O($C_{1–3}$алкил),

–CN,

–NO_2,

–COOH, –COOR^{C1}, –COR^{C2}, –$CONH_2$, –CONHR^{D1}, –CON(R^{D2})$_2$,

–NH_2, –NHR^{D4}, –N(R^{D3})$_2$, –NHCOOH, –NHCOOR^{C1}, –NHCOR^{C2}, –NR^{D6}COOH NR^{D7}COOR^{C1}, и –NR^{D5}COR^{C2};

R^{E4} независимо выбирают из

фенила или бензила, необязательно замещенного одной или двумя группами R^{A10};

R^{A1} – R^{A10} каждый независимо выбирают из

–F, –Cl, –Br,

–OH, –OR^{T}

–CN, –NO_2,

–C(=O)R^{T}, –COOH, –COOR^{T}, –CON(R^{G})$_2$,

–NH_2, –NHR^{T}, –N(R^{T})$_2$, –NHC(=O)(R^{F}) и –N(R^{D9})$_2$;

R^{F} выбирают из

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного незамещенного алкила, и

5–6–членного гетероарила, включающего от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S;

группа –N(R^{G})$_2$ выбрана из ацетидино, имидазолидино, пиразолидино, пирролидино, пиперидино, пиперазино, N–$C_{1–4}$алкил–пиперазино, морфолино, азепино или диазепино, необязательно замещенного одной или несколькими группами, выбранными из линейного или разветвленного $C_{1–4}$алкила, фенила или бензила;

R^{T} представляет собой $C_{1–6}$ линейный или разветвленный незамещенный алкил; и

две группы R^{D9} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют группу, выбранную из

5–членной гетероарильной группы, содержащей один или два атома азота; и

6–членной гетероциклильной группы, содержащей один или два гетероатома, где каждый независимо выбирают из N, O и S.

В некоторых вариантах реализации,

R^L выбирают из

–H, и –C(=O)(C_{1-3}алкил);

и в группе –N(R^{D9})$_2$, две группы R^{D9} вместе с атомом азота, к которому они присоединены образуют 5–членную гетероарильную группу, содержащую один или два атома азота.

В некоторых вариантах реализации изобретение обеспечивает соединение, как описано в настоящем документе, для использования при лечении старения или опосредованных старением заболеваний.

В некоторых вариантах реализации изобретение обеспечивает соединение, как описано в настоящем документе, для применения при лечении заболевания, характеризующегося одним или несколькими из окислительного стресса, дефицита CL, накопления докозагексаеновой кислоты (DHA) при CL и дисфункции митохондрий.

В некоторых вариантах реализации изобретение обеспечивает соединение, как описано в данном документе, для использования для лечения или предотвращения заболевания или расстройства, связанного с дисфункцией митохондрий.

В некоторых вариантах реализации изобретение обеспечивает соединение, как описано в настоящем документе, для применения при лечении заболевания, выбранного из ожирения (такого как алиментарное ожирение), диабета (такого как диабет 2 типа), диабетических осложнений (таких как невропатия, кардиомиопатия, ретинопатия и эректильная дисфункция), ожирения печени, сердечно–сосудистых заболевания, нейродегенеративных заболеваний, метаболических заболеваний, инсулинорезистентности и рака.

В некоторых вариантах реализации изобретение обеспечивает соединение, как описано в настоящем документе, для применения при лечении заболеваний, выбранных из инсульта, ишемии и реперфузионного повреждения.

В некоторых вариантах реализации изобретение обеспечивает соединение, как описано в настоящем документе, для использования в предотвращении или лечении синдрома Барта.

Использование при изготовлении лекарственных средств

Аспектом изобретения является применение соединения, как описано в настоящем документе, при изготовлении лекарственного средства для лечения организма человека или животного путем терапии. Например, аспектом изобретения является применение соединения формулы (I), (IA) или (IB) в получении лекарственного средства для лечения организма человека или животного с помощью терапии.

Аспектом изобретения является использование соединения, как описано в настоящем документе, при получении лекарственного средства для лечения старения и опосредованных старением заболеваний.

Аспектом изобретения является применение соединения, как описано в настоящем документе, при получении лекарственного средства для лечения заболевания,

характеризующегося одним или несколькими из окислительного стресса, дефицита CL, накопления докозагексаеновой кислоты (DHA) при CL и дисфункции митохондрий.

Аспектом изобретения является применение соединения, как описано в настоящем документе, при получении лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с дисфункцией митохондрий.

В некоторых вариантах реализации изобретение обеспечивает использование соединения, как описано в данном документе, при получении лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из ожирения (такого как алиментарное ожирение), диабета (такого как диабет типа 2) , диабетических осложнений (такие как невропатия, кардиомиопатия, ретинопатия и эректильная дисфункция), ожирения печени, сердечно–сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, метаболических заболеваний, инсулинорезистентности и рака.

В некоторых вариантах реализации изобретение обеспечивает использование соединения, как описано в настоящем документе, при получении лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из инсульта, ишемии и реперфузионного повреждения.

В некоторых вариантах реализации изобретение обеспечивает использование соединения, как описано в настоящем документе, при получении лекарственного средства для предотвращения или лечения синдрома Барта.

Способы лечения

Другим аспектом изобретения является способ лечения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения, как описано в настоящем документе, предпочтительно в форме фармацевтической композиции. Например, аспектом изобретения является способ лечения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с одной из формул (I), (IA) или (IB), предпочтительно в форме фармацевтической композиции.

Аспектом изобретения является способ лечения или предотвращения митохондриальной дисфункции in vitro или in vivo, включающий введение клетке или пациенту терапевтически эффективного количества соединения, как описано в документе, и предотвращение или лечение митохондриальной дисфункции in vitro или in vivo.

Заболевания и расстройства

Как объяснено выше, известно, что активность ALCAT1 связана с митохондриальной дисфункцией при заболевании. В результате, в качестве ингибиторов ALCAT1 соединения, описанные в настоящем документе, полезны при лечении или профилактике широкого спектра опосредованных старением заболеваний и нарушений, связанных с дисфункцией митохондрий.

В некоторых вариантах реализации, лечение представляет собой лечение старения.

В некоторых вариантах реализации, лечение представляет собой лечение заболеваний опосредованных старением.

В некоторых вариантах реализации лечение представляет собой лечение заболевания, характеризующегося одним или несколькими из окислительного стресса, дефицита CL, накопления докозагексаеновой кислоты (DHA) при CL и дисфункции митохондрий.

В некоторых вариантах реализации лечение представляет собой лечение заболевания или расстройства, связанного с дисфункцией митохондрий.

В некоторых вариантах реализации лечение представляет собой лечение ожирения.

В некоторых вариантах реализации лечение представляет собой лечение диабета. В некоторых вариантах реализации лечение представляет собой лечение диабета 2 типа.

В некоторых вариантах реализации лечение представляет собой лечение диабетических осложнений. В некоторых вариантах реализации лечение представляет собой лечение невропатии. В некоторых вариантах реализации лечение представляет собой лечение кардиомиопатии. В некоторых вариантах реализации лечение представляет собой лечение ретинопатии. В некоторых вариантах реализации лечение представляет собой лечение эректильной дисфункции.

В некоторых вариантах реализации, лечение представляет собой лечение ожирения печени.

В некоторых вариантах реализации лечение представляет собой лечение сердечно–сосудистых заболеваний.

В некоторых вариантах реализации лечение представляет собой лечение нейродегенеративного заболевания. В некоторых вариантах реализации лечение представляет собой лечение болезни Альцгеймера.

В некоторых вариантах реализации, лечение представляет собой лечение метаболического заболевания.

В некоторых вариантах реализации, лечение представляет собой лечение инсулинорезистентности.

В некоторых вариантах реализации лечение представляет собой лечение рака. В некоторых вариантах реализации лечение представляет собой лечение опухоли, которая сверхэкспрессирует ALCAT1, или в которой ингибирование ALCAT1 облегчает или улучшает действие цитотоксических опухолевых агентов.

В некоторых вариантах реализации, лечение представляет собой лечение инсульта, ишемии или реперфузионного повреждения.

В некоторых вариантах реализации, лечение представляет собой предотвращение или лечение синдрома Барта.

Лечение

Термин «лечение», используемый в настоящем документе в контексте лечения состояния, в основном относится к лечению и терапии, будь то человек или животное (например, в ветеринарных применениях), в которых достигается некоторый желаемый терапевтический эффект, например, ингибирование прогресса состояния и включает в себя снижение скорости прогресса, остановку в скорости прогресса, облегчение

симптомов состояния, улучшение состояния и излечение состояния. Лечение как профилактическая мера (то есть профилактика) также включено. Например, использование с пациентами, у которых еще не развилось состояние, но которые находятся в риске развития состояния, охватывается термином «лечение».

Например, использование с пациентами, у которых еще может не быть расстройства или состояния, но у которых есть риск развития расстройства или состояния, охватывается термином «лечение».

Термин «терапевтически эффективное количество», используемый в настоящем документе, относится к тому количеству соединения, или материала, композиции или лекарственной формы, которая содержит соединение, которое эффективно для получения желаемого терапевтического эффекта, соразмерного с разумным преимуществом/коэффициентом риска при введении в соответствии с желаемой схемой лечения.

Термин «лечение» включает комбинированное лечение и терапию, при которой два или более лечений или терапий комбинируют, например, последовательно или одновременно. Примеры способов лечения и терапии включают, но не ограничиваются ими, химиотерапию (введение активных агентов, включая, например, лекарственные средства, антитела (например, как при иммунотерапии), пролекарства (например, как при фотодинамической терапии, GDEPT, ADEPT и т.д.); хирургию; лучевую терапию; и генную терапию.

Наборы

Один аспект изобретения относится к набору, содержащему (a) соединение, как описано в настоящем документе, или композицию, содержащую соединение, как описано в настоящем документе, например, предпочтительно предоставляемую в подходящем контейнере и/или в подходящей упаковке; и (b) инструкции по применению, например, письменные инструкции по применению соединения или композиции.

Письменные инструкции могут также включать список показаний, для которых соединение является подходящим лечением.

Способы введения

Соединение или фармацевтическая композиция содержащая соединение может быть введена субъекту любым удобным способом введения, системно/периферически или местно (то есть в месте желаемого действия).

Способы введения включают, но не ограничиваются ими, перорально (например, при приеме внутрь); трансбуккально; сублингвально; трансдермально (включая, например, пластырь, пластырь и т. д.); трансмукозально (включая, например, патч, пластырь и т. д.); интраназально (например, с помощью назального спрея); внутриглазно (например, глазными каплями); ингаляционно (например, с помощью ингаляционной или инсуффляционной терапии с использованием, например, аэрозоля, например, через рот или нос); ректально (например, с помощью суппозитория или клизмы); вагинально (например, пессарий); парентерально, например, путем инъекции, включая подкожную,

внутрикожную, внутримышечную, внутривенную, внутриартериальную, внутрисердечную, интратекальную, интраспинальную, интракапсулярную, субкапсулярную, интраорбитальную, внутрибрюшинную, интратрахеальную, подкожную, внутрисуставную, субарахноидальную и интрастернальную; путем имплантации депо или резервуара, например, подкожно или внутримышечно.

Субъект/Пациент

Субъект/пациент может быть хордовым, позвоночным, млекопитающим, плацентарным млекопитающим, сумчатым (например, кенгуру, вомбат), грызуном (например, морской свинкой, хомяком, крысой, мышью), мышиной (например, мышь), лагоморфом (например, кролик), птичьим (например, птица), псовым (например, собака), кошачьим (например, кошка), лошадиным (например, лошадь), свинячим (например, свинья), овечьим (например, овца), бычьим (например, корова), приматом, обезьяньим (например, обезьяна или примат), мартышкой (например, мартышка, павиан), обезьяной (например, горилла, шимпанзе, орангутанг, гиббон), или человеком.

Кроме того, субъект/пациент может иметь любую из его форм развития, например, плод.

В одном предпочтительном варианте реализации субъект/пациент представляет собой человека.

Композиции

Хотя соединение может быть введено отдельно, является предпочтительным представлять его в виде фармацевтической композиции (например, композиции, препарата, лекарственного средства), содержащей, по меньшей мере, одно соединение, как описано в настоящем документе, вместе с одним или несколькими другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами, хорошо известными специалистам в данной области, включая, но не ограничиваясь этим, фармацевтически приемлемые носители, разбавители, эксципиенты, адъюванты, наполнители, буферы, консерванты, антиоксиданты, смазывающие вещества, стабилизаторы, солюбилизаторы, поверхностно–активные вещества (например, смачивающие агенты), маскирующие агенты, красители, ароматизаторы и подсластители. Композиция может дополнительно содержать другие активные агенты, например, другие терапевтические или профилактические агенты.

Таким образом, настоящее изобретение дополнительно обеспечивает фармацевтические композиции, как определено выше, и способы получения фармацевтической композиции, включающие смешивание, по меньшей мере, одного соединения, как описано в настоящем документе, вместе с одним или несколькими другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами, хорошо известными специалистам в данной области, например, носители, разбавители, наполнители и т. д. Если составлены в виде отдельных единиц (например, таблеток и т. д.), каждая единица содержит заранее определенное количество (дозировку) соединения.

Термин «фармацевтически приемлемый», используемый в настоящем документе, относится к соединениям, ингредиентам, материалам, композициям, лекарственным

формам и т. д., которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для использования в контакте с тканями рассматриваемого субъекта (например, человека) без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или другой проблемы или осложнения, соразмерного с разумным соотношением пользы/риска. Каждый носитель, разбавитель, наполнитель и т. д. также должны быть «приемлемыми» в смысле совместимости с другими ингредиентами препарата.

Подходящие носители, разбавители, наполнители и т. д. можно найти в стандартных фармацевтических текстах, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; и Handbook Pharmaceutical Excipients, 5th edition, 2005,

Композиции могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. Такие способы включают в себя стадию объединения соединения с носителем, который составляет один или несколько дополнительных ингредиентов. В общем, составы получают путем равномерного и тесного объединения соединения с носителями (например, жидкими носителями, тонкоизмельченным твердым носителем и т. д.), и затем при необходимости формируют продукт.

Композиция может быть получена для обеспечения быстрого или медленного высвобождения; немедленное, отсроченное, замедленное или длительное высвобождение; или их комбинация.

Композиции могут подходящим образом быть в форме жидкостей, растворов (например, водных, неводных), суспензий (например, водных, неводных), эмульсий (например, масло в воде, вода в масле), эликсиров, сиропов, электоратов, жидкости для полоскания рта, каплей, таблеток (включая, например, таблетки с покрытием), гранул, порошков, лозенгов, пастилок, капсул (включая, например, твердые и мягкие желатиновые капсулы), облаток, пилюль, ампул, болюс, суппозиториев, пессариев, настоек, гелей, паст, мазей, кремов, лосьонов, масел, пен, спреев, туманов или аэрозолей.

Композиции могут быть подходящим образом предоставлены в виде пластыря, лейкопластыря, бандажа, повязки или тому подобного, которые пропитаны одним или несколькими соединениями и, необязательно, одним или несколькими другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами, включая, например, усилители проникновения, проницаемости и абсорбции. Композиции также могут быть подходящим образом предоставлены в форме депо или резервуара.

Соединение может быть растворено, суспендировано или смешано с одним или несколькими другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами. Соединение может быть представлено в виде липосомы или другой микрочастицы, которая предназначена для нацеливания соединения, например, на компоненты крови или один или несколько органов.

Композиции, подходящие для перорального введения (например, путем приема внутрь), включают жидкости, растворы (например, водные, неводные), суспензии (например, водные, неводные), эмульсии (например, масло в воде, вода в масле),

эликсиры, сиропы, электуарии, таблетки, гранулы, порошки, капсулы, облатки, таблетки, ампулы, болюсы.

Композиции, подходящие для трансбуккального введения, включают жидкости для полоскания рта, лозенги, пастилки, а также пластыри, лейкопластыри, депо и резервуары. Лозенги обычно включают соединение в ароматизированной основе, обычно сахарозу и акацию или трагакант. Пастилки обычно включают соединение в инертной матрице, такой как желатин и глицерин, или сахароза и акация. Жидкости для полоскания рта обычно включают соединение в подходящем жидком носителе.

Составы, подходящие для сублингвального введения, включают таблетки, лозенги, пастилки, капсулы и пилюли.

Композиции, подходящие для перорального трансмукозального введения, включают жидкости, растворы (например, водные, неводные), суспензии (например, водные, неводные), эмульсии (например, масло в воде, вода в масле), жидкости для полоскания рта, лозенги, пастилки, а также пластыри, лейкопластыри, депо и резервуары.

Композиции, подходящие для не перорального трансмукозального введения, включают жидкости, растворы (например, водные, неводные), суспензии (например, водные, неводные), эмульсии (например, масло в воде, вода в масле), суппозитории, пессарии, гели, пасты, мази, кремы, лосьоны, масла, а также пластыри, лейкопластыри, депо и резервуары.

Композиции, подходящие для трансдермального введения, включают гели, пасты, мази, кремы, лосьоны и масла, а также пластыри, лейкопластыри, бандажи, повязки, депо и резервуары.

Таблетки могут быть получены обычными способами, например прессованием или формовкой, необязательно с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Спрессованные таблетки могут быть получены путем прессования в подходящем аппарате соединения в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанные с одним или несколькими связующими веществами (например, повидон, желатин, акация, сорбит, трагакант, гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнителями или разбавителями (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидрофосфат кальция); смазывающими веществами (например, стеарат магния, тальк, диоксид кремния); дезинтегрантами (например, крахмалгликолят натрия, поперечно–сшитый повидон, поперечно–сшитая натрий–карбоксиметилцеллюлоза); поверхностно–активными или диспергирующими или смачивающими агентами (например, лаурилсульфат натрия); консервантами (например, метил п–гидроксибензоат, пропил п–гидроксибензоат, сорбиновая кислота); ароматизаторами, усилителями вкуса и подсластителям. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки могут быть необязательно покрыты оболочкой или надрезаны и могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение соединения с использованием, например,

гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях для обеспечения желаемого профиля высвобождения. Таблетки могут быть необязательно обеспечены покрытием, например, для воздействия на высвобождение, например энтеросолюбильным покрытием, для обеспечения высвобождения в частях кишечника, отличных от желудка.

Мази обычно получают из соединения и парафиновой или смешивающейся с водой мазевой основы.

Кремы обычно получают из соединения и кремовой основы «масло в воде». При желании водная фаза основы крема может включать, например, по меньшей мере, примерно 30% мас./мас. многоатомного спирта, то есть спирта, имеющего две или более гидроксильные группы, такого как пропиленгликоль, бутан–1,3–диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль и их смеси. Составы для местного применения могут по желанию включать соединение, которое усиливает поглощение или проникновение соединения через кожу или другие пораженные участки. Примеры таких усилителей проникновения через кожу включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

Эмульсии обычно получают из соединения и масляной фазы, которая может необязательно содержать только эмульгатор (иначе известный как эмульгатор), или она может содержать смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом или как с жиром, так и с маслом. Предпочтительно, гидрофильный эмульгатор включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Также предпочтительно включать как масло, так и жир. Вместе эмульгатор(ы) с или без стабилизатора(ов) составляют так называемый эмульгирующий воск, а воск вместе с маслом и/или жиром составляют так называемую эмульгирующую основу мази, которая образует масляно–дисперсную фазу составов кремов.

Подходящие эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии включают Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и лаурилсульфат натрия. Выбор подходящих масел или жиров для состава основан на достижении желаемых косметических свойств, поскольку растворимость соединения в большинстве масел, которые могут быть использованы в фармацевтических эмульсионных составах, может быть очень низкой. Таким образом, крем предпочтительно должен быть нежирным, не окрашенным и моющимся продуктом с подходящей консистенцией, для избежания утечки из тюбиков или других емкостей. Простые или разветвленные, одно– или двухосновные алкиловые эфиры, такие как диизоадипат, изоцетилстеарат, пропиленгликоль, диэфир кокосовых жирных кислот, изопропилмиристат, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2–этилгексилпальмитат или смесь разветвленных цепей эфиров известная как Crodamol CAP может быть использована, последние три являются предпочтительными сложными эфирами. Они могут использоваться отдельно или в комбинации, в зависимости от требуемых свойств. В качестве альтернативы можно использовать липиды с высокой температурой плавления, такие как белый мягкий парафин и/или жидкий парафин или другие минеральные масла.

Композиции, подходящие для интраназального введения, где носитель представляет собой жидкость, включают, например, назальный спрей, назальные капли или путем аэрозольного введения посредством небулайзера, включают водные или масляные растворы соединения.

Составы, подходящие для интраназального введения, где носитель представляет собой твердое вещество, включают, например, составы, представленные в виде грубого порошка, имеющего размер частиц, например, в диапазоне от около 20 до около 500 микрон, который вводят так, чтобы нюхают, то есть, быстро вдыхая через носовой проход из контейнера с порошком, проведенного близко к носу.

Композиции, подходящие для ингаляционного введения (например, путем ингаляционной или инсуффляционной терапии), включают препараты, представленные в виде аэрозольного спрея из герметичной упаковки, с использованием подходящего пропеллента, такого как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другие подходящие газы.

Составы, подходящие для глазного введения, включают глазные капли, в которых соединение растворяют или суспендируют в подходящем носителе, особенно в водном растворителе для соединения.

Композиции, подходящие для ректального введения, могут быть представлены в виде суппозитория с подходящей основой, содержащей, например, натуральные или отвержденные масла, воски, жиры, полужидкие или жидкие полиолы, например масло какао или салицилат; или в виде раствора или суспензии для лечения клизмой.

Составы, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде пессариев, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или составов спрея, содержащихся в дополнение к соединению, такие носители, которые известны в данной области техники, являются подходящими.

Составы, подходящие для парентерального введения (например, путем инъекции), включают водные или неводные, изотонические, апирогенные, стерильные жидкости (например, растворы, суспензии), в которых соединение растворено, суспендировано или иным образом обеспечено (например, в липосоме или другой микрочастице). Такие жидкости могут дополнительно содержать другие фармацевтически приемлемые ингредиенты, такие как антиоксиданты, буферы, консерванты, стабилизаторы, бактериостаты, суспендирующие агенты, загустители и растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью (или другой соответствующей жидкостью организма) предполагаемого получателя. Примеры эксципиентов включают, например, воду, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и тому подобное. Примеры подходящих изотонических носителей для использования в таких составах включают инъекцию хлорида натрия, раствор Рингера или инъекцию Рингера с лактатом. Как правило, концентрация соединения в жидкости составляет от около 1 нг/мл до около 100 мкг/мл, например от около 10 нг/мл до около 10 мкг/мл, например от около 10 нг/мл до около 1 мкг/мл. Композиции могут быть представлены в герметичных контейнерах с

разовой дозой или несколькими дозами, например, в ампулах и флаконах, и могут храниться в высушенных сублимацией (лиофилизированных) условиях, требующих только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекции, непосредственно перед использованием. Инъекционные растворы и суспензии для немедленного введения могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Дозировка

Специалист в данной области поймет, что подходящие дозировки соединений и композиций, содержащих соединения, могут варьироваться от пациента к пациенту. Определение оптимальной дозировки, как правило, будет включать баланс уровня терапевтической пользы с любым риском или вредными побочными эффектами. Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая, но не ограничиваясь этим, активность конкретного соединения, путь введения, время введения, скорость выведения соединения, продолжительность лечения, др. лекарственные препараты, соединения и/или материалы, используемые в комбинации, тяжесть состояния, а также вид, пол, возраст, вес, состояние, общее состояние здоровья и предыдущая история болезни пациента. Количество соединения и способ его введения в конечном итоге будут оставлены на усмотрение врача, ветеринарного врача или клинициста, хотя, как правило, дозировка будет выбрана для достижения локальных концентраций в месте действия, которые достигают желаемого эффекта, не вызывая существенного вредного или побочных эффектов

Введение может быть осуществлено в одной дозе, непрерывно или периодически (например, в разделенных дозах с соответствующими интервалами) в течение курса лечения. Способы определения наиболее эффективных средств и дозировки введения хорошо известны специалистам в данной области и будут варьироваться в зависимости от состава, используемого для терапии, цели терапии, клеток–мишеней, подвергаемых лечению, и субъекта, являющегося объектом лечения. Однократное или многократное введение может осуществляться с учетом уровня дозы и схемы, выбранной лечащим врачом, ветеринаром или клиницистом.

Когда соединение представляет собой соль, сложный эфир, амид, пролекарство или тому подобное, вводимое количество рассчитывается на основе исходного соединения, и поэтому фактический вес, который необходимо использовать, увеличивается пропорционально.

Способы синтеза

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ синтеза соединения, описанный в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации способ включает стадии, описанные в общих синтезах, описанных в настоящем документе.

Примеры

Общие пути синтеза

На схемах 1 и 2 ниже показаны общие синтезы, использованные для получения соединений согласно изобретению:

Схема 1

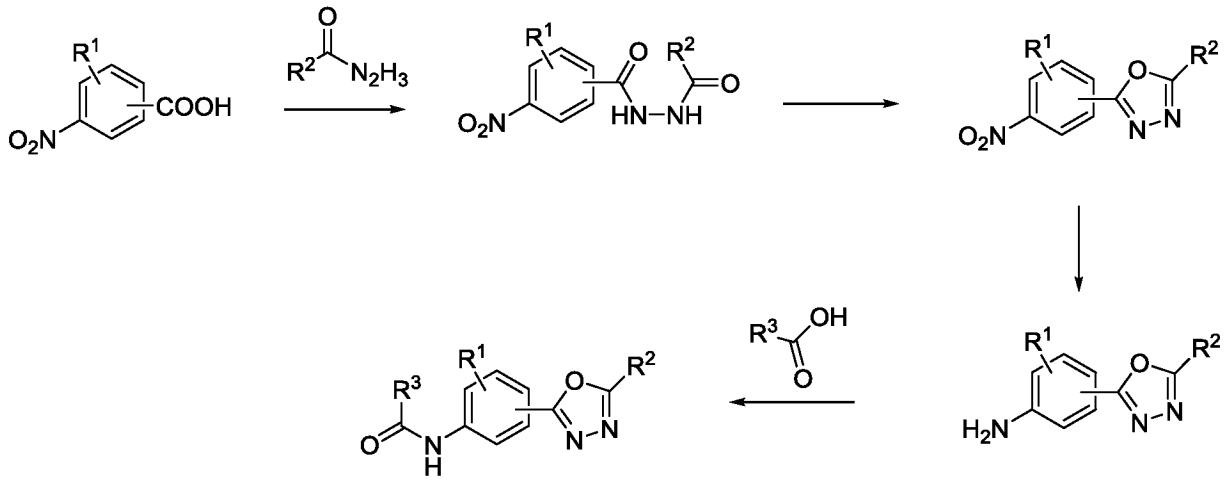
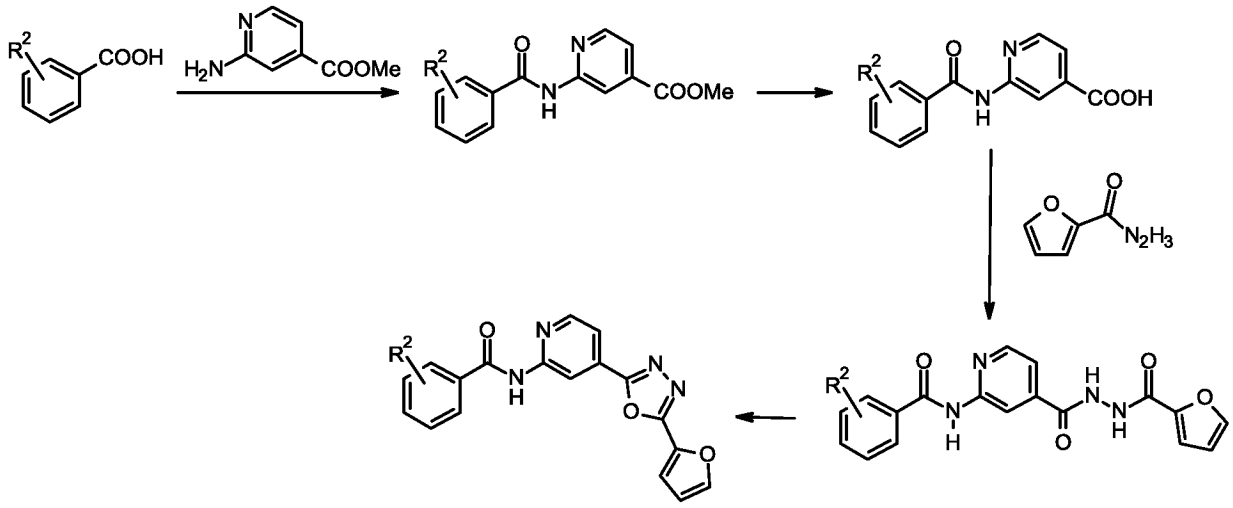
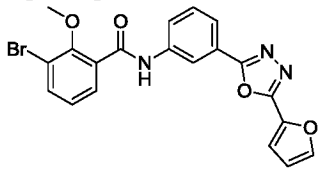


Схема 2



Синтез некоторых специфических соединений в соответствии с этими схемами реакций представлен в Примерах ниже.

Пример 1



3–*Бром*–N–(3–(5–*(фуран–2–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метоксибензамид* **(Соединение 192)**

Согласно методике синтеза, изображенной на Схеме 1,3–бром–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метоксибензамид можно получить следующим образом:

а) N'–(3–нитробензоил)фуран–2–карбогидразид: К раствору 3–нитробензойной кислоты (10,0 г, 59,8 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли N, N–диметилформамид

(0,1 мл) и оксалилхлорид (7,7 мл, 89,8 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением хлорангидрида.

Полученный хлорангидрид растворяли в тетрагидрофуране (50 мл) и добавляли по каплям к суспензии гидразида 2–фуроевой кислоты (7,6 г, 60,4 ммоль) и безводного карбоната натрия (6,3 г, 59,8 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) и воде (50 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °Св течение 1 часа, и при комнатной температуре в течение 6 часов. Наблюдался обильный осадок. Продукт собирали фильтрованием и промывали водой, затем окончательно высушивали в вакууме с получением 14,0 г(85,1% выход) N'–(3–нитробензоил)фуран–2–карбогидразида в виде белого твердого вещества.

b) 2–(Фуран–2–ил)–5–(3–нитрофенил)–1,3,4–оксадиазол: N'–(3–нитробензоил)фуран–2–карбогидразид (14,0 г, 50,9 ммоль) растворяли в оксихлориде фосфора (70 мл) и смесь перемешивали с нагреванием при 80 °Св течение 5 часов. Оксихлорид фосфора упаривали при пониженном давлении и к остатку добавляли воду. Смесь экстрагировали дихлорметаном и органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 12,3 г(93,9% выход) 2–(фуран–2–ил)–5–(3–нитрофенил)–1,3,4–оксадиазола в виде желтого твердого вещества.

c) 3–(5–(Фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилин: Смесь 2–(фуран–2–ил)–5–(3–нитрофенил)–1,3,4–оксадиазола (12,3 г, 47,8 ммоль) и Ренея–Ni (2,0 г) в метаноле (100 мл) перемешивали при 50 °Св течение 16 часов под 2,0 МПа водородной атмосферы. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=50/1) с получением 9,4 г(86,5% выход) 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина в виде белого твердого вещества.

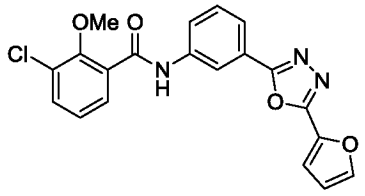
d) 3–Бром–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метоксибензамид: Смесь 3–бром–2–метоксибензойной кислоты (122,0 мг, 0,53 ммоль) и N, N–диметилформамида (0,01 мл) в тионилхлориде (0,5 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 1 часа. Избыток тионилхлорида упаривали при пониженном давлении с получением хлорангидрида.

Полученный хлорангидрид растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли по каплям к раствору 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,44 ммоль) и триэтиламина (62,3 мг, 0,62 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0 °С. Реакционной смеси давали нагреться медленно до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (175,5 мг, 90,6% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,73 (с, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 8,10 (с, 1Н), 7,92 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,83–7,80 (м, 2Н), 7,63–7,59 (м, 2Н), 7,44 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,22 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 6,85–6,84 (м, 1Н), 3,84 (с, 3Н);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{20}H_{15}BrN_3O_4]^+$: 440,0246. Найдено 440,0246.

Пример 2



3–*Хлор*–N–(3–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–2–*метоксибензамид*

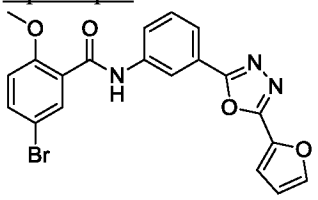
(Соединение 193)

3–Хлор–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метоксибензамид может быть получен как в Примере 1, но из 3–хлор–2–метоксибензойной кислоты (98,5 мг, 0,53 ммоль) и 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,44 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (163,0 мг, 93,6% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,72 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,10 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,82 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,62 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,57–7,55 (м, 1H), 7,45 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,31–7,27 (м, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 3,86 (с, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{20}H_{15}ClN_3O_4]^+$: 396,0751. Найдено 396,0756.

Пример 3



5–Бром–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метоксибензамид

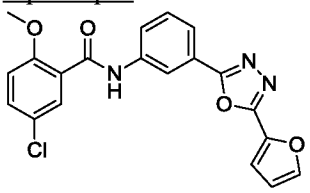
(Соединение 120)

5–Бром–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метоксибензамид может быть получен как в Примере 1, но из 5–бром–2–метоксибензойной кислоты (122,0 мг, 0,53 ммоль), 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,44 ммоль) и триэтиламина (58,7 мг, 0,58 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (184,5 мг, 95,2% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,50 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,10 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,60 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,17 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,85–6,83 (м, 1H), 3,89 (с, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{20}H_{15}BrN_3O_4]^+$: 440,0246. Найдено 440,0221.

Пример 4



5–Хлор–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метоксибензамид

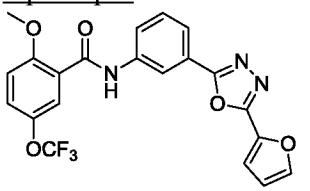
(Соединение 124)

5–Хлор–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метоксибензамид может быть получен как в Примере 1, но из 5–хлор–2–метоксибензойной кислоты (98,5 мг, 0,53 ммоль) и 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,44 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (162,9 мг, 93,5% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,50 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,10 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,64–7,55 (м, 3H), 7,44 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,85–6,83 (м, 1H), 3,90 (с, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{20}H_{15}ClN_3O_4]^+$: 396,0751. Найдено 396,0749.

Пример 5



N–(3–(5–*(Фуран–2–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)фенил)*–2–*метокси*–5–*(трифторметокси)бензамид*

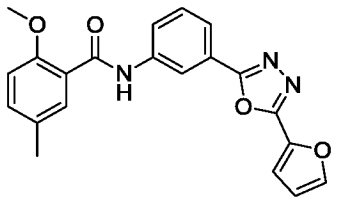
(Соединение 279)

N–(3–(5–(Фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метокси–5–(трифторметокси)бензамид может быть получен как в Примере 1, но из 2–метокси–5–(трифторметокси)бензойной кислоты (124,7 мг, 0,53 ммоль) и 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,44 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (177,9 мг, 90,8% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,53 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,11–8,10 (м, 1H), 7,93–7,91 (м, 1H), 7,82–7,80 (м, 1H), 7,63–7,53 (м, 3H), 7,45 (дд, J=0,4, 3,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 3,93 (с, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{21}H_{15}F_3N_3O_5]^+$: 446,0964. Найдено 446,0960.

Пример 6



N–(3–(5–*(Фуран–2–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)фенил)–2–*метокси*–5–*метилбензамид*

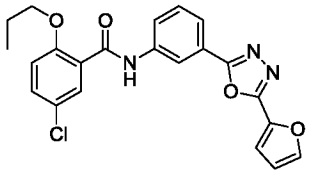
(Соединение 197)

N–(3–(5–(Фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метокси–5–метилбензамид может быть получен как в Примере 1, но из 2–метокси–5–метилбензойной кислоты (87,7 мг, 0,53 ммоль) и 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,44 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (155,8 мг, 94,3% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,39 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,10 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,0 Гц,1H), 7,79 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,59 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,47–7,44 (м, 2H), 7,33 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,4 Гц,1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,30 (с, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{21}H_{18}N_3O_4]^+$: 376,1297. Найдено 376,1310.

Пример 7



5–*Хлор*–N–(3–(5–*(фуран–2–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)фенил)–2–*пропоксибензамид*

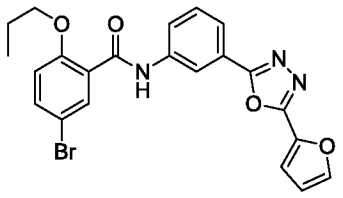
(Соединение 123)

5–Хлор–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–пропоксибензамид может быть получен как в Примере 1, но из 5–хлор–2–пропоксибензойной кислоты (113,3 мг, 0,53 ммоль) и 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,44 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (171,8 мг, 92,1% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,47 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,10 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,0 Гц,1H), 7,64 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,61 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,44 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 4,08 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,81–1,74 (м, 2H), 0,96 (т, J=7,4 Гц, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{22}H_{19}ClN_3O_4]^+$: 424,1064. Найдено 424,1078.

Пример 8



*5–Бром–*N*–(3–(5–(фуран–2–ил)–*1,3,4*–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–пропоксибензамид*

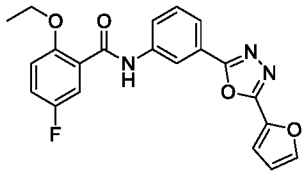
(Соединение 119)

5–Бром–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–пропоксибензамид может быть получен как в Примере 1, но из 5–бром–2–пропоксибензойной кислоты (136,8 мг, 0,53 ммоль) и 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,44 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (191,4 мг, 92,9% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,47 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,10 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,80 (д, J=7,6 Гц,1H), 7,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,63–7,59 (м, 1H), 7,44 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,17 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,85–6,84(м, 1H), 4,07 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,80–1,73 (м, 2H), 0,96 (т, J=7,4 Гц, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{22}H_{19}BrN_3O_4$]$^+$: 468,0559. Найдено 468,0568.

Пример 9



*2–Этокси–5–фтор–*N*–(3–(5–(фуран–2–ил)–*1,3,4*–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид*

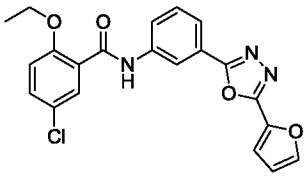
(Соединение 125)

2–Этокси–5–фтор–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид может быть получен как в Примере 1, но из 2–этокси–5–фторбензойной кислоты (97,2 мг, 0,53 ммоль) и 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,44 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (159,4 мг, 92,1% выход) в виде бежевого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,49 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,11 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,88–7,85 (м, 1H), 7,81 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,63–7,59 (м, 1H), 7,50 (дд, J=3,2, 8,8 Гц, 1H), 7,45 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,40–7,34 (м, 1H), 7,22 (дд, J=4,4, 9,2 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 4,17 (к, J=6,8 Гц, 2H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{21}H_{17}FN_3O_4$]$^+$: 394,1203. Найдено 394,1200.

Пример 10



5–Хлор–2–этокси–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид

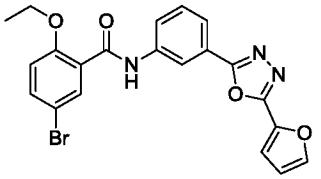
(Соединение 122)

5–Хлор–2–этокси–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид может быть получен как в Примере 1, но из 5–хлор–2–этоксибензойной кислоты (105,9 мг, 0,53 ммоль) и 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,44 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (170,6 мг, 94,6% выход) в виде бледно–желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,48 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,11 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,87 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,81 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,61 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,57–7,54 (м, 1H), 7,44 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 4,18 (к, J=6,8 Гц, 2H), 1,38 (т, J=7,0 Гц, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{21}H_{17}ClN_3O_4]^+$: 410,0908. Найдено 410,0910.

Пример 11



5–*Бром*–2–*этокси*–N–(3–(5–*(фуран–2–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид*

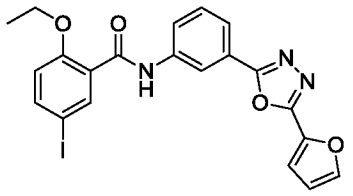
(Соединение 118)

5–Бром–2–этокси–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид может быть получен как в Примере 1, но из 5–бром–2–этоксибензойной кислоты (129,4 мг, 0,53 ммоль) и 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,44 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (187,9 мг, 94,0% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,47 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,10 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,61 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 4,17 (к, J=6,8 Гц, 2H), 1,38 (т, J=6,8 Гц, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{21}H_{17}BrN_3O_4]^+$: 454,0402. Найдено 454,0406.

Пример 12



2–*Этокси*–N–(3–(5–*(фуран–2–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)фенил)*–5–*йодобензамид

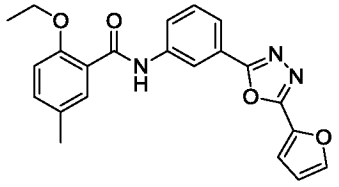
(Соединение 200)

2–Этокси–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–5–йодобензамид может быть получен как в Примере 1, но из 2–этокси–5–йодобензойной кислоты (154,2 мг, 0,53 ммоль) и 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,44 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (197,6 мг, 89,6% выход) в виде бледно–желтого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,44 (с, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 8,10 (д, J=0,8 Гц, 1Н), 7,90 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,86 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,82–7,79 (м, 2Н), 7,62–7,58 (м, 1Н), 7,44 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 7,04 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 6,85–6,84 (м, 1Н), 4,17 (к, J=6,8 Гц, 2Н), 1,38 (т, J=6,8 Гц, 3Н);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{21}H_{17}IN_3O_4$]$^+$: 502,0264. Найдено 502,0264.

Пример 13



2–*Этокси*–N–(3–(5–*(фуран–2–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)фенил)*–5–*метилбензамид*

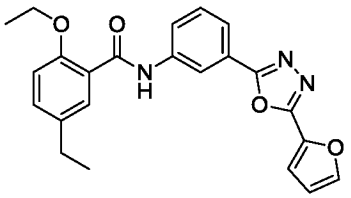
(Соединение 218)

2–Этокси–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–5–метилбензамид может быть получен как в Примере 1, но из 2–этокси–5–метилбензойной кислоты (95,1 мг, 0,53 ммоль) и 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,44 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (160,4 мг, 93,6% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,40 (с, 1Н), 8,63 (с, 1Н), 8,11 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,86 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,79 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,60 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 7,52 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,45 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 7,32 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1Н), 7,08 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,85–6,84 (м, 1Н), 4,16 (к, J=6,8 Гц, 2Н), 2,30 (с, 3Н), 1,40 (т, J=6,8 Гц, 3Н);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{22}H_{20}N_3O_4$]$^+$: 390,1454. Найдено 390,1458.

Пример 14



2–*Этокси*–5–*этил*–N–(3–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)бензамид*

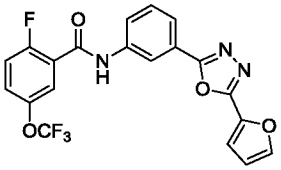
(Соединение 219)

2–Этокси–5–этил–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид может быть получен как в Примере 1, но из 2–этокси–5–этилбензойной кислоты (102,6 мг, 0,53 ммоль) и 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,44 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (170,6 мг, 96,1% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,40 (с, 1Н), 8,63 (с, 1Н), 8,11 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,86 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,79 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,60 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 7,54 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,44 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,35–7,33 (м, 1Н), 7,10 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,85–6,84 (м, 1Н), 4,16 (к, J=6,8 Гц, 2Н), 2,61 (к, J=7,6 Гц, 2Н), 1,40(т, J=6,8 Гц, 3Н), 1,18 (т, J=7,6 Гц, 3Н);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{23}H_{22}N_3O_4]^+$: 404,1610. Найдено 404,1607.

Пример 15



2–*Фтор*–N–(3–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–5–*(трифторметокси)бензамид*

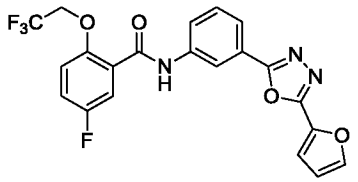
(Соединение 211)

2–Фтор–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–5–(трифторметокси)бензамид может быть получен как в Примере 1, но из 2–фтор–5–(трифторметокси)бензойной кислоты (118,3 мг, 0,53 ммоль) и 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,44 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (179,4 мг, 94,1% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,87 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,10 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,94 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,84 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,78–7,76 (м, 1Н), 7,68–7,61 (м, 2Н), 7,58–7,54 (м, 1Н), 7,45 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 6,85–6,84 (м, 1Н);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{20}H_{12}F_4N_3O_4]^+$: 434,0764. Найдено 434,0765.

Пример 16



*5–Фтор–*N*–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–(2,2,2–трифторэтокси)бензамид*

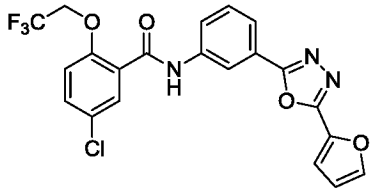
(Соединение 228)

5–Фтор–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–(2,2,2–трифторэтокси)бензамид может быть получен как в Примере 1, но из 5–фтор–2–(2,2,2–трифторэтокси)бензойной кислоты (125,7 мг, 0,53 ммоль) и 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,44 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (178,7 мг, 90,8% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,54 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,11 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,87–7,84 (м, 1H), 7,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=3,2, 8,4 Гц, 1H), 7,45–7,41 (м, 2H), 7,36–7,32 (м, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 4,86 (к, J=8,8 Гц, 2H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{21}H_{14}F_4N_3O_4]^+$: 448,0920. Найдено 448,0917.

Пример 17



*5–Хлор–*N*–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–(2,2,2–трифторэтокси)бензамид*

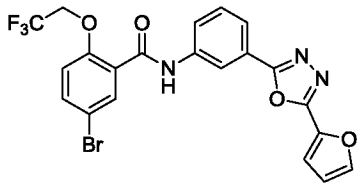
(Соединение 225)

5–Хлор–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–(2,2,2–трифторэтокси)бензамид может быть получен как в Примере 1, но из 5–хлор–2–(2,2,2–трифторэтокси)бензойной кислоты (134,4 мг, 0,53 ммоль) и 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,44 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (189,6 мг, 92,9% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,55 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,11–8,10 (м, 1H), 7,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,81 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,66–7,59 (м, 3H), 7,44 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 4,88 (к, J=8,8 Гц, 2H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{21}H_{14}ClF_3N_3O_4]^+$: 464,0625. Найдено 464,0627.

Пример 18



*5–Бром–*N*–(3–(5–(фуран–2–ил)–*1,3,4*–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–(*2,2,2*–трифторэтокси)бензамид*

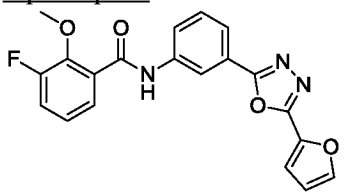
(Соединение 226)

5–Бром–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–(2,2,2–трифторэтокси)бензамид может быть получен как в Примере 1, но из 5–бром–2–(2,2,2–трифторэтокси)бензойной кислоты (157,9 мг, 0,53 ммоль) и 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,44 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (207,5 мг, 92,8% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,55 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,13 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,77–7,72 (м, 2H), 7,61 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 4,88 (к, J=8,8 Гц, 2H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{21}H_{14}BrF_3N_3O_4]^+$: 508,0120. Найдено 508,0105.

Пример 19



*3–Фтор–*N*–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–*1,3,4*–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метоксибензамид*

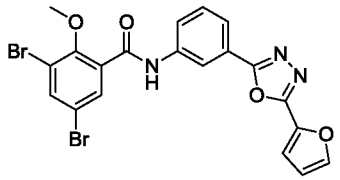
(Соединение 220)

3–Фтор–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метоксибензамид может быть получен как в Примере 1, но из 3–фтор–2–метоксибензойной кислоты (89,8 мг, 0,53 ммоль) и 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,44 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (158,0 мг, 94,7% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,66 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,11 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,61 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,48–7,39 (м, 3H), 7,27–7,22 (м, 1H), 6,85–6,83 (м, 1H), 3,94 (д, J=1,2 Гц, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{20}H_{15}FN_3O_4]^+$: 380,1047. Найдено 380,1048.

Пример 20



3,5–*Дибром*–N–(3–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–2–*метоксибензамид*

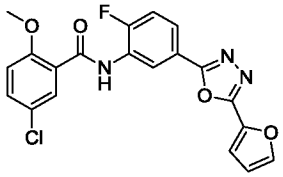
(Соединение 168)

3,5–Дибром–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метоксибензамид может быть получен как в Примере 1, но из 3,5–дибром–2–метоксибензойной кислоты (163,6 мг, 0,53 ммоль) и 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,44 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (205,0 мг, 89,7% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,80 (с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 8,10 (с, 1Н), 8,06 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,90 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,84–7,82 (м, 2Н), 7,62 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 7,44 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 6,85–6,83 (м, 1Н), 3,84 (с, 3Н);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{20}H_{14}Br_2N_3O_4]^+$: 517,9351. Найдено 517,9350.

Пример 21



5–*Хлор*–N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–2–*метоксибензамид*

(Соединение 184)

Согласно методике синтеза, изображенной на Схеме 1, 5–хлор–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метоксибензамид можно получить следующим образом:

а) N'–(4–фтор–3–нитробензоил)фуран–2–карбогидразид: К раствору 4–фтор–3–нитробензойной кислоты (10,0 г, 54,0 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли N, N–диметилформамид (0,1 мл) и оксалилхлорид (6,9 мл, 81,0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением хлорангидрида.

Полученный хлорангидрид растворяли в тетрагидрофуране (50 мл) и добавляли по каплям к суспензии гидразида 2–фуроевой кислоты (6,9 г, 54,5 ммоль) и безводного карбоната натрия (5,7 г, 54,0 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) и воде (50 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °Св течение 1 часа, и при комнатной температуре в течение 6 часов. Наблюдался обильный осадок. Продукт собирали фильтрованием и промывали

водой, затем окончательно высушивали в вакууме с получением 14,4 г(91,0% выход) N'–(4–фтор–3–нитробензоил)фуран–2–карбогидразида в виде желтого твердого вещества.

b) 2–(4–Фтор–3–нитрофенил)–5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол: N'–(4–фтор–3–нитробензоил)фуран–2–карбогидразид (14,4 г, 49,1 ммоль) растворяли в оксихлориде фосфора (70 мл) и смесь перемешивали с нагреванием при 80 °Св течение 5 часов. Оксихлорид фосфора упаривали при пониженном давлении и к остатку добавляли воду. Смесь экстрагировали дихлорметаном и органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 12,5 г(92,6% выход) 2–(4–фтор–3–нитрофенил)–5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазола в виде желтого твердого вещества.

c) 2–Фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилин: Смесь 2–(4–фтор–3–нитрофенил)–5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазола (12,5г, 45,4ммоль) и Ренея Ni (2,0г) в метаноле (100 мл) перемешивали при 50 °Св течение 16 часов под 2,0 МПа водородной атмосферы. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=50/1) с получением 9,3 г(83,6% выход) 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина в виде белого твердого вещества.

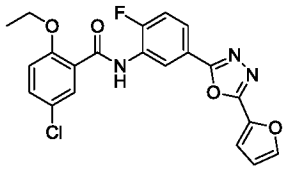
d) 5–Хлор–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метоксибензамид: Смесь 5–хлор–2–метоксибензойной кислоты (91,3 мг, 0,49 ммоль) и N, N–диметилформамида (0,01мл) в тионилхлориде (0,5 мл) перемешивали с холодильником в течение 1 часа. Избыток тионилхлорида упаривали при пониженном давлении с получением хлорангидрида.

Полученный хлорангидрид растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли по каплям к раствору 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль) и триэтиламина (57,8 мг, 0,57 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0 °С. Реакционной смеси давали нагреться медленно до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (154,9 мг, 91,8% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,40 (с, 1H), 8,92–8,90 (м, 1H), 8,10 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,91–7,87 (м, 2H), 7,65–7,56 (м, 2H), 7,46 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,85–6,83 (м, 1H), 4,01 (с, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{20}H_{14}ClFN_3O_4$]$^+$: 414,0657. Найдено 414,0658.

Пример 22



5–*Хлор*–2–*этокси*–N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)бензамид*

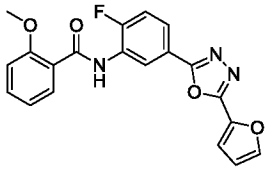
(Соединение 216)

5–Хлор–2–этокси–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид может быть получен как в Примере 21, но из 5–хлор–2–этоксибензойной кислоты (98,2 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (159,6 мг, 91,5% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,43 (с, 1H), 9,08 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,94 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,86–7,82 (м, 1H), 7,64–7,55 (м, 2H), 7,44 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,28 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,84–6,83 (м, 1H), 4,27 (к, J=6,8 Гц, 2H), 1,48 (т, J=6,8 Гц, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{21}H_{16}ClFN_3O_4]^+$: 428,0813. Найдено 428,0812.

Пример 23



N–(2–*Фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–2–*метоксибензамид*

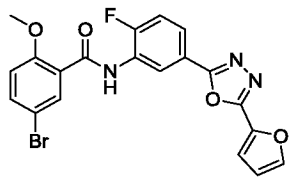
(Соединение 128)

N–(2–Фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метоксибензамид может быть получен как в Примере 21, но из 2–метоксибензойной кислоты (74,5 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (140,8 мг, 91,0% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,44 (с, 1H), 9,01 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,99 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,90–7,86 (м, 1H), 7,63–7,57 (м, 2H), 7,46 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,16 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,85–6,83 (м, 1H), 4,03 (с, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{20}H_{15}FN_3O_4]^+$: 380,1047. Найдено 380,1052.

Пример 24



*5–Бром–*N*–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–*1,3,4*–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метоксибензамид*

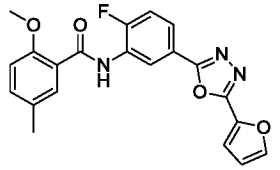
(Соединение 183)

5–Бром–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метоксибензамид может быть получен как в Примере 21, но из 5–бром–2–метоксибензойной кислоты (113,1 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (179,5 мг, 96,0% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,40 (с, 1Н), 8,92–8,90 (м, 1Н), 8,11 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 8,00 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,93–7,89 (м, 1Н), 7,77 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1Н), 7,60 (дд, J=8,8, 10,4 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,26 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 6,85–6,84 (м, 1Н), 4,01 (с, 3Н);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{20}H_{14}BrFN_3O_4]^+$: 458,0152. Найдено 458,0159.

Пример 25



*N–(2–Фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–*1,3,4*–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метокси–5–метилбензамид*

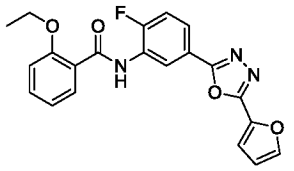
(Соединение 300)

N–(2–Фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метокси–5–метилбензамид может быть получен как в Примере 21, но из 2–метокси–5–метилбензойной кислоты (81,4 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (154,4 мг, 96,2% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,47 (с, 1Н), 9,03 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 8,11 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,91–7,87 (м, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,61 (дд, J=8,8, 10,4 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 7,44–7,41 (м, 1Н), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,86–6,84 (м, 1Н), 4,01 (с, 3Н), 2,33 (с, 3Н);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{21}H_{17}FN_3O_4]^+$: 394,1203. Найдено 394,1205.

Пример 26



2–Этокси–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид

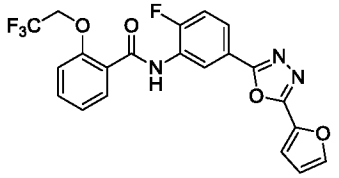
(Соединение 215)

2–Этокси–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид может быть получен как в Примере 21, но из 2–метокси–5–метилбензойной кислоты (81,4 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (150,1 мг, 93,5% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,47 (с, 1Н), 9,19 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 8,11 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 8,09–8,06 (м, 1Н), 7,88–7,84 (м, 1Н), 7,63–7,59 (м, 2Н), 7,46 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,28 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,18–7,14 (м, 1Н), 6,85–6,84 (м, 1Н), 4,31 (к, J=6,8 Гц, 2Н), 1,51 (т, J=6,8 Гц, 3Н);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{21}H_{17}FN_3O_4$]$^+$: 394,1203. Найдено 394,1228.

Пример 27



N–(2–*Фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–2–(2,2,2–*трифторэтокси)бензамид*

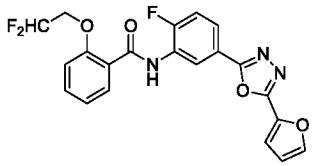
(Соединение 313)

N–(2–Фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–(2,2,2–трифторэтокси)бензамид может быть получен как в Примере 21, но из 2–(2,2,2–трифторэтокси)бензойной кислоты (107,9 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (160,0 мг, 87,7% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,10 (с, 1Н), 8,93 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 8,11 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,92–7,85 (м, 2Н), 7,63–7,57 (м, 2Н), 7,46 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 7,34 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,25–7,22 (м, 1Н), 6,85–6,84 (м, 1Н), 4,98 (к, J=8,8 Гц, 2Н);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{21}H_{14}F_4N_3O_4$]$^+$: 448,0920. Найдено 448,0918.

Пример 28



2–(2,2–*Дифторэтокси)*–N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)бензамид*

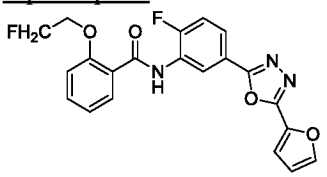
(Соединение 314)

2–(2,2–Дифторэтокси)–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид может быть получен как в Примере 21, но из 2–(2,2–дифторэтокси)бензойной кислоты (99,1 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (156,8 мг, 89,5% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,16 (с, 1H), 8,99 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,95 (д, J=6,4 Гц, H), 7,91–7,87 (м, 1H), 7,63–7,58 (м, 2H), 7,46 (д, J=3,2Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 6,50 (тт, J=3,2, 54,6 Гц, 1H), 4,58 (дт, J=3,2, 14,4 Гц, 2H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{21}H_{15}F_3N_3O_4]^+$: 430,1015. Найдено 430,1007.

Пример 29



N–(2–*Фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–2–(2–*фторэтокси)бензамид*

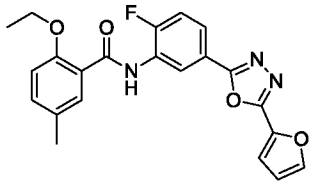
(Соединение 315)

N–(2–Фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–(2–фторэтокси)бензамид может быть получен как в Примере 21, но из 2–(2–фторэтокси)бензойной кислоты (90,2 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (155,8 мг, 92,8% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,41 (с, 1H), 9,12 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,06 (д, J=6,8 Гц, H), 7,91–7,88 (м, 1H), 7,65–7,60 (м, 2H), 7,48 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23–7,19 (м, 1H), 6,86–6,85 (м, 1H), 4,98–4,96 (м, 1H), 4,86–4,84 (м, 1H), 4,59–4,57 (м, 1H), 4,51–4,50 (м, 1H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{21}H_{16}F_2N_3O_4]^+$: 412,1109. Найдено 412,1095.

Пример 30



2–Этокси–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–5–метилбензамид

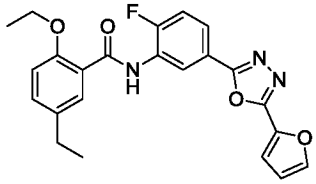
(Соединение 221)

2–Этокси–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–5–метилбензамид может быть получен как в Примере 21, но из 2–этокси–5–метилбензойной кислоты (88,3 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (151,8 мг, 91,3% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 9,16 (дд, J=1,6, 3,4 Гц, 1H), 8,10 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,82–7,78 (м, 1H), 7,58–7,53 (м, 1H), 7,43 (д, J=3,2Гц, 1H), 7,37–7,35 (м, 1H), 7,12 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,84–6,83 (м, 1H), 4,24 (к, J=6,8 Гц, 2H), 2,92 (с, 3H), 1,48 (т, J=6,8Гц, 1H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{22}H_{19}FN_3O_4$]$^+$: 408,1360. Найдено 408,1356.

Пример 31



2–Этокси–5–этил–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид

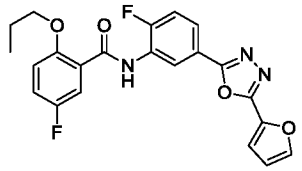
(Соединение 222)

2–Этокси–5–этил–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид может быть получен как в Примере 21, но из 2–этокси–5–этилбензойной кислоты (95,2 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (159,2 мг, 92,6% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,55 (с, 1H), 9,19 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,85–7,82 (м, 1H), 7,62–7,57 (м, 1H), 7,46–7,41 (м, 2H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 4,27 (к, J=6,8 Гц, 2H), 2,62 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,49 (т, J=6,8 Гц, 3H), 1,19 (т, J=7,6 Гц, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{23}H_{21}FN_3O_4$]$^+$: 422,1516. Найдено 422,1520.

Пример 32



5–*Фтор*–N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–2–*пропоксибензамид*

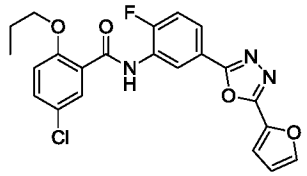
(Соединение 210)

5–Фтор–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–пропоксибензамид может быть получен как в Примере 21, но из 5–фтор–2–пропоксибензойной кислоты (97,1 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (171,0 мг, 98,5% выход) в виде бледно–желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,47 (с, 1H), 9,11–9,09 (м, 1H), 8,10 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,87–7,83 (м, 1H), 7,74 (дд, J=3,6, 9,2 Гц, 1H), 7,61–7,56 (м, 1H), 7,46–7,41 (м, 2H), 7,31–7,28 (м, 1H), 6,84–6,83 (м, 1H), 4,18 (т, J=6,6 Гц, 2H), 1,91–1,85 (м, 2H), 1,02 (т, J=7,2 Гц, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{22}H_{18}F_2N_3O_4]^+$: 426,1265. Найдено 426,1273,

Пример 33



5–*Хлор*–N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–2–*пропоксибензамид*

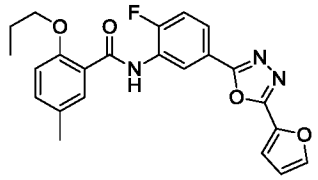
(Соединение 209)

5–Хлор–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–пропоксибензамид может быть получен как в Примере 21, но из 5–хлор–2–пропоксибензойной кислоты (105,2 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (169,3 мг, 93,9% выход) в виде бледно–желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,41 (д, J=1,6 Гц, 1H), 9,07 (дд, J=1,6, 7,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,89–7,85 (м, 1H), 7,64–7,58 (м, 2H), 7,45 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 4,19 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,91–1,86 (м, 2H), 1,02 (т, J=7,2 Гц, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{22}H_{18}ClFN_3O_4]^+$: 442,0970. Найдено 442,0961.

Пример 34



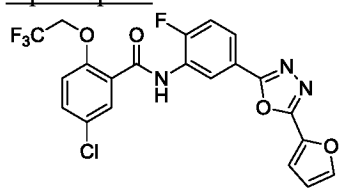
N–(2–*Фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–5–*метил*–2–*пропоксибензамид*

(Соединение 208)

N–(2–Фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–5–метил–2–пропоксибензамид может быть получен как в Примере 21, но из 5–метил–2–пропоксибензойной кислоты (95,2 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (165,2 мг, 96,1% выход) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,48 (д, J=1,6 Гц, 1H), 9,16 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,86–7,83 (м, 2H), 7,62–7,57 (м, 1H), 7,45 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 4,17 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,92–1,87 (м, 2H), 1,02 (т, J=7,4 Гц, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{23}H_{21}FN_3O_4$]$^+$: 422,1516. Найдено 422,1519.

Пример 35



5–*Хлор*–N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–2–(2,2,2–*трифторэтокси)бензамид*

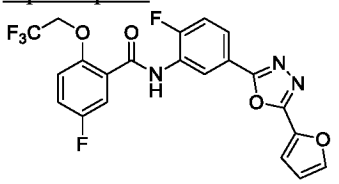
(Соединение 316)

5–Хлор–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–(2,2,2–трифторэтокси)бензамид может быть получен как в Примере 21, но из 5–хлор–2–(2,2,2–трифторэтокси)бензойной кислоты (124,7 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (191,0 мг, 97,2% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,24 (с, 1H), 8,85 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,94–7,91 (м, 1H), 7,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,68–7,65 (м, 1H), 7,62–7,57 (м, 1H), 7,46 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 4,95 (к, J=8,8 Гц, 2H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{21}H_{13}ClF_4N_3O_4$]$^+$: 482,0531. Найдено 482,0518.

Пример 36



5–*Фтор*–N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–2–(2,2,2–*трифторэтокси)бензамид*

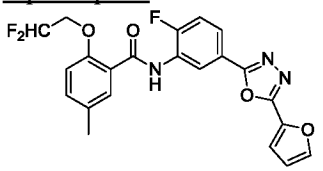
(Соединение 319)

5–Фтор–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–(2,2,2–трифторэтокси)бензамид может быть получен как в Примере 21, но из 5–фтор–2–(2,2,2–трифторэтокси)бензойной кислоты (116,7 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (178,5 мг, 94,0% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,22 (с, 1H), 8,88 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,94–7,91 (м, 1H), 7,63–7,58 (м, 2H), 7,50–7,45 (м, 2H), 7,39–7,36 (м, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 4,94 (к, J=8,8 Гц, 2H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{21}H_{13}F_5N_3O_4]^+$: 466,0826. Найдено 466,0812.

Пример 37



2–(2,2–*Дифторэтокси)*–N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–5–*метилбензамид*

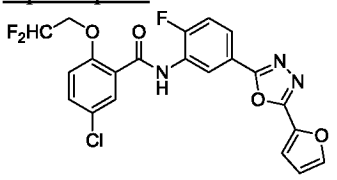
(Соединение 323)

2–(2,2–Дифторэтокси)–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–5–метилбензамид может быть получен как в Примере 21, но из 2–(2,2–дифторэтокси)–5–метилбензойной кислоты (105,9 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (163,2 мг, 90,2% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,15 (с, 1H), 9,00 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,91–7,87 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,63–7,58 (м, 1H), 7,46 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 6,49 (тт, J=3,2, 14,4 Гц, 1H), 4,54 (дт, J=2,8, 14,0 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{22}H_{17}F_3N_3O_4]^+$: 444,1171. Найдено 444,1170.

Пример 38



*5–Хлор–2–(2,2–дифторэтокси)–*N*–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–*1,3,4*–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид*

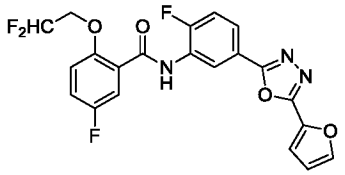
(Соединение 317)

5–Хлор–2–(2,2–дифторэтокси)–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид может быть получен как в Примере 21, но из 5–хлор–2–(2,2–дифторэтокси)бензойной кислоты (115,9 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (169,5 мг, 89,6% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,22 (с, 1H), 8,93–8,90 (м, 1H), 8,11 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,93–7,90 (м, 1H), 7,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=8,8, 10,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 6,47 (тт, J=3,2, 14,4 Гц, 1H), 4,56 (дт, J=3,2, 14,4 Гц, 2H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{21}H_{14}ClF_3N_3O_4]^+$: 464,0625. Найдено 464,0632.

Пример 39



*2–(2,2–Дифторэтокси)–5–фтор–*N*–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–*1,3,4*–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид*

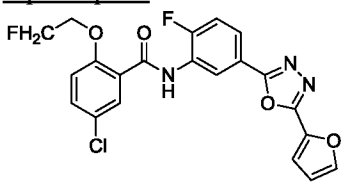
(Соединение 320)

2–(2,2–Дифторэтокси)–5–фтор–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид может быть получен как в Примере 21, но из 2–(2,2–дифторэтокси)–5–фторбензойной кислоты (107,9 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (172,5 мг, 94,5% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,24 (с, 1H), 8,96–8,94 (м, 1H), 8,11 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,94–7,90 (м, 1H), 7,69 (д, J=3,2, 7,2 Гц, 1H), 7,64–7,59 (м, 1H), 7,51–7,46 (м, 2H), 7,39–7,36 (м, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 6,47 (тт, J=3,2, 14,4 Гц, 1H), 4,56 (дт, J=3,2, 14,4 Гц, 2H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{21}H_{14}F_4N_3O_4]^+$: 448,0920. Найдено 448,0915.

Пример 40



5–*Хлор*–N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–2–(2–*фторэтокси)бензамид*

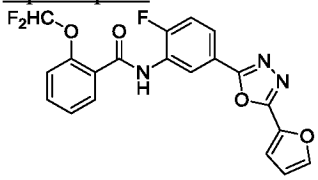
(Соединение 318)

5–Хлор–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–(2–фторэтокси)бензамид может быть получен как в Примере 21, но из 5–хлор–2–(2–фторэтокси)бензойной кислоты (107,1 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (164,6 мг, 90,5% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,37 (с, 1H), 9,04–9,01 (м, 1H), 8,11 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,92–7,89 (м, 1H), 7,67 (дд, J=2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,8, 10,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,35 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 4,94–4,92 (м, 1H), 4,82–4,80 (м, 1H), 4,57–4,55 (м, 1H), 4,49–4,76 (м, 1H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{21}H_{15}ClF_2N_3O_4]^+$: 446,0719. Найдено 446,0716.

Пример 41



2–*(Дифторметокси)*–N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)бензамид*

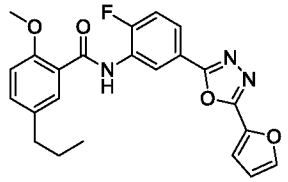
(Соединение 302)

2–(Дифторметокси)–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид может быть получен как в Примере 21, но из 2–(дифторметокси)бензойной кислоты (92,2 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (150,6 мг, 88,9% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,41 (с, 1H), 8,72 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,95–7,91 (м, 1H), 7,76 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,65–7,56 (м, 2H), 7,46–7,39 (м, 1H), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,26 (т, J=73,2 Гц, 1H), 6,84–6,83 (м, 1H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{20}H_{13}F_3N_3O_4$]$^+$: 416,0858. Найдено 416,0825.

Пример 42



N–(2–*Фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–2–*метокси*–5–*пропилбензамид*

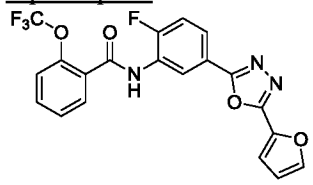
(Соединение 281)

N–(2–Фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метокси–5–пропилбензамид может быть получен как в Примере 21, но из 2–метокси–5–пропилбензойной кислоты (95,2 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (146,7 мг, 85,3% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,46 (д, J=1,2 Гц, 1H), 9,03 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,11 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,89–7,86 (м, 1H), 7,82 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62–7,57 (м, 1H), 7,46 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,58 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,64–1,55 (м, 2H), 0,90 (т, J=7,2 Гц, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{23}H_{21}FN_3O_4$]$^+$: 422,1516. Найдено 422,1518.

Пример 43



N–(2–*Фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–2–*(трифторметокси)бензамид*

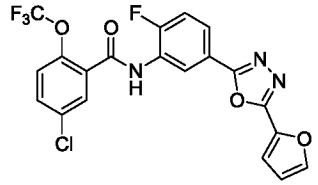
(Соединение 301)

N–(2–Фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–(трифторметокси)бензамид может быть получен как в Примере 21, но из 2–(трифторметокси)бензойной кислоты (101,0 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (160,5 мг, 90,8% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,61 (с, 1H), 8,57 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,98–7,94 (м, 1H), 7,81–7,79 (м, 1H), 7,71–7,67 (м, 1H), 7,62–7,55 (м, 3H), 7,46 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{20}H_{12}F_4N_3O_4]^+$: 434,0764. Найдено 434,0748.

Пример 44



5–Хлор–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–(трифторметокси)бензамид

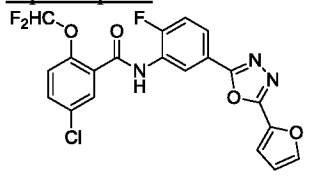
(Соединение 304)

5–Хлор–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–(трифторметокси)бензамид может быть получен как в Примере 21, но из 2–(трифторметокси)бензойной кислоты (117,9 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (180,7 мг, 94,7% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,73 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,99–7,95 (м, 1H), 7,92 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,77–7,75 (м, 1H), 7,62–7,58 (м, 2H), 7,46 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{20}H_{11}ClF_4N_3O_4]^+$: 468,0374. Найдено 468,0402.

Пример 45



5–Хлор–2–(дифторметокси)–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид

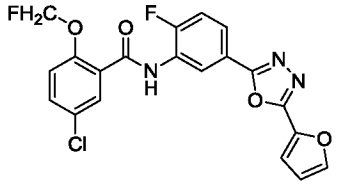
(Соединение 305)

5–Хлор–2–(дифторметокси)–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид может быть получен как в Примере 21, но из 5–хлор–2–(дифторметокси)бензойной кислоты (109,1 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (170,4 мг, 92,9% выход) в виде бледно–желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,55 (с, 1H), 8,73–8,70 (м, 1H), 8,11 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,96–7,92 (м, 1H), 7,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,62–7,57 (м, 1H), 7,46 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,26 (т, J=73,2 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{20}H_{12}ClF_3N_3O_4$]$^+$: 450,0468. Найдено 450,0468.

Пример 46



5–*Хлор*–N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран–2–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)фенил)*–2–*(фторметокси)бензамид*

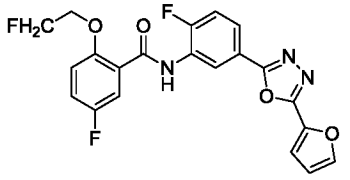
(Соединение 306)

5–Хлор–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–(фторметокси)бензамид может быть получен как в Примере 21, но из 5–хлор–2–(фторметокси)бензойной кислоты (100,2 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (155,6 мг, 88,3% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,41 (с, 1H), 8,75–8,73 (м, 1H), 8,11 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,96–7,92 (м, 1H), 7,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,61–7,57 (м, 1H), 7,47 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,90 (с, 1H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{20}H_{13}ClF_2N_3O_4$]$^+$: 432,0563. Найдено 432,0555.

Пример 47



5–*Фтор*–N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран–2–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)фенил)*–2–(2–*фторэтокси)бензамид*

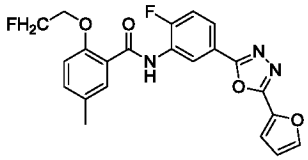
(Соединение 312)

5–Фтор–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–(2–фторэтокси)бензамид может быть получен как в Примере 21, но из 5–фтор–2–(2–фторэтокси)бензойной кислоты (99,1 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (168,4 мг, 96,2% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,43 (с, 1H), 9,06 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,91–7,87 (м, 1H), 7,76 (дд, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,64–7,59 (м, 1H), 7,52–7,46 (м, 2H), 7,37–7,33 (м, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 4,94–4,92 (м, 1H), 4,82–4,80 (м, 1H), 4,56–4,54 (м, 1H), 4,49–4,47 (м, 1H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{21}H_{15}F_3N_3O_4$]$^+$: 430,1015. Найдено 430,1017.

Пример 48



N–(2–Фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–(2–фторэтокси)–5–метилбензамид

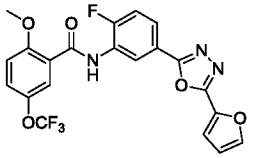
(Соединение 321)

N–(2–Фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–(2–фторэтокси)–5–метилбензамид может быть получен как в Примере 21, но из 2–(2–фторэтокси)–5–метилбензойной кислоты (97,1 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (170,2 мг, 98,1% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,40 (с, 1H), 9,12 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,11 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,88–7,86 (м, 2H), 7,60 (дд, J=8,8, 10,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 4,95–4,93 (м, 1H), 4,83–4,81 (м, 1H), 4,55–4,53 (м, 1H), 4,47–4,45 (м, 1H), 2,33 (с, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{22}H_{18}F_2N_3O_4$]$^+$: 426,1265. Найдено 426,1277.

Пример 49



N–(2–Фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метокси–5–(трифторметокси)бензамид

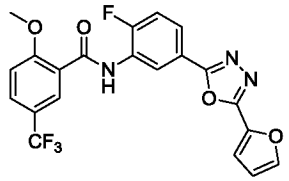
(Соединение 405)

N–(2–Фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метокси–5–(трифторметокси)бензамид может быть получен как в Примере 20, но из 2–метокси–5–(трифторметокси)бензойной кислоты (115,7 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (170,3 мг, 90,1% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,45 (с, 1H), 8,93 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,94–7,91 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,67–7,59 (м, 2H), 7,47 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 4,04 (с, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{21}H_{14}F_4N_3O_5]^+$: 464,0870. Найдено 464,0865.

Пример 50



N–(2–*Фтор*–5–(5–*(фуран–2–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)фенил)*–2–*метокси*–5–*(трифторметил)бензамид*

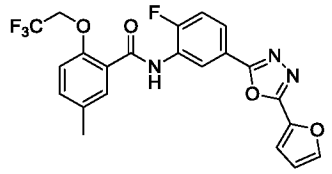
(Соединение 416)

N–(2–Фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метокси–5–(трифторметил)бензамид может быть получен как в Примере 21, но из 2–метокси–5–(трифторметил)бензойной кислоты (107,9 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (179,1 мг, 98,1% выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,43 (с, 1H), 8,89 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,97–7,91 (м, 2H), 7,63–7,59 (м, 1H), 7,48–7,46 (м, 2H), 6,85–6,84 (м, 1H), 4,07 (с, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{21}H_{14}F_4N_3O_4]^+$: 448,0920. Найдено 448,0913.

Пример 51



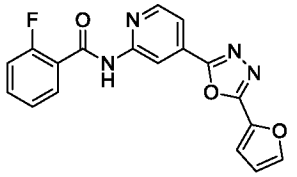
N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран–2–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)фенил)*–5–*метил*–2–(2,2,2–*трифторэтокси)бензамид*

(Соединение 322)

N–(2–Фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метокси–5–(трифторметил)бензамид может быть получен как в Примере 21, но из 5–метил–2–(2,2,2–трифторэтокси)бензойной кислоты (114,6 мг, 0,49 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (100,0 мг, 0,41 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (173,7 мг, 92,3% выход) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,07 (с, 1H), 8,93 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,91–7,87 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,61–7,56 (м, 1H), 7,45 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,42–7,40 (м, 1H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,85–6,84 (м, 1H), 4,94 (к, J=8,8 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H); ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, C22H16F4N3O4]+: 462,1077. Найдено 462,1070.

Пример 52



2–*Фтор*–N–(4–(5–*(фуран–2–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)пиридин–2–ил)бензамид*

(Соединение 39)

Согласно методике синтеза, изображенной на Схеме 2, 2–фтор–N–(4–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)пиридин–2–ил)бензамид можно получить следующим образом:

a) Метил 2–(2–фторбензамид)изоникотинат: В перемешиваемый раствор метил 2–аминизоникотината (1,0 г, 6,6 ммоль), 2–фторбензойной кислоты (1,0 г, 7,3 ммоль) и N, N–диизопропилэтиламина (2,5 г, 19,7 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли бензотриазол–1–ил–окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyBop, 6,8 г, 13,1 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (*н*–гексан/этилацетат= 4/1) до 256,4 мг (14,2% выход) метил 2–(2–фторбензамид)изоникотината в виде белого твердого вещества.

b) 2–(2–Фторбензамид)изоникотиновая кислота: К раствору метил 2–(2–фторбензамид)изоникотината (256,4 мг, 0,93 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли 0,5 Мраствора гидроксида лития (5 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После концентрирования, оставшийся концентрированный раствор подкисляли до pH 1 добавлением 1 н соляной кислоты. Наблюдался обильный осадок. Продукт собирали фильтрованием и промывали водой, затем окончательно высушивали в вакууме с получением 180,5 мг (74,6% выход) 2–(2–фторбензамид)изоникотиновой кислоты в виде белого твердого вещества.

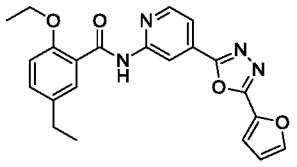
c) 2–Фтор–N–(4–(2–(фуран–2–карбонил)гидразинкарбонил)пиридин–2–ил)бензамид: В перемешиваемый раствор 2–(2–фторбензамид)изоникотиноваой кислоты (180,5 мг, 0,69 ммоль), гидразида 2–фуроевой кислоты (91,6 мг, 0,73 ммоль) и N, N–диизопропилэтиламина (267,5 мг, 2,07 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли PyBop (468,4 мг, 0,90 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) до 206,8 мг (81,4% выход) 2–фтор–N–(4–(2–(фуран–2–карбонил)гидразинкарбонил)пиридин–2–ил)бензамида в виде белого твердого вещества.

d) 2–Фтор–N–(4–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)пиридин–2–ил)бензамид: 2–Фтор–N–(4–(2–(фуран–2–карбонил)гидразинкарбонил)пиридин–2–ил)бензамид (206,8 мг, 0,56 ммоль) растворяли в оксихлориде фосфора (2 мл) и смесь перемешивали с нагреванием при 80 °Св течение 5 часов. Оксихлорид фосфора упаривали при пониженном давлении и к остатку добавляли воду. Смесь экстрагировали дихлорметаном и органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=50/1) с получением указанного в заголовке соединения (82,5 мг, 42,1% выход) в виде бледно–желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,20 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,79 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,76–7,73 (м, 1H), 7,64–7,59 (м, 1H), 7,53 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,39–7,33 (м, 2H), 6,87–6,86 (м, 1H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{18}H_{12}FN_4O_3$]$^+$: 351,0893. Найдено 351,0898.

Пример 53



2–*Этокси*–5–*этил*–N–(4–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)пиридин*–2–*ил)бензамид*

(Соединение 373)

Согласно методике синтеза, изображенной на Схеме 2, 2–фтор–N–(4–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)пиридин–2–ил)бензамид можно получить следующим образом:

a) Метил 2–(2–этокси–5–этилбензамид)изоникотинат: Смесь 2–этокси–5–этилбензойной кислоты (1,4 г, 7,23 ммоль) и N, N–диметилформамида (0,01мл) в тионилхлориде (5 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 2 часов. Избыток тионилхлорида упаривали при пониженном давлении с получением хлорангидрида.

Полученный хлорангидрид растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли по каплям к раствору метил 2–аминоизоникотината (1,0 г, 6,6 ммоль) и пиридина (0,69 мл, 8,54 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0 °С. Реакционной смеси давали нагреться медленно до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (*н*–гексан/этилацетат= 4/1) с получением 1,96 г(90,5% выход) метил 2–(2–этокси–5–этилбензамид)изоникотината в виде бледно–желтого твердого вещества.

b) 2–(2–Этокси–5–этилбензамид)изоникотиновая кислота: По реакции так же, как в Примере 52, используя метил 2–(2–этокси–5–этилбензамид)изоникотинат (1,96 г, 5,97

ммоль), получали 1,38 г(73,5% выход) 2–(2–этокси–5–этилбензамид)изоникотиновой кислоты в виде белого твердого вещества.

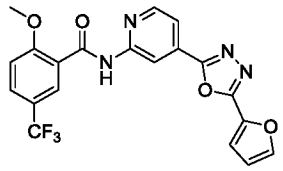
c) 2–Этокси–5–этил–N–(4–(2–(фуран–2–карбонил)гидразинкарбонил)пиридин–2–ил)бензамид: По реакции так же, как в Примере 52, используя 2–(2–этокси–5–этилбензамид)изоникотиновую кислоту (1,38 г, 4,39 ммоль), гидразид 2–фуроевой кислоты (0,58 г, 4,61 ммоль), N, N–диизопропилэтиламин (1,7 г, 13,17 ммоль) и РуВор (2,97 г, 5,71 ммоль), получали 1,52 г(82,0% выход) 2–этокси–5–этил–N–(4–(2–(фуран–2–карбонил)гидразинкарбонил)пиридин–2–ил)бензамида в виде белого твердого вещества.

d) 2–Этокси–5–этил–N–(4–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)пиридин–2–ил)бензамид: По реакции так же, как в Пример 52, используя 2–этокси–5–этил–N–(4–(2–(фуран–2–карбонил)гидразинкарбонил)пиридин–2–ил)бензамид (1,52 г, 3,60 ммоль), получали 0,76 г(52,2% выход) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,94 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,62 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,77 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,88–6,87 (м, 1H), 4,29 (к, J=6,8 Гц, 2H), 2,64 (к, J=7,6, Гц, 2H), 1,50 (т, J=6,8, 3H), 1,20 (т, J=7,6 Гц, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{22}H_{21}N_4O_4$]$^+$: 405,1563. Найдено 405,1545.

Пример 54



N–(4–(5–*(Фуран–2–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)пиридин–2–ил)–2–метокси–5–(трифторметил)бензамид*

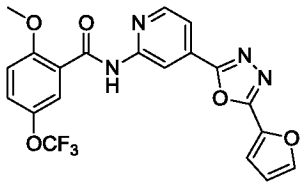
(Соединение 396)

N–(4–(5–(Фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)пиридин–2–ил)–2–метокси–5–(трифторметил)бензамид может быть получен как в Примере 53, но из метил 2–аминоизоникотината (0,20 г, 1,31 ммоль) и 2–метокси–5–(трифторметил)бензойной кислоты (0,32 г, 1,44 ммоль). Получали 85,6 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,92 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,53 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,87–6,86 (м, 1H), 4,03 (с, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{20}H_{14}F_3N_4O_4$]$^+$: 431,0967. Найдено 431,0960.

Пример 55



N–(4–(5–*(Фуран–2–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)пиридин–2–ил)–2–метокси–5–*(трифторметокси)бензамид*

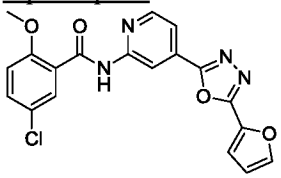
(Соединение 400)

N–(4–(5–(Фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)пиридин–2–ил)–2–метокси–5–(трифторметокси)бензамид может быть получен как в Примере 53, но из метил 2–аминоизоникотината (0,20 г, 1,31 ммоль) и 2–метокси–5–(трифторметокси)бензойной кислоты (0,34 г, 1,44 ммоль). Получали 105,3 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,89 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,81–7,77 (м, 2H), 7,63–7,60 (м, 1H), 7,54–7,53 (м, 1H), 7,37 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,88–6,87 (м, 1H), 4,01 (с, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{20}H_{14}F_3N_4O_5$]$^+$: 447,0916. Найдено 447,0911.

Пример 56



5–*Хлор*–N–(4–(5–*(фуран–2–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)пиридин–2–ил)–2–*метоксибензамид*

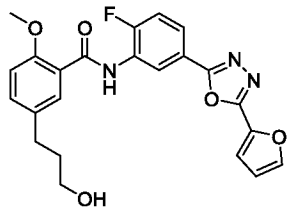
(Соединение 372)

5–Хлор–N–(4–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)пиридин–2–ил)–2–метоксибензамид может быть получен как в Примере 53, но из метил 2–аминоизоникотината (0,20 г, 1,31 ммоль) и 5–хлор–2–метоксибензойной кислоты (0,27 г, 1,44 ммоль). Получали 127,0 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно–желтого твердого вещества;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,83 (с, 1H), 8,61 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,80–7,77 (м, 2H), 7,63–7,61 (м, 1H), 7,52 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,87–6,86 (м, 1H), 3,97 (с, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{19}H_{14}ClN_4O_4$]$^+$: 397,0704. Найдено 397,0689.

Пример 63



N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран–2–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)фенил)*–5–(3–*гидроксипропил)*–2–*метоксибензамид*

(Соединение 483)

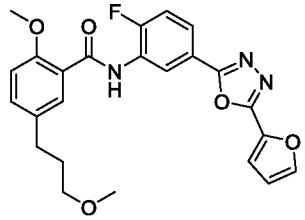
N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–5–(3–гидроксипропил)–2–метоксибензамид

может быть получен как в примере 1, но из 5–(3–гидроксипропил)–2–метоксибензойной кислоты (105,1 мг, 0,5 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (122,6 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (143,0 мг, 65,4% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,47 (с, 1H), 9,04 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,92–7,86 (м, 1H), 7,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,66–7,56 (м, 1H), 7,47 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,85 (дд, J=3,4, 1,6 Гц, 1H), 4,49 (т, J=5,0 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,43 (дд, J=11,3, 6,1 Гц, 2H), 2,70–2,59 (м, 2H), 1,78–1,67 (м, 2H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{23}H_{21}FN_3O_5$]$^+$: 438,1460. Найдено 438,1461.

Пример 64



N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран–2–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)фенил)*–2–*метокси*–5–(3–*метоксипропил)бензамид*

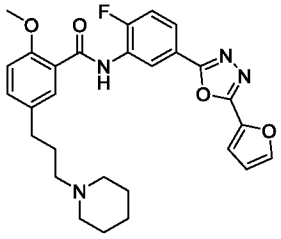
(Соединение 484)

N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метокси–5–(3–метоксипропил)бензамид может быть получен как в примере 1, но из 2–метокси–5–(3–метоксипропил)бензойной кислоты (112,1 мг, 0,5 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилин (122,6 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (167,4мг, 74,2% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,52 (д, J=3,0 Гц, 1H), 9,34 (дд, J=7,3, 2,1 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,94 (ддд, J=8,5, 4,9, 2,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,31–7,25 (м, 2H), 7,02 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,63 (дд, J=3,5, 1,7 Гц, 1H), 4,23 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,09(с, 3H), 3,03 (с, 3H), 2,80 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,18–2,05 (м, 2H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{24}H_{23}FN_3O_5$]$^+$: 452,1616. Найдено 452,1618.

Пример 65



N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–2–*метокси*–5–(3–*(пиперидин*–1–*ил)пропил)бензамид*

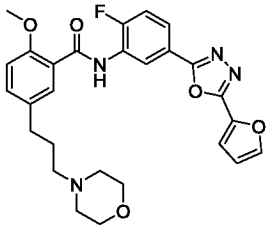
(Соединение 495)

N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метокси–5–(3–(пиперидин–1–ил)пропил)бензамид может быть получен как в примере 1, но из 2–метокси–5–(3–(пиперидин–1–ил)пропил)бензойной кислоты (138,7 мг, 0,5 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (122,6 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (68,6 мг, 27,2% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,49 (д, J=3,0 Гц, 1H), 9,31 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,93–7,83 (м, 1H), 7,68 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,30–7,20 (м, 2H), 7,00 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,63 (дд, J=3,4, 1,7 Гц, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,13–2,94 (м, 4H), 2,92–2,85 (м, 2H), 2,73 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,28–2,17 (м, 2H), 2,10–1,89 (м, 4H), 1,72–1,54 (м, 2H) ;

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{28}H_{30}FN_4O_4$]$^+$: 505,2246. Найдено 505,2241.

Пример 66



N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–2–*метокси*–5–(3–*морфолинопропил)бензамид*

(Соединение 496)

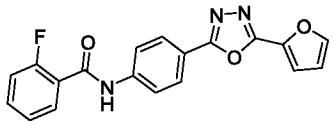
N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метокси–5–(3–морфолинопропил)бензамид может быть получен как в примере 1, но из 2–метокси–5–(3–морфолинопропил)бензойной кислоты (139,6 мг, 0,5 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (122,6 мг, 0,5ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением

указанного в заголовке соединения (105,8 мг, 41,8% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,54 (с, 1H), 9,36 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,99–7,90 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,36 (дд, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,32–7,26 (м, 2H), 7,00 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,66–6,60 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,78–3,71 (м, 4H), 2,69 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,53–2,42 (м, 4H), 2,41–2,32 (м, 2H), 1,85 (дт, J=15,0, 7,6 Гц, 2H) ;

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{27}H_{28}FN_4O_5]^+$: 507,2038. Найдено 507,2033.

Пример 67



2–*фтор*–N–(4–(5–*(фуран–2–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид*

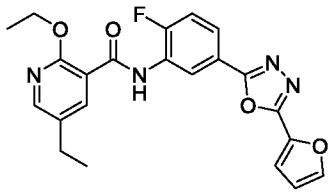
(Соединение 35)

2–фтор–N–(4–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид может быть получен как в примере 1, но из 2–фторбензойной кислоты (70,1 мг, 0,5 ммоль) и 4–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (113,6 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (113,2 мг, 64,8% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,81 (с, 1H), 8,13–8,04 (м, 3H), 8,01–7,95 (м, 2H), 7,75–7,68 (м, 1H), 7,65–7,56 (м, 1H), 7,43 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,41–7,32 (м, 2H), 6,83 (дд, J=3,4, 1,7 Гц, 1H) ;

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{19}H_{13}FN_3O_3]^+$: 350,0935. Найдено 350,0939.

Пример 69



2–*этокси*–5–*этил*–N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)никотинамид*

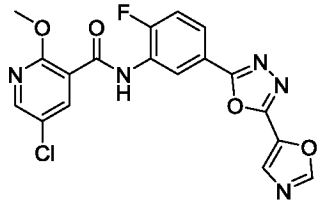
(Соединение 485)

2–этокси–5–этил–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)никотинамид может быть получен как в примере 1, но из 2–этокси–5–этилникотиновой кислоты (97,6 мг, 0,5 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (122,6 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (137,2 мг, 65,0% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,49 (с, 1H), 9,20–9,08 (м, 1H), 8,32–8,19 (м, 2H), 8,14–8,07(м, 1H), 7,94–7,81 (м, 1H), 7,67–7,57 (м, 1H), 7,50–7,40 (м, 1H), 6,89–6,80 (м, 1H), 4,63–4,42 (м, 2H), 2,72–2,61(м, 2H), 1,54–1,38 (м, 3H), 1,30–1,12 (м, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{22}H_{20}FN_4O_4]^+$: 423,1463. Найдено 423,1463.

Пример 70



5–*хлор*–N–(2–*фтор*–5–(5–*(оксазол*–5–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–2–*метоксиникотинамид*

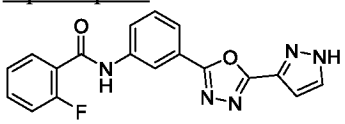
(Соединение 486)

5–хлор–N–(2–фтор–5–(5–(оксазол–5–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метоксиникотинамид может быть получен как в примере 1, но из 5–Хлор–2–метоксиникотиновой кислоты (93,8 мг, 0,5 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(оксазол–5–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (123,1 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (102,3 мг, 49,2% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,42 (с, 1H), 9,31 (дд, J=7,3, 2,1 Гц, 1H), 8,59 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,02–7,96 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,33 (дд, J=10,3, 8,7 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{18}H_{12}ClFN_5O_4]^+$: 416,0556. Найдено 416,0557.

Пример 71



N–(3–(5–(1H–*пиразол*–3–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–2–*фторбензамид*

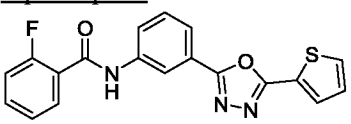
(Соединение 298)

N–(3–(5–(1H–пиразол–3–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–фторбензамид может быть получен как в примере 1, но из 2–фторбензойной кислоты (70,0 мг, 0,5 ммоль) и 3–(5–(1H–пиразол–3–ил)–1,3,4– оксадиазол–2–ил)анилина (113,6 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (87,6 мг, 50,2% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,69 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,05–8,02 (м, 1H), 7,95 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,72 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,65–7,58 (м, 2H), 7,43–7,32 (м, 2H), 6,98 (т, J=2,0 Гц, 1H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{18}H_{13}FN_5O_2]^+$: 350,1048. Найдено 350,1042.

Пример 72



2–*фтор*–N–(3–(5–*(тиофен–2–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид*

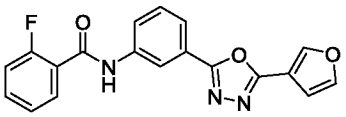
(Соединение 15)

2–фтор–N–(3–(5–(тиофен–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид может быть получен как в примере 1, но из 2–фторбензойной кислоты (70,0 мг, 0,5 ммоль) и 3–(5–(тиофен–2–ил)–1,3,4– оксадиазол–2–ил)анилина (121,6 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (94,5 мг, 51,6% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,74 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,01–7,94 (м, 2H), 7,92 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,73 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,66–7,56 (м, 2H), 7,43–7,30 (м, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{19}H_{13}FN_3O_2S]^+$: 366,0707. Найдено 366,0701.

Пример 73



2–*фтор*–N–(3–(5–*(фуран–3–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид*

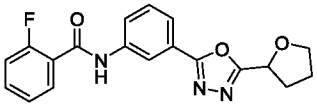
(Соединение 20)

2–фтор–N–(3–(5–(фуран–3–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид может быть получен как в примере 1, но из 2–фторбензойной кислоты (70,0 мг, 0,5 ммоль) и 3–(5–(фуран–3–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (113,6 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (123,1 мг, 70,5% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,73 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,00–7,96 (м, 1H), 7,93 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,82 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,72 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,65–7,57 (м, 2H), 7,42–7,32 (м, 2H), 7,08 (д, J=1,0 Гц, 1H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{19}H_{13}FN_3O_3]^+$: 350,0935. Найдено 350,0938.

Пример 74



2–*фтор*–N–(3–(5–*(тетрагидрофуран–2–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид*

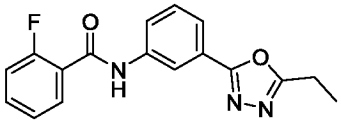
(Соединение 22)

2–фтор–N–(3–(5–(тетрагидрофуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид может быть получен как в примере 1, но из 2–фторбензойной кислоты (70,0 мг, 0,5 ммоль) и 3–(5–(тетрагидрофуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (115,6 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (108,5 мг, 61,2% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,72 (с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 7,94 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,79–7,68 (м, 2Н), 7,65–7,56 (м, 2Н), 7,42–7,29 (м, 2Н), 5,33–5,19 (м, 1Н), 3,98–3,81 (м, 2Н), 2,41–2,26 (м, 2Н), 2,13–1,91 (м, 2Н);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{19}H_{17}FN_3O_3]^+$: 354,1248. Найдено 354,1241.

Пример 75



N–(3–(5–*этил*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)фенил)–2–фторбензамид*

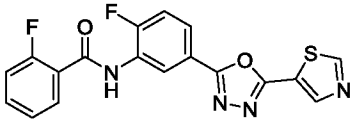
(Соединение 289)

N–(3–(5–этил–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–фторбензамид может быть получен как в примере 1, но из 2–фторбензойной кислоты (70,0 мг, 0,5 ммоль) и 3–(5–этил–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (94,6 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (65,3 мг, 42,0% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,70 (с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 7,90 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,76–7,68 (м, 2Н), 7,65–7,54 (м, 2Н), 7,44–7,27 (м, 2Н), 2,96 (к, J=7,5 Гц, 2Н), 1,33 (т, J=7,5 Гц, 3Н);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{17}H_{15}FN_3O_2]^+$: 312,1143. Найдено 312,1146.

Пример 76



2–*фтор*–N–(2–*фтор*–5–(5–*(тиазол–5–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид*

(Соединение 290)

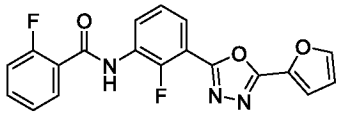
2–фтор–N–(2–фтор–5–(5–(тиазол–5–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид может быть получен как в примере 1, но из 2–фторбензойной кислоты (70,0 мг, 0,5 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(тиазол–5–ил)–1,3,4– оксадиазол–2–ил)анилина (131,1 мг, 0,5 ммоль).

Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (125,7 мг, 65,4% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,45 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,75 (д, J=0,5 Гц, 1H), 8,64 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,00 (ддд, J=8,5, 4,6, 2,2 Гц, 1H), 7,82–7,75 (м, 1H), 7,67–7,55 (м, 2H), 7,38 (дд, J=15,6, 8,0 Гц, 2H).

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{18}H_{11}F_2N_4O_2S]^+$: 385,0565. Найдено 385,0565.

Пример 77



2–*фтор*–N–(2–*фтор*–3–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)бензамид*

(Соединение 79)

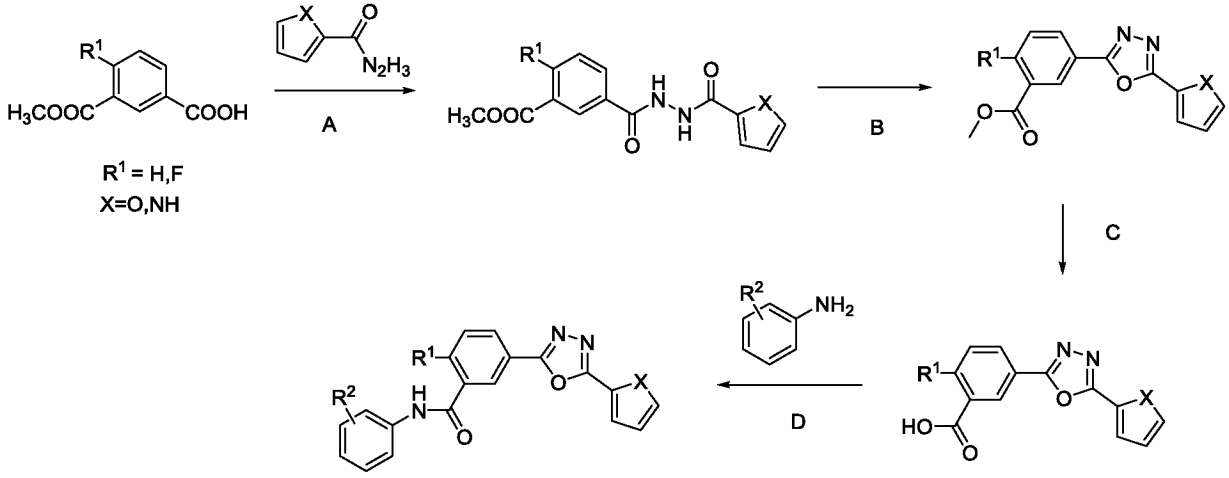
2–фтор–N–(2–фтор–3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамид может быть получен как в примере 1, но из 2–фторбензойной кислоты (70,0 мг, 0,5 ммоль) и 2–фтор–3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (122,6 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (118,6 мг, 64,6% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,43 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,06 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,94 (т, J=6,5 Гц, 1H), 7,77 (т, J=6,9 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=13,4, 5,8 Гц, 1H), 7,52–7,44 (м, 2H), 7,43–7,29 (м, 2H), 6,85 (дд, J=3,5, 1,7 Гц, 1H).

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{19}H_{12}F_2N_3O_3]^+$: 368,0841. Найдено 368,0849.

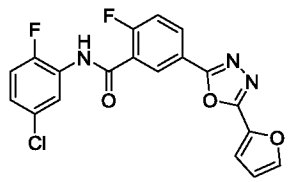
На Схеме 3, приведенной ниже, показаны общие синтезы, использованные для получения некоторых соединений согласно изобретению:

Схема 3



Следующие соединения получены в соответствии с этим методом:

Пример 57



N–(5–*Хлор*–2–*фторфенил)*–2–*фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил) бензамид*

(Соединение 479)

Согласно методике синтеза, изображенной на Схеме 3, N–(5–хлор–2–фторфенил)–2– фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)бензамид можно получить следующим образом:

A:

Метил 2–фтор–5–(2–(фуран–2–карбонил)гидразин–1–карбонил)бензоат: К раствору 4–фтор–3–(метоксикарбонил)бензойной кислоты (1,98 г, 10 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли N, N–диметилформамид (0,1 мл) и оксалилхлорид (1,3 мл, 15 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением хлорангидрида. Полученный хлорангидрид растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) и добавляли по каплям к суспензии фуран–2–карбогидразида (1,3 г, 10 ммоль) и безводного карбоната натрия (1,1 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (10 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °Cв течение 1 часа, и при комнатной температуре в течение 6 часов. Наблюдался обильный осадок. Продукт собирали фильтрованием и промывали водой, затем окончательно высушивали в вакууме с получением 2,5 г(81,7% выход) Метил 2–фтор–5–(2–(фуран–2–карбонил)гидразин–1–карбонил)бензоата в виде белого твердого вещества.

B:

Метил 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)бензоат: Метил 2–фтор–5–(2–(фуран –2–карбонил)гидразин–1–карбонил)бензоат (2,5 г, 8,2 ммоль) растворяли в оксихлориде фосфора (40 мл) и смесь перемешивали с нагреванием при 100 °Cв течение 5 часов. Оксихлорид фосфора упаривали при пониженном давлении и к остатку добавляли воду. Наблюдался обильный осадок. Продукт собирали фильтрованием и промывали водой, затам сушили в вакууме с получением 1,8 г(76,4% выход) Метил 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)бензоата.

C:

2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)бензойная кислота: Метил 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)бензоат (1,8 г, 6,2 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл) и воде (20 мл) добавляли LiOH (0,7 г, 31,2 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. После этого, реакционную жидкость нейтрализовали 2 н соляной кислотой. Полученное белое твердое вещество фильтровали и промывали водой, затем окончательно высушивали в вакууме с получением 1,0 г(58,5% выход) 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)бензойной кислоты.

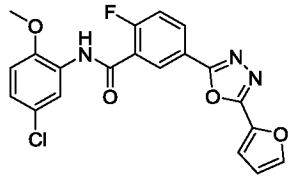
D:

N–(5–Хлор–2–фторфенил)–2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)бензамид: К 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)бензойной кислоте (137 г, 0,5 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли N, N–диметилформамид (0,1 мл) и оксалилхлорид (1,3 мл, 15 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением хлорангидрида. Полученный хлорангидрид растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли по каплям к раствору 5–хлор–2–фторанилина (72,8 мг, 0,5 ммоль) и триэтиламина (101 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0 °C. Реакционной смеси давали нагреться медленно до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (106 мг, 52,8% выход) в виде светло–желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,61 (с, 1H), 8,52–8,36 (м, 1H), 8,33–8,22 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,08–7,95(м, 1H), 7,66 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,46–7,25 (м, 2H), 6,91–6,80 (м, 1H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ), рассчитано на [M+H, $C_{19}H_{11}ClF_2N_3O_3$]$^+$: 402,0452. Найдено 402,0456.

Пример 58



N–(5–*Хлор*–2–*метоксифенил)*–2–*фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)бензамид*

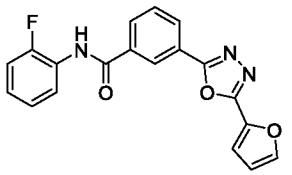
(Соединение 480)

N–(5–Хлор–2–метоксифенил)–2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил) бензамид может быть получен как в Примере 57, но из 5–хлор–2–метоксианилина (78,8 мг, 0,5 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)бензойной кислоты (137 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (103,0 мг, 49,8% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,87 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,43 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,32–8,24 (м, 1H), 8,23–8,18(м, 1H), 8,14–8,05(м, 1H), 7,64 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,50 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,87–6,81 (м, 1H), 3,88 (с, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{20}H_{14}ClFN_3O_4$]$^+$: 414,0651. Найдено 414,0658.

Пример 59



N–(2–*фторфенил)*–3–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)бензамид*

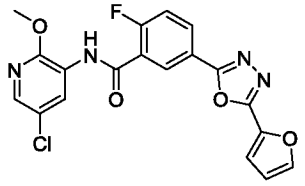
(Соединение 44)

N–(2–фторфенил)–3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)бензамид может быть получен как в Примере 57, но из 2–фторанилина (55,6 мг, 0,5 ммоль) и 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)бензойной кислоты (128,1 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (85,7 мг, 49,1% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,45 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,30 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,24 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,80 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,50 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,38–7,19 (м, 3H), 6,85 (дд, J=3,4, 1,6 Гц, 1H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{19}H_{13}FN_3O_3$]$^+$: 350,0935. Найдено 350,0938.

Пример 60



N–(5–*Хлор*–2–*метоксипиридин*–3–*ил)*–2–*фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)бензамид*

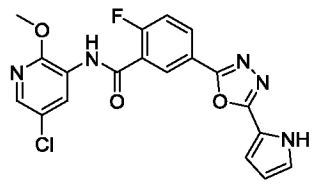
(Соединение 481)

N–(5–хлор–2–метоксипиридин–3–ил)–2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)бензамид может быть получен как в Примере 57, но из 5–хлор–2–метоксипиридин–3–амина (79,3 мг, 0,5 ммоль) и 3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)бензойной кислоты (128,1 мг, 0,5 ммоль).Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 53,0% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,99 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,52 (дд, J=7,0, 2,2 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,35–8,30 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,85 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=11,0, 8,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=3,5, 1,7 Гц, 1H), 3,55 (с, 3H);

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{19}H_{13}ClFN_4O_4$]$^+$: 415,0604. Найдено 415,0609.

Пример 61



5–(5–(1H–*пиррол–2–ил)*–1,3,4–*оксадиазол–2–ил)*–N–(5–*хлор–2–метоксипиридин–3–ил)–2–фторбензамид*

(Соединение 482)

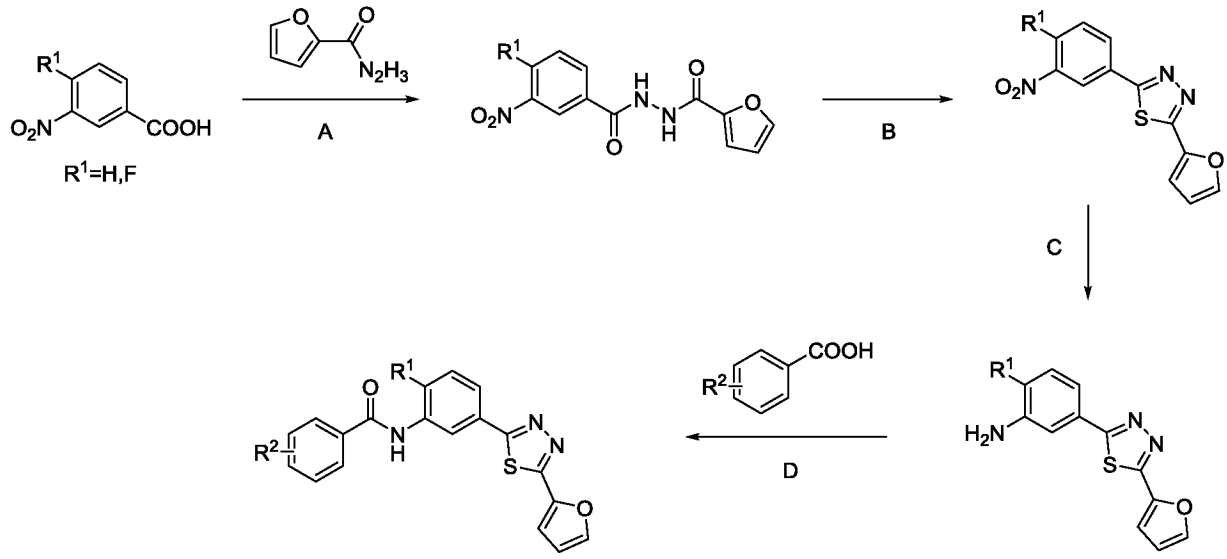
5–(5–(1H–пиррол–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)–N–(5–хлор–2–метоксипиридин–3–ил)–2–фторбензамид может быть получен как в Примере 57, но из 5–хлор–2–метоксипиридин–3–амина (79,3 мг, 0,5 ммоль) и 5–(5–(1H–пиррол–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)–2–фторбензойной кислоты (136,6 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 58,0% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 9,96 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,53 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,44–8,36 (м, 1H), 8,34–8,24 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,68 (т, J=9,8 Гц, 1H), 7,22–7,07(м, 1H), 7,00–6,87 (м, 1H), 6,31 (с, 1H), 3,54 (с, 3H).

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{19}H_{14}ClFN_5O_3$]$^+$: 414,0764. Найдено 414,0767.

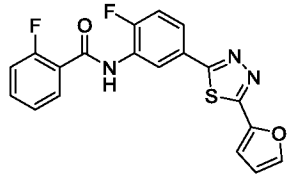
На Схеме 4, приведенной ниже, показаны общие синтезы, использованные для получения некоторых соединений согласно изобретению:

Схема 4



Следующие соединения получены в соответствии с этим методом:

Пример 62



2–фтор–N–(3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–тиадиазол–2–ил)фенил)бензамид

(Соединение 325)

Согласно методике синтеза, изображенной на Схеме 4, 2–фтор–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–тиадиазол–2–ил)фенил)бензамид можно получить следующим образом:

A:

N'–(4–фтор–3–нитробензоил)фуран–2–карбогидразид: К раствору 4–фтор–3–нитробензойной кислоты (1,85 г, 10 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли N, N–диметилформамид (0,1 мл) и оксалилхлорид (1,3 мл, 15 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением хлорангидрида. Полученный хлорангидрид растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) и добавляли по каплям к суспензии гидразида 2–фуроевой кислоты (1,3 г, 10 ммоль) и карбоната натрия (1,1 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (10 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °Cв течение 1 часа и при комнатной температуре в течение 6 часов. Наблюдался обильный осадок. Продукт собирали фильтрованием и промывали водой, затем окончательно высушивали в вакууме с получением 2,3 г(78,5% выход) N'–(4–фтор–3–нитробензоил)фуран–2–карбогидразида в виде белого твердого вещества.

B:

2–(4–фтор–3–нитрофенил)–5–(фуран–2–ил)–1,3,4–тиадиазол: N'–(4–фтор–3–нитробензоил)фуран–2–карбогидразид (2,3 г,7,8 ммоль), реагент Лавессона (4,8 г, 11,8 ммоль) растворяли в толуоле (40 мл) и смесь перемешивали при 110 °Cв течение 12 часов. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (Гексан/Этилацетат= 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 61,2% выход) в виде желтого твердого вещества.

C:

2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–тиадиазол–2–ил)анилин: Смесь 2–(4–фтор–3–нитрофенил)–5–(фуран–2–ил)–1,3,4–тиадиазола (1,4 г, 4,8 ммоль) и Ренея–Ni (0,3 г) в метаноле (30 мл) перемешивали при 50 °Cв течение 16 часов под 2,0 МПа водородной атмосферы. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=50/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 79,6% выход) в виде желтого твердого вещества.

D:

2–фтор–N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–тиадиазол–2–ил)фенил)бензамид: К 2–фторбензойной кислоте (140 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли N, N–диметилформамид (0,1 мл) и оксалилхлорид (2,6 мл, 30 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением хлорангидрида. Полученный хлорангидрид растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли по каплям к раствору 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–

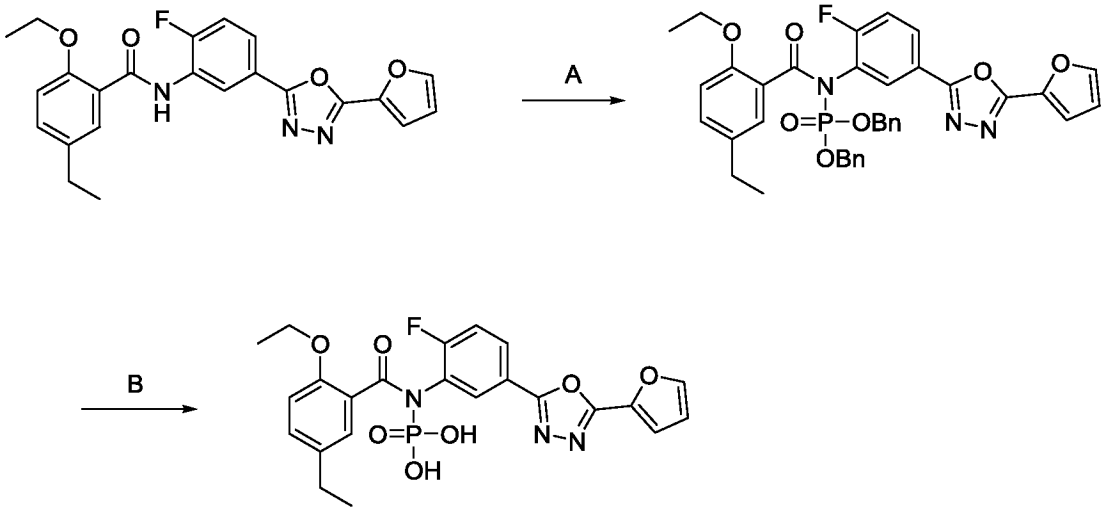
тиадиазол–2–ил)анилина (261,2 мг, 1 ммоль) и триэтиламина (202 мг, 2 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0 °C. Реакционной смеси давали нагреться медленно до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 12 часов. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (215 мг, 56,1% выход) в виде светло–желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,41 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,94–7,84 (м, 1H), 7,78 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=13,4, 6,2 Гц, 1H), 7,58–7,49 (м, 1H), 7,45–7,30 (м, 3H), 6,81 (д, J=1,6 Гц, 1H).

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{19}H_{12}F_2N_3O_2S]^+$: 384,0613. Найдено 384,0610.

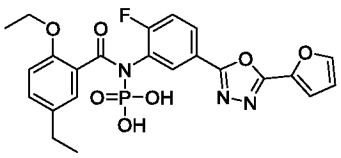
На Схеме 5, приведенной ниже, показаны общие синтезы, использованные для получения некоторых соединений согласно изобретению:

Схема 5



Следующие соединения получены в соответствии с этим методом:

Пример 78



(2–этокси–5–этилбензоил)(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)фосфорамидная кислота

(Соединение 497)

Согласно методам синтезам, изображенным на схеме 5, (2–этокси–5–этилбензоил)(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)фосфорамидную кислоту получают следующим образом:

A:

Дибензил(2–этокси–5–этилбензоил)(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)фосфорамидат: К раствору 2–этокси–5–этил–N–(2–фтор–5–(5–

(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)бензамида (FTEC–252) (0,42 г, 1 ммоль) в N, N–диметилформамиде (10 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (48 мг,1,2 ммоль) и смесь перемешивали при 0 °Св течение 1 часа. Затем дибензил фосфорхлоридат (0,36 г, 1,2 ммоль) добавляли к смеси при 0 °С. Реакционной смеси давали нагреться медленно до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 12 часов. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 7,3% выход) в виде желтого твердого вещества.

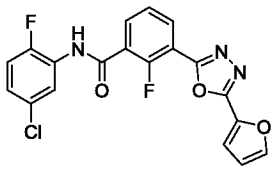
B:

(2–этокси–5–этилбензоил)(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)фосфорамидная кислота: Смесь дибензил(2–этокси–5–этилбензоил)(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)фосфорамидата (50 мг, 0,07 ммоль), Et3N (0,3 г, 0,3 ммоль) и Pd–C (5%) в этаноле (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов под 2,0 МПа водородной атмосферы. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=50/1) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 54,4% выход) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,11–8,08 (м, 1H), 8,01–7,94 (м, 1H), 7,83–7,74 (м, 1H), 7,44–7,41 (м, 1H), 7,23–7,17 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,92 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,85– 6,81 (м, 1H), 6,63–6,53 (м, 1H), 3,86–3,73 (м, 2H), 2,46–2,38 (м, 2H), 1,36 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,05 (т, J=7,7 Гц, 3H).

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, C23H22FN3O7]+: 502,1174. Найдено 502,1177.

Пример 79



N–(5–*хлор*–2–*фторфенил)*–2–*фтор*–3–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)бензамид*

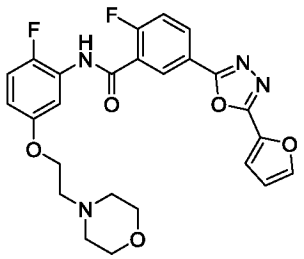
(Соединение 487)

N–(5–хлор–2–фторфенил)–2–фтор–3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)бензамид может быть получен как в Примере 57, но из 5–хлор–2–фторанилина (72,8 мг, 0,5 ммоль) и 2–фтор–3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)бензойной кислоты (137,1 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, 52,3% выход) в виде светло–желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,78 (д, J=14,2 Гц, 1H), 8,59 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,42–8,30 (м, 2H), 7,73–7,70 (м, 1H), 7,53 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,66 (дд, J=3,5, 1,7 Гц, 1H).

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{19}H_{11}ClF_2N_3O_3$]$^+$: 402,0452. Найдено 402,0457.

Пример 80



2–*Фтор*–N–(2–*фтор*–5–(2–*морфолиноэтокси)фенил)*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)бензамид*

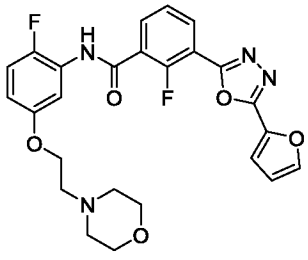
(Соединение 488)

2–Фтор–N–(2–фтор–5–(2–морфолиноэтокси)фенил)–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)бензамид может быть получен как в Примере 57, но из 2–фтор–5–(2–морфолиноэтокси)анилина (120,1 мг, 0,5 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)бензойной кислоты (137,1 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 40,3% выход) в виде светло–желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,41 (с, 1H), 8,39–8,33(м, 1H), 8,32–8,23(м, 1H), 8,14 – 8,09(м, 1H), 7,70–7,60 (м, 1H), 7,58–7,48 (м, 2H), 7,24 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,92–6,78 (м, 2H), 4,14–4,05(м, 2H), 3,67–3,50 (м, 4H), 2,76–2,64 (м, 2H), 2,50–2,43 (м, 4H).

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{25}H_{23}F_2N_4O_5$]$^+$: 497,1631. Найдено 497,1638.

Пример 81



2–*фтор*–N–(2–*фтор*–5–(2–*морфолиноэтокси)фенил)*–3–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)бензамид*

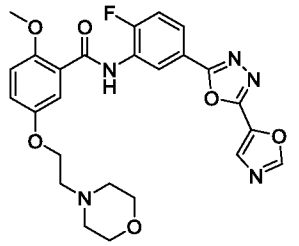
(Соединение 489)

2–фтор–N–(2–фтор–5–(2–морфолиноэтокси)фенил)–3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)бензамид может быть получен как в Примере 1, но из 2–фтор–5–(2–морфолиноэтокси)анилина (120,1 мг, 0,5ммоль) и 2–фтор–3–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)бензойной кислоты (137,1 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (155 мг, 62,4% выход) в виде светло–желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (с, 1H), 8,26 (т, J=6,7 Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,95 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,57 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,54–7,50 (м, 1H), 7,49 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,23 (т, J=9,7 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=3,5, 1,7 Гц, 1H), 6,82 (дт, J=8,9, 3,4 Гц, 1H), 4,08 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,70–3,44 (м, 4H), 2,69 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,49–2,43 (м, 4H).

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{25}H_{23}F_2N_4O_5]^+$: 497,1631. Найдено 497,1638.

Пример 82



N–(2–*фтор*–5–(5–*(оксазол*–5–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–2–*метокси*–5–(2–*морфолиноэтокси)бензамид*

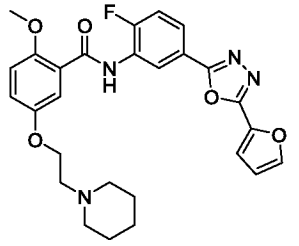
(Соединение 490)

N–(2–фтор–5–(5–(оксазол–5–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метокси–5–(2–морфолиноэтокси)бензамид может быть получен как в Примере 1, но из 2–метокси–5–(2–морфолиноэтокси)бензойной кислоты (140,7 мг, 0,5 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(оксазол–5–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (123,1 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (115,3 мг, 45,3% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,54 (д, J=2,0 Гц, 1H), 9,06 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,92–7,85 (м, 1H), 7,62 (дд, J=10,5, 8,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,26–7,18 (м, 2H), 4,11 (т, J=5,7 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,63–3,53 (м, 4H), 2,70 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,50–2,44 (м, 4H).

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{25}H_{25}FN_5O_6]^+$: 510,1783. Найдено 510,1786.

Пример 83



N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–2–*метокси*–5–(2–*(пиперидин*–1–*ил)этокси)бензамид*

(Соединение 491)

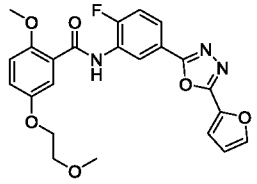
N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метокси–5–(2–(пиперидин–1–ил)этокси)бензамид может быть получен как в Примере 1, но из 2–

метокси–5–(2–(пиперидин–1–ил)этокси)бензойной кислоты (139,7 мг, 0,5 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (122,6 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (130,7 мг, 51,6% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,60 (с, 1H), 9,33 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,00–7,90 (м, 1H), 7,88–7,79 (м, 1H), 7,72–7,62 (м, 1H), 7,33 –7,26 (м, 2H), 7,18–7,08 (м, 1H), 7,06–6,98 (м, 1H), 6,68–6,59 (м, 1H), 4,66–4,42 (м, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,36–3,24 (с, 2H), 3,23–2,70 (с, 4H), 2,04–1,77 (м, 4H), 1,74–1,46 (м, 2H).

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{27}H_{28}FN_4O_5$]$^+$: 507,2038. Найдено 507,2039.

Пример 84



N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–2–*метокси*–5–(2–*метоксиэтокси)бензамид*

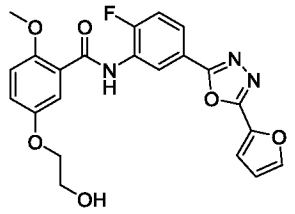
(Соединение 492)

N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метокси–5–(2–метоксиэтокси)бензамид может быть получен как в Примере 1, но из 2–метокси–5–(2–метоксиэтокси)бензойной кислоты (113,1 мг, 0,5 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (122,6 мг, 0,5ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (152,3 мг, 67,2% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,55 (с, 1H), 9,05 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,14–8,09 (м, 1H), 7,92–7,82 (м, 1H), 7,65–7,58 (м, 1H), 7,54 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,47 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,27 –7,16 (м, 2H), 6,85 (дд, J=3,5, 1,7 Гц, 1H), 4,17–4,07 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,70–3,61 (м, 2H), 3,32 (с, 3H).

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на [M+H, $C_{23}H_{21}FN_3O_6$]$^+$:454,1409. Найдено 454,1414.

Пример 85



N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–5–(2–*гидроксиэтокси)*–2–*метоксибензамид*

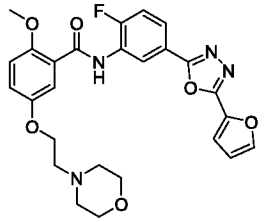
(Соединение 493)

N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–5–(2–гидроксиэтокси)–2–метоксибензамид может быть получен как в Примере 1, но из 5–(2–гидроксиэтокси)–2–метоксибензойной кислоты (106,1 мг, 0,5 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (122,6 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (108,5 мг, 49,4% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,64 (с, 1H), 9,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,99–7,92 (м, 1H), 7,88 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,70–7,66(м, 1H), 7,33–7,27 (м, 2H), 7,17–7,11(м, 1H), 7,06–7,00 (м, 1H), 6,65–6,61 (м, 1H), 4,22 –4,11 (м, 2H), 4,08 (с, 3H), 4,02–3,94 (м, 2H).

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{22}H_{19}FN_3O_6]^+$:440,1252. Найдено 440,1259.

Пример 86



N–(2–*фтор*–5–(5–*(фуран*–2–*ил)*–1,3,4–*оксадиазол*–2–*ил)фенил)*–2–*метокси*–5–(2–*морфолиноэтокси)бензамид*

(Соединение 494)

N–(2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)фенил)–2–метокси–5–(2–морфолиноэтокси)бензамид может быть получен как в Примере 1, но из 2–метокси–5–(2–морфолиноэтокси)бензойной кислоты (140,7 мг, 0,5 ммоль) и 2–фтор–5–(5–(фуран–2–ил)–1,3,4–оксадиазол–2–ил)анилина (122,6 мг, 0,5 ммоль). Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100/1) с получением указанного в заголовке соединения (145,5 мг, 57,2% выход) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,54 (с, 1H), 9,04 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,893–7,84(м, 1H), 7,60 (дд, J=10,5, 8,7 Гц, 1H), 7,54 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,30 –7,18 (м, 2H), 6,85 (дд, J=3,5, 1,7 Гц, 1H), 4,11 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,69–3,45 (м, 4H), 2,70 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,49–2,40 (м, 4H).

ЖХ–МСВР (ЭСИ) рассчитано на $[M+H, C_{26}H_{26}FN_4O_6]^+$:509,1831. Найдено 509,1834.

Биологические способы

Экспрессия ALCAT1 человека в клетках насекомых

Белок ALCAT1 человека экспрессировали в клетках насекомых Spodoptera frugiperda (Sf9) с помощью системы экспрессии бакуловируса Bac–to–Bac (Invitrogen) в соответствии с инструкцией производителя. Рекомбинантный бакуловирус с высоким титром, экспрессирующий белок ALCAT1 человека, генерировали путем нескольких циклов вирусной амплификации. Клетки Sf9 обычно инфицировали рекомбинантным бакуловирусом в течение 3 дней, собирали в охлажденном льдом фосфатно–солевом

буфере (PBS) и гомогенизировали в 20 мMNaCl путем прохождения через французский пресс. Все клеточные лизаты центрифугировали при 10000 об/мин в течение 1 часа при 4 °C для удаления фракции ядра, а затем ультрацентрифугировали при 100000 об/мин с получением осадка мембранной фракции. Мембранную фракцию ресуспендировали в ферментативном буфере, содержащем 10% глицерина, количественно определяли концентрацию белка, аликвотировали и хранили при –80 °C.

In Vitro исследование ацилтрансферазы

Ферментативную активность ALCAT1 определяли путем измерения превращения монолизокардиолипина (MLCL) в кардиолипин или лизофосфатидилглицерина (LPG) в фосфатидилглицерин (PG) в ферментативной реакционной смеси, которая содержала 50 мМтрис/HCl, pH 7,0, 100 мкм лизофосфолипидов, 25 мкм [^{14}C]ацил–CoA (50 мCi/ммоль, American Radiolabeled Chemicals, Inc) и мембранную фракцию (0,5–2,5 мкг) в общем объеме 200 мкл. Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин. Липиды экстрагировали хлороформом, сушили и разделяли тонкослойной хроматографией (TCX) хлороформ:гексан:метанол:уксусная кислота (50:30:10:5, об./об.) или хлороформ:метанол:вода (65:25:4, об./об.). После разделения, пластины TCX считывали с помощью PhosphorImager для визуализации радиоактивно меченных продуктов с помощью сканера молекулярной динамики Тайфун (Саннивейл, Калифорния). В некоторых исследования NBD–CoA использовали при 100 мкм для замены [^{14}C]ацил–CoA в ферментативной реакции. Все количественные данные были выражены как среднее ± S.E. Статистический анализ различий между двумя группами проводился с использованием критерия Стьюдента.

Клеточное исследование соединений как ингибиторов ALCAT1

Исследование проводили на векторной клеточной линии H9C2 и H9C2 со стабильной сверхэкспрессией ALCAT1. Материалы, использованные в протоколе: CoA, LPG, соединения, хлороформ, метанол, 0,9% KCl, 6–луночные планшеты, 1,5 мл. трубки, DMEM, FBS, P/S и PBS.

Клетки высевали в 6–луночные планшеты, 8×10^5 клеток/лунку и культивировали при 37 °Св 5% CO_2 в течение ночи. Затем клетки предварительно обрабатывали выбранными соединениями (3 мкМ) в течение 1 часа и инкубировали с CoA (5 мкМ) и LPG (100 мкМ) с или без выбранного соединения (3 мкМ) в течение еще 3 часов.

Клетки промывали один раз ледяным PBS, собирали в ледяной PBS и центрифугировали при 5000 об/мин в течение 5 минут при 4 °C. 200 мкл хлорформ:метанол (2:1) добавляли к клеточной ячейке, которую встряхивали для суспендирования клеток и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа.

40 мкл 0,9% KCl добавляли и образец встряхивали перед центрифугированием при 10000 об/мин в течение 5 мин при комнатной температуре. Водную фазу (верхний слой) отбрасывали, и органическую фазу (нижний слой) загружали на пластину TCX (10 см x 20 см), 40 мкл/образец.

Пластины проявляли в смеси хлороформ:метанол:вода (65:25:4) в течение примерно 30 минут и сканировали с использованием сканера Тайфун. Интенсивность полос анализировали с использованием ImageJ и анализировали ингибирующую активность тестируемых соединений.

Исследование ингибиторов ALCAT1

Ингибиторы соединения фермента ALCAT1 анализировали с помощью ферментного исследования in vitro, как подробно описано выше. Соединения ингибиторы добавляли в ферментативную смесь в концентрации 1–20 мкМ до начала реакции ацилтрансферазы.

Результаты для соединений изобретения показаны в Таблице ниже, с % ингибирования для тестов с концентрациями соединений 10 мкМ и 1 мкМ. Там, где было проведено несколько измерений, это обозначается «/» между несколькими значениями.

Соединение	***%инг @ 10 мкМ***	***% инг @ 1 мкМ***	***Соединение***	***% инг @ 10 мкМ***	***% инг @ 1 мкМ***
1	48/49/79	59/63	3	48/89	–
5	39	–	7	3	–
9	87	47	10	2	–
11	9	–	15	69/20	20
16	–	58/85			
18	2	–	19	2	–
20	77/26	13	21	85	–
23	89	–	24	2	–
25	56	–	27	98	–
28	51	–	36	1	–
37	76/76/87	–	42	70	23
46	43/68/75	10/21	48	2/2/28	–
51	–	43/57	52	–	59
53	90	47	55	100	81
56	2	–	57	75/89/94	–
58	45	–	62	11	2
64	55	15	71	93	51
73	66	15	74	21	4
75	36	16	77	21	37
78	–	42/59	79	–	89
80	–	22	81	–	20/36
82	3	23	83	43	36

84	–	5	85	3	10
87	62	29			
98	2	11	100	7	3
113	94	96	114	48	36
115	53	51	118	100	95
477	68	63	119	95	92
120	100	94	122	100	100
478	62	57	123	100	90
124	100	92	125	97	92
126	100	83	127	100	85
128	100	100	130	–	50/57
132	–	26/39	133	–	19/17
135	–	56/62	136	–	28/23
137	–	37/48	139	–	50/48
140	–	29	141	67	65
143	17	13	144	92	73
145	38	9	150	92	72
168	100	100	169	93	74
170	27	20	171	100	79
172	26	6	174	100	96
175	100	90	176	100	73
177	1	3	178	–	27
179	41	17	181	68	34
182	–	33	183	–	100/100
184	–	100/100	186	100	92
188	100	93	189	100	92
190	100	80	191	100	82
192	–	89/93	193	90	92
195	88	70	196	97	68
197	97	80	200	100	98
207	–	86/87	208	–	97/98
209	100	100	210	97	97
211	–	95/97	212	–	26
213	–	56/64	214	–	67/76

215	–	100/100	216	–	100/100
217	–	69/68	218	–	99/98
219	–	99/98	220	–	96/94
221	–	100/100	222	–	100/97
223	–	94/90	224	–	91/97
225	–	92/97	226	–	100/99
227	–	85/89	228	–	100/99
229	–	97/97	230	–	94/89
232	–	61/61	233	–	68/65
234	–	46/42	235	–	12
236	–	7/8	237	–	35/46
238	–	23/23	240	–	12/6
248	–	30/50	271	–	83/84
273	–	97/96	274	–	77/82
275	–	98/99	277	–	23/23
278	–	97/100	280	–	94/100
287	–	5/33	288	–	48/59
289	–	6/38	290	–	24/31
292	–	14/12	293	–	13
295	–	37	296	–	55/73
297	–	75/83	304	–	98/96
305	–	100	306	–	100
312	–	98	321	–	94/92
331	–	12	332	–	30
333	–	18	334	–	35
336	–	66	337	–	66
338	–	65	340	–	72
341	–	73	342	–	41
343	–	35/100	344	–	33
345	–	24	346	–	86
347	–	94	279	–	97
300	–	96	313	–	94
314	–	95	315	–	93
316	–	94	319	–	96

323	–	96	317	–	96
320	–	96	318	–	98
302	–	97	281	–	100/97
405	–	98	416	–	98
322	–	94	39	–	92
373	–	98	396	–	96
400	–	96	480	–	96
44	–	26	325	–	63
35	5	16	298	–	15
22	8	20	497	–	90

Клеточное исследование ингибиторов ALCAT1

Соединения ингибиторы фермента ALCAT1 анализировали с помощью клеточного анализа in vitro, как подробно описано выше. Результаты представлены в Таблице ниже:

Соединение	***%инг @ 3мкМ***	***Соединение***	***% инг @ 3мкМ***
279	7	125	18/0
118	9	200	26/31
219	22	226	37/83/47
168	27	184	57
216	45	183	62
300	31	313	19
314	36	221	38
222	85	210	24
209	37	208	36
319	12	323	14
317	52	320	17
318	36	302	20
281	65	304	31
305	34	306	30
312	4	321	75
405	52	416	45
322	26	373	3
396	45	400	50
497	75		

Некоторые из ингибиторов ALCAT1 с высокой активностью также подвергались анализу IC_{50}. IC_{50} представляет собой концентрацию препарата вызывающую 50%

ингибирование активности фермента ALCAT1. Для анализа IC_{50} химические ингибиторы фермента ALCAT1 добавляли в различных концентрациях, в пределах от 100, 33, 10, 3,3, 0,1, 0,003, 0,001 мкМ соответственно. Значения IC_{50} для каждого соединения анализировали в трех экземплярах и рассчитывали с помощью программного обеспечения GraphPad.

% ингибирования и значения IC_{50} определяли для нескольких соединений, а также для нескольких эталонных соединений, используя анализ, описанный выше. Результаты сведены ниже.

Следующие соединения обеспечивали значения $IC_{50} \leq 100$ нМ (≤0,1 мкМ):

192, 193, 120, 124, 279, 197, 123, 119, 125, 122, 118, 200, 218, 219, 211, 228, 225, 226, 184, 216, 128, 39, 183, 300, 215, 313, 314, 315, 221, 222, 210, 209, 208, 322, 316, 319, 323, 317, 320, 318, 302, 373, 281, 301, 304, 305, 306, 312, 321, 405, 396, 168, 27, 400, 416, 497,

Следующие соединения обеспечивали значения $IC_{50} \leq 35$ нМ (≤0,035 мкМ):

118, 200, 219, 184, 216, 128, 183, 300, 215, 314, 315, 221, 222, 209, 316, 323, 317, 320, 318, 281, 304, 305, 306, 312, 405 и 416,

Следующие соединения обеспечивали значения $IC_{50} \leq 10$ нМ (≤0,01 мкМ):

222,

В следующей Таблице показаны результаты IC_{50} для некоторых соединений изобретения:

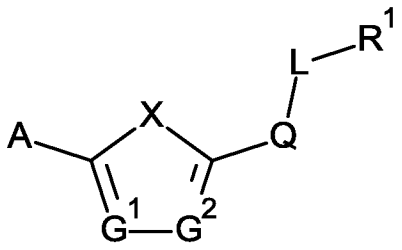
Соединение	**IC_{50} *(нМ)***	*Соединение*	**IC_{50} *(нМ)***	*Соединение*	**IC_{50} *(нМ)***
1	210	3	890	5	4100
23	1800	27	47	37	3900
39	93	40	1700	44	990
46	3800			52	750
55	130	57	2800	58	2400
59	2000	79	110	113	110
118	31	119	90	120	38
122	39	123	87	124	62
125	67	126	110	127	210
128	29	144	130	150	410
168	48	169	470	171	350
174	110	175	150	176	220
183	24	184	18	186	390
188	640	189	320	190	290
191	330	192	92	193	67
195	360	196	340	197	79
200	33	203	1900	207	190

208	76	209	25	210	66
211	96	215	26	216	19
218	67	219	34	220	120
221	31	222	8	223	150
224	190	225	100	226	60
227	160	228	72	229	170
230	410	271	780	273	120
274	630	275	200	278	120
279	60	280	120	281	24
286	120	297	290	300	30
301	100	302	36	304	20
305	21	306	19	312	33
313	64	314	29	315	28
316	21	317	19	318	24
319	46	320	34	321	38
322	61	323	26	337	760
341	500	346	180	354	610
364	120	373	38	393	140
396	78	400	62	405	19
416	19	497	72		

Описание всех ссылок, цитируемых в данном документе, поскольку оно может быть использовано специалистами в данной области техники для реализации изобретения, настоящим специально включено в данную публикацию посредством перекрестной ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат,

где:

X выбирают из O и S;

G^1 и G^2 оба независимо выбирают из N и CH;

A выбирают из

H,

C_{1-6} линейного или разветвленного алкила или алкенила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A1},

5– или 6–членных гетероарильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одной или несколькими группами R^{B1},

4–6–членных гетероциклильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одной или несколькими группами R^{B2},

–CN,

–COOH, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–CONHR^{D1}$, $–CON(R^{D2})_2$,

$–NH_2$, $–NHR^{D4}$, $–N(R^{D3})_2$, –NHCOOH, $–NHCOOR^{C1}$, –NHCOH, $–NHCOR^{C2}$, $–NR^{D6}COOH$ $NR^{D7}COOR^{C1}$, $NR^{D5}COR^{C2}$, и

$–SR^{E1}$;

L представляет собой одинарную связь, или представляет собой группу L^A,

где L^A выбирают из

$–NR^LC(=O)–*$, $–C(=O)NR^L–*$,

$–NR^LC(=X^L)NR^L–*$,

$–SO_2–NR^L–*$, $–NR^L–SO_2–*$,

$–OC(=O)–NR^L–*$, и $–NR^L–C(=O)O–*$;

где звездочка (*) указывает точку присоединения к R^1;

X^L выбирают из O и S;

R^L выбирают из

–H,

$–C(=O)(C_{1-3}алкил)$,

$–P(=O)(OH)_2$, и

$–S(=O)_2NH_2$;

когда L представляет собой одинарную связь, R^1 представляет собой NH_2;

когда L представляет собой L^A, R^1 представляет собой R^{1L}, где R^{1L} выбирают из

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного незамещенного алкила;

фенила, необязательно замещенного от одной до трех групп R^{PH},

5 или 6–членного циклоалкила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{B3},

5 или 6–членного гетероарила или гетероциклила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{B4}, и

8–10–членного бициклила или гетеробициклила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{B5};

где каждый R^{PH} независимо выбирают из

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного алкила, алкенила или алкинила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A2},

фенила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A3},

нафтила,

–F, –Cl, –Br, –I,

–COOH, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–COONH_2$, $–CONHR^{D1}$, $–CON(R^{D2})_2$,

$–NH_2$, $–NHR^{D4}$, $–NHR^{D8}$, $–N(R^{D3})_2$, –NHCOOH, $–NHCOOR^{C1}$, –NHCOH, $–NHCOR^{C2}$, $NR^{D7}COOR^{C1}$, $NR^{D5}COR^{C2}$, $–NHSO_2(C_{1–3}алкил)$,

$–SO_2NH_2$, $–SO_2NHR^{D1}$, $–SO_2N(R^{D2})_2$, $–SO_2R^{E2}$, $–SR^{E1}$,

$–NO_2$,

–CN,

–OH, и $–OR^{PH4}$;

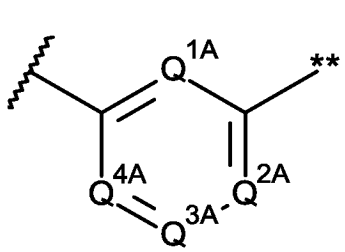
где R^{PH4} выбирают из

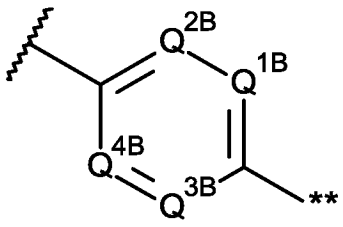
фенила,

бензила, и

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A5};

Q выбирают из (Q1) и (Q2)





(Q1) (Q2)

где две звездочки (**) указывают точку присоединения к L;

два из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} представляют собой CH;

другие два из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} независимо выбирают из N, CH и CR^{Q1};

два из Q^{1B}, Q^{2B}, Q^{3B} и Q^{4B} представляют собой CH;

другие два из Q^{1B}, Q^{2B}, Q^{3B} и Q^{4B} независимо выбирают из N, CH и CR^{Q2};

каждый R^{Q1} и каждый R^{Q2} независимо выбирают из

–F, –Cl, –Br, –I,

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного незамещенного алкила,

–OH, –O($C_{1–6}$алкил),

–CN, и

$–N(R^{D3})_2$;

R^{C1} и R^{C2} оба независимо выбирают из

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного алкила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A6};

5–членных гетероарильных групп, содержащих один гетероатом, выбранный из N, O и S, необязательно замещенных одной или двумя группами R^{E3};

от R^{D1} до R^{D7} оба независимо выбирают из

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного алкила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A7},

–COOH, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$,

$–C(=NH)NH_2$,

или когда две R^{D2} или две R^{D3} группы присоединены к одному атому азота, они могут, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать 5 или 6–членную гетероциклильную группу, содержащую 1–3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенную одной или несколькими группами R^{D9};

где R^{D9} представляет собой $C_{1–6}$ линейный или разветвленный алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^{A8};

R^{D8} представляет собой $C_{5–6}$ гетероциклильную группу, содержащую один или два атома N, необязательно замещенную одной или несколькими группами, выбранными из

–SH, и

$–C(=O)OR^{D5A}$, где R^{D5A} представляет собой фенильную или бензильную группу, необязательно замещенную NO_2 группой;

R^{E1} и R^{E2} оба независимо выбирают из $C_{1–6}$ линейного или разветвленного незамещенного алкила, алкенила или алкинила;

R^{E3} независимо выбирают из

–SH; и

$–C(=O)OR^{E4}$;

R^{B1} – R^{B5} каждый независимо выбирают из

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A9},

–F, –Cl, –Br,

–OH, –O($C_{1–3}$алкил),

–CN,

$–NO_2$,

–COOH, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–CONHR^{D1}$, $–CON(R^{D2})_2$,

$–NH_2$, $–NHR^{D4}$, $–N(R^{D3})_2$, –NHCOOH, $–NHCOOR^{C1}$, $–NHCOR^{C2}$, $–NR^{D6}COOH$ $NR^{D7}COOR^{C1}$, и $–NR^{D5}COR^{C2}$;

R^{E4} независимо выбирают из

фенила или бензила, необязательно, замещенного одной или двумя группами R^{A10};

R^{A1} – R^{A10} каждый независимо выбирают из

–F, –Cl, –Br,

–OH, $–OR^T$

–CN, $–NO_2$,

$–C(=O)R^T$, –COOH, $–COOR^T$, $–CON(R^G)_2$,

$–NH_2$, $–NHR^T$, $–N(R^T)_2$, $–NHC(=O)(R^F)$ и $–N(R^{D9})_2$;

R^F выбирают из

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного незамещенного алкила, и

5–6–членного гетероарила включающего от одного до трех гетероатомов выбранных из N, O и S;

группу $–N(R^G)_2$ выбирают из ацетидино, имидазолидино, пиразолидино, пирролидино, пиперидино, пиперазино, $N–C_{1–4}$алкил–пиперазино, морфолино, азепино или диазепино, необязательно замещенного одной или несколькими группами, выбранными из линейного или разветвленного $C_{1–4}$алкила, фенила или бензила;

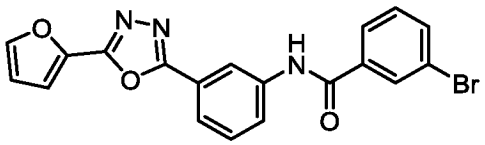
R^T представляет собой $C_{1–6}$ линейный или разветвленный незамещенный алкил;

две группы R^{D9} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют группу, выбранную из

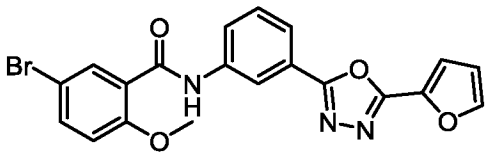
5–членной гетероарильной группы, содержащей один или два атома азота; и

6–членной гетероциклильной группы, содержащей один или два гетероатома, где каждый независимо выбирают из N, O и S,

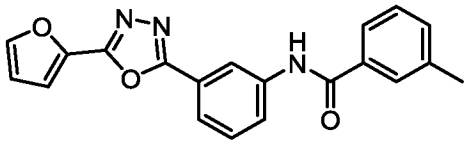
при условии, что соединение не выбрано ни из одного из соединений (X1) – (X27):



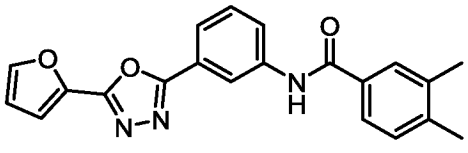
(X1)



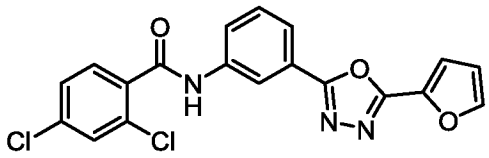
(X2)



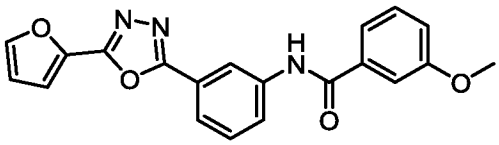
(X3)



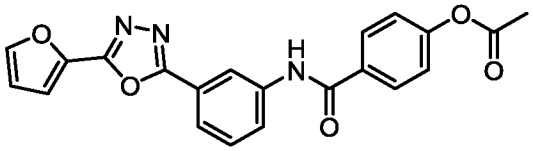
(X4)



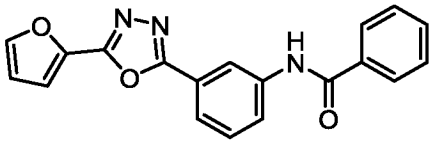
(X5)



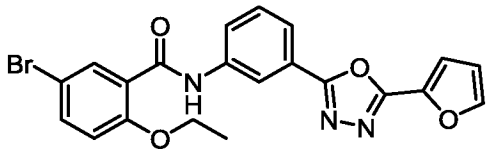
(X6)



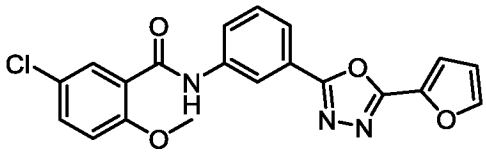
(X7)



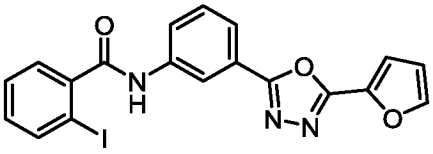
(X8)



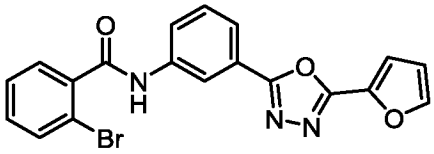
(X9)



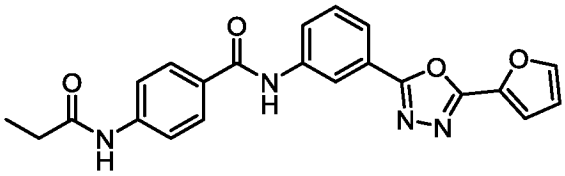
(X10)



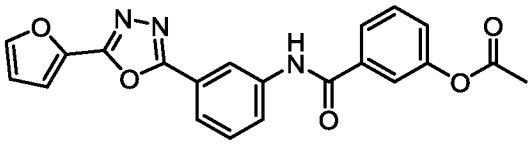
(X11)



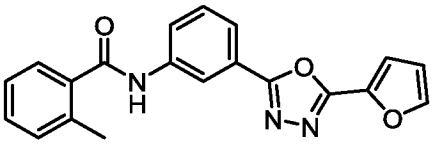
(X12)



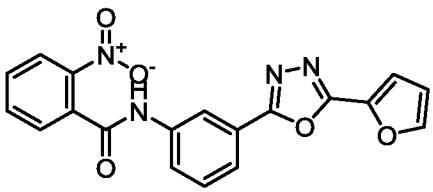
(X13)



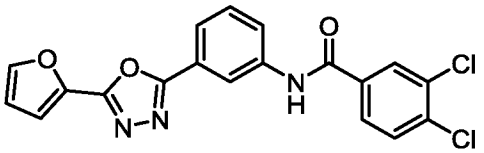
(X14)



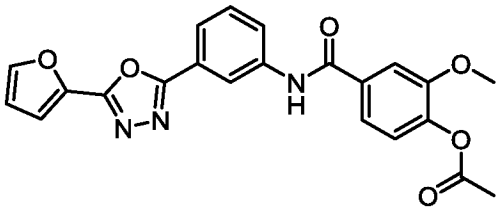
(X15)



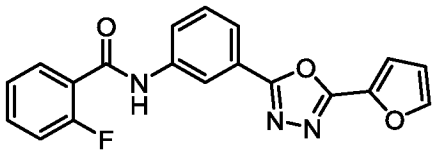
(X16)



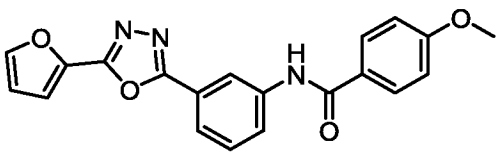
(X17)



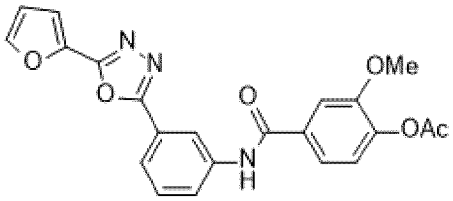
(X18)



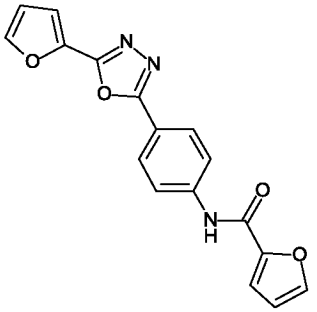
(X19)



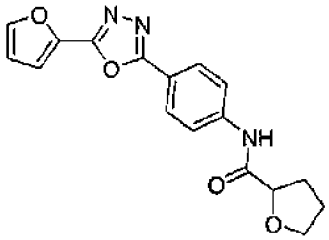
(X20)



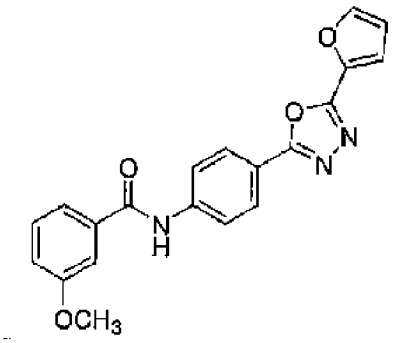
(X21)



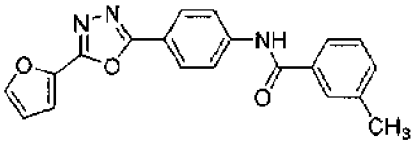
(X22)



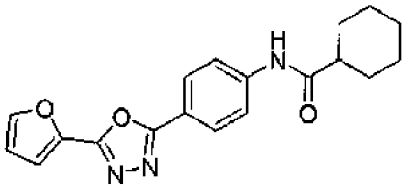
(X23)



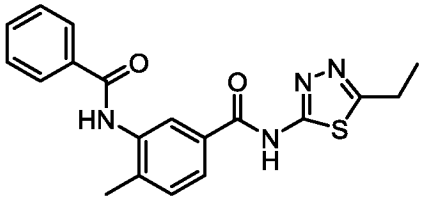
(X24)



(X25)



(X26)



(X27)

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что X представляет собой O.

3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что G^1 и G^2 оба представляют собой N.

4. Соединение по любому из пп. 1–3, отличающееся тем, что A представляет собой 5– или 6–членную гетероарильную группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенную одной или несколькими группами R^{B1}.

5. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что A представляет собой 5–членную гетероарильную группу, содержащую один гетероатом, выбранный из N, O и S, необязательно, замещенную одной или несколькими группами R^{B1}.

6. Соединение по любому из пп. 1–5, отличающееся тем, что R^{B1} выбирают из

C_{1-3} линейного или разветвленного алкила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A9},

–F, –Cl, –Br,

–CN,

$–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–CONHR^{D1}$ и $–CON(R^{D2})_2$,

7. Соединение по любому из пп. 1–6, отличающееся тем, что A представляет собой незамещенный фуран–2–ил.

8. Соединение по любому из пп. 1–7, отличающееся тем, что L представляет собой L^A и R^{1L} выбирают из

фенила, необязательно замещенного от одной до трех групп R^{PH},

5 или 6–членного циклоалкила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{B3},

5 или 6–членного гетероарила или гетероциклила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{B4}, и

8–10–членного бициклила или гетеробициклила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{B5}.

9. Соединение по любому из пп. 1–8, отличающееся тем, что L представляет собой –NHC(=O)–* или C(=O)NH–*.

10. Соединение по п. 9 отличающееся тем, что L представляет собой –NHC(=O)–*.

11. Соединение по любому из пп. 1–10, отличающееся тем, что R^{1L} выбирают из

фенила замещенного одной–тремя группами R^{PH},

5 или 6–членного циклоалкила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{B3},

5 или 6–членного гетероарила или гетероциклила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{B4}, и

8–10–членного бициклила или гетеробициклила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{B5}.

12. Соединение по любому из пп. 1–11, отличающееся тем, что L представляет собой L^A и R^{1L} представляет собой фенил, замещенный одной или несколькими группами R^{PH}.

13. Соединение по п. 12, отличающееся тем, что R^{PH} выбирают из

C_{1-4} линейного или разветвленного алкила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A2},

C_{2-3} алкенила или алкинила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A2},

фенила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A3},

–F, –Cl, –Br, –I,

–COOH, –COOMe, –COMe, $–CONH_2$, –CONHMe, $–CONMe_2$,

$–NH_2$, –NHMe, –NHAc $–NHR^{D8}$, $–NMe_2$, $–NHSO_2Me$,

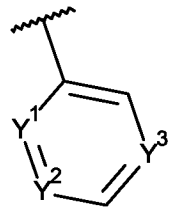
$–SO_2NH_2$, $–SO_2Me$, –SMe,

$–NO_2$,

–CN,

–OH и $–OR^{PH4}$.

14. Соединение по п. 12 или 13, отличающееся тем, что R^{1L} представляет собой



где один из Y^1, Y^2 и Y^3 представляет собой CR^Y; второй из Y^1, Y^2 и Y^3 независимо выбирают из CR^Y и CH; и третий из Y^1, Y^2 и Y^3 независимо выбирают из CR^Y и CH;

где каждый R^Y независимо выбирают из

линейного или разветвленного незамещенного C_{1-6} алкила,

$–OR^{Y1}$;

–F, –Cl, –Br, –I,

$–CF_3$, $–CH_2F$, $–CF_2H$,

$–CH_2CF_3$, $–CH_2CH_2F$ и $–CH_2CF_2H$.

15. Соединение по п. 14, отличающееся тем, что Y^2 представляет собой CH и каждый из Y^1 и Y^3 независимо представляет собой CR^Y.

16. Соединение по любому из пп. 1–15, отличающееся тем, что Q представляет собой (Q1).

17. Соединение по п. 16, отличающееся тем, что Q^{1A}, Q^{3A} и Q^{4A} каждый представляет собой CH и Q^{2A} выбирают из N, CH и CR^{Q1}.

18. Соединение по п. 17, отличающееся тем, что Q^{2A} выбирают из CH и CR^{Q1}.

19. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что R^{Q1} представляет собой F.

20. Соединение по любому из пп. 1–19, отличающееся тем, что:

X представляет собой O;

G^1 и G^2 оба представляют собой N;

A представляет собой 5–членную гетероарильную группу, включающую один атом кислорода и один или два атома азота, необязательно замещенную одной или несколькими группами R^{B1};

Q представляет собой (Q1) и R^{Q1} выбирают из F, Cl и Br;

L представляет собой –NHC(=O)–* или C(=O)NH–*;

R^1 представляет собой R^{1L} и R^{1L} представляет собой фенил, замещенный в одном орто–положении группой, выбранной из

C_{1-6} линейного или разветвленного алкила, алкенила или алкинила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A2},

–F, –Cl, –Br, –I,

–OH, и $–OR^{PH4}$,

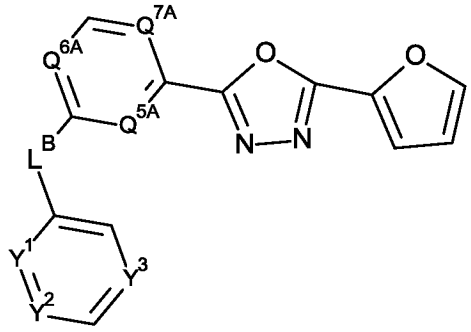
и необязательно дополнительно замещенный в одном другом положении кольца группой, выбранной из

C_{1-6} линейного или разветвленного алкила, алкенила или алкинила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A2},

–F, –Cl, –Br, –I,

–OH, и $–OR^{PH4}$.

21. Соединение по любому из пп. 1–20, которое выбирается из соединения Формулы (IA):



Формула (IA)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат,

где

L^B выбирают из

$–NR^{L1}C(=O)–*$, $–C(=O)NR^{L1}–*$,

$–NR^{L1}C(=X^{L1})NR^{L1}–*$,

$–SO_2–NR^{L1}–*$, $–NR^{L1}–SO_2–*$,

$–OC(=O)–NR^{L1}–*$, и $–NR^{L1}–C(=O)O–*$;

где звездочка (*) указывает точку присоединения к терминальной фенильной группе;

X^{L1} выбирают из O и S;

R^{L1} выбирают из

–H,

–C(=O)(C_{1-3}алкил),

–P(=O)$(OH)_2$, и

–S(=O)$_2NH_2$;

один из Y^1, Y^2 и Y^3 представляет собой CR^Y;

второй из Y^1, Y^2 и Y^3 независимо выбирают из CR^Y и CH; и

третий из Y^1, Y^2 и Y^3 независимо выбирают из CR^Y и CH;

один из Q^{5A}, Q^{6A} и Q^{7A} выбирают из N и CH; и

другие два из Q^{5A}, Q^{6A} и Q^{7A} каждый независимо выбирают из CH и CR^{Q3};

где каждый R^Y независимо выбирают из

линейного или разветвленного незамещенного C_{1-6} алкила,

–OR^{Y1};

–F, –Cl, –Br, –I,

–CF_3, –CH_2F, –CF_2H,

–$(CH_2)_nN(R^{N1})_2$,

–CH_2CF_3, –CH_2CH_2F и –CH_2CF_2H;

где, в группе –$N(R^{N1})_2$, атом N и две группы R^{N1}, к которым он присоединен, образуют 6–членную гетероциклильную группу, содержащую один или два гетероатома, где каждый независимо выбирают из N, O и S;

n является целым числом, выбранным из 1, 2 или 3;

где R^{Y1} выбирают из

линейного или разветвленного незамещенного C_{1-6} алкила,

–CF_3, –CH_2F, –CF_2H,

–$(CH_2)_mN(R^{N2})_2$,

–CH_2CF_3, –CH_2CH_2F и –CH_2CF_2H;

где, в группе –$N(R^{N2})_2$, атом N и две группы R^{N2}, к которым он присоединен, образуют 6–членную гетероциклильную группу, содержащую один или два гетероатома, где каждый независимо выбирают из N, O и S;

m является целым числом, выбранным из 1, 2 и 3;

R^{Q3} выбирают из

–F, –Cl, –Br, –I,

C_{1-6} линейного или разветвленного незамещенного алкила,

–OH, –O(C_{1-6}алкил), и

–CN.

22. Соединение по п. 21, отличающееся тем, что L^B выбирают из –NHC(=O)–* и –C(=O)NH–*.

23. Соединение по п. 21 или 22, отличающееся тем, что Y^1 представляет собой CR^Y и каждый из Y^2 и Y^3 выбирают из CH и CR^Y.

24. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что Y^2 и Y^3 оба представляют собой CH.

25. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что один из Y^2 и Y^3 представляет собой CH и другой представляет собой CR^Y.

26. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что Y^2 представляет собой CH и Y^3 представляет собой CR^Y.

27. Соединение по любому из пп. 21–26, отличающееся тем, что Q^{5A}, Q^{6A} и Q^{7A} каждый представляет собой CH.

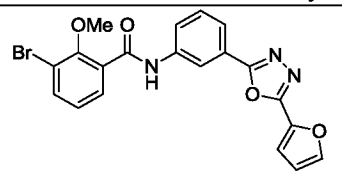
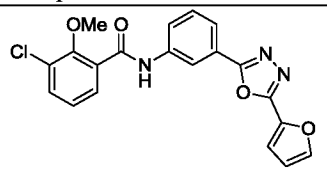
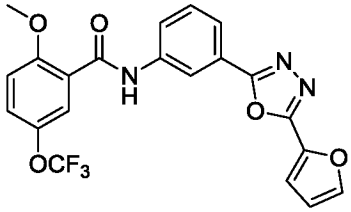
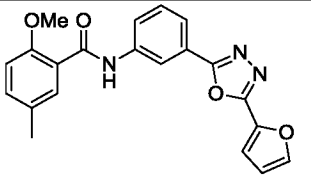
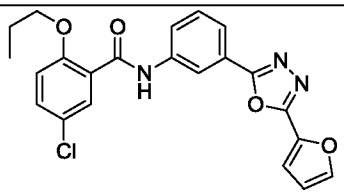
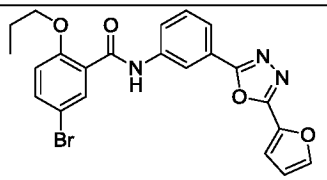
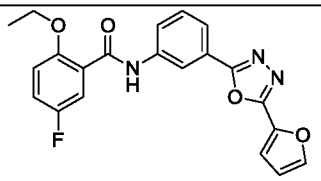
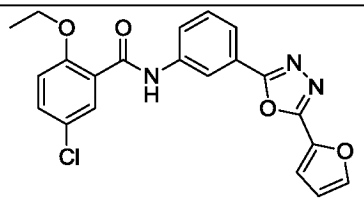
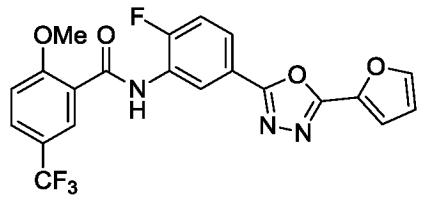
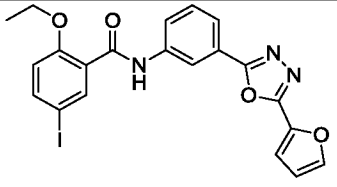
28. Соединение по любому из пп. 21–26, отличающееся тем, что один из Q^{5A} и Q^{6A} представляет собой CR^{Q3}, другой представляет собой CH и Q^{7A} представляет собой CH.

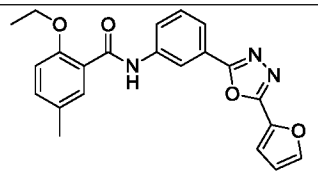
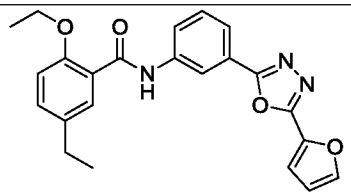
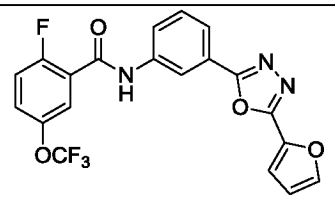
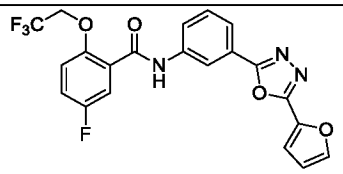
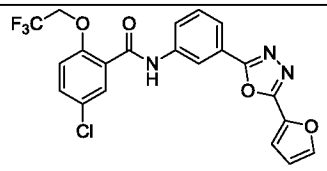
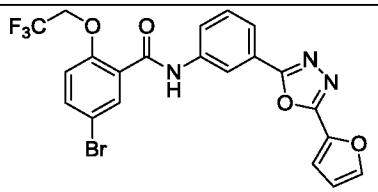
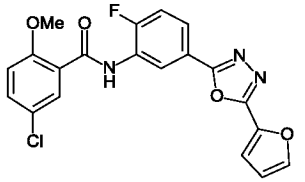
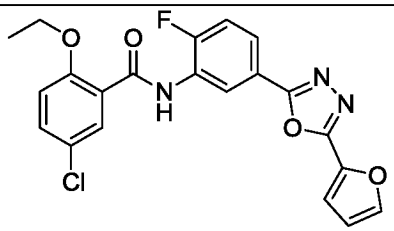
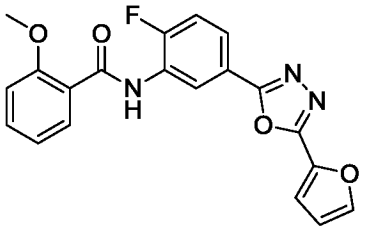
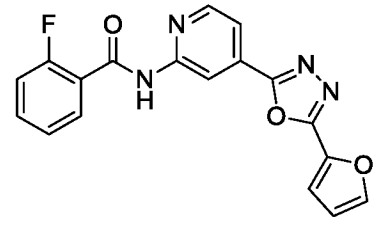
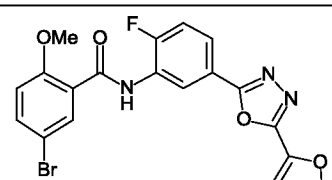
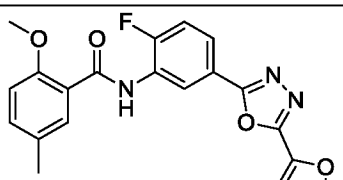
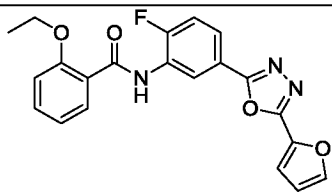
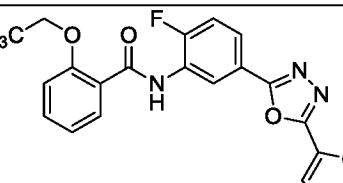
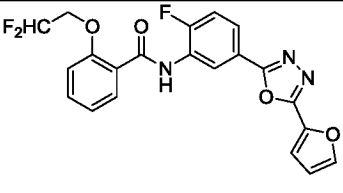
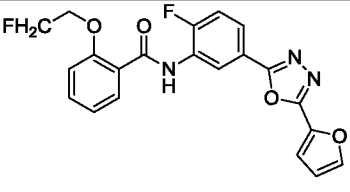
29. Соединение по любому из пп. 21–26, отличающееся тем, что один из Q^{6A} и Q^{7A} представляет собой N, другой представляет собой CH и Q^{5A} представляет собой CH.

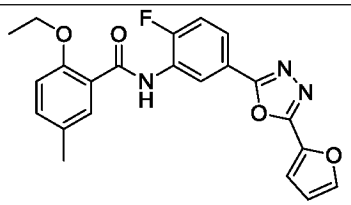
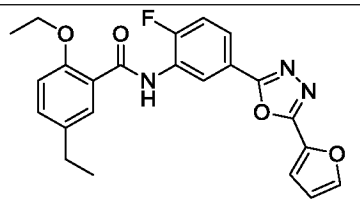
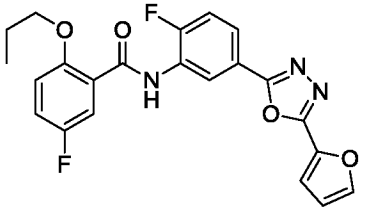
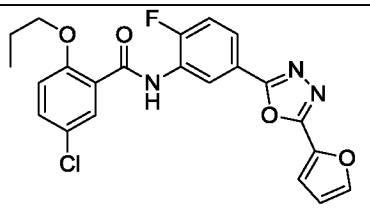
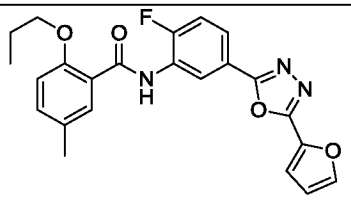
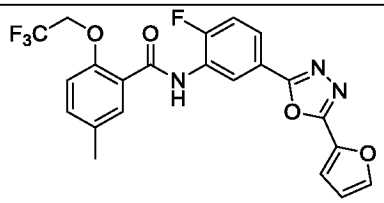
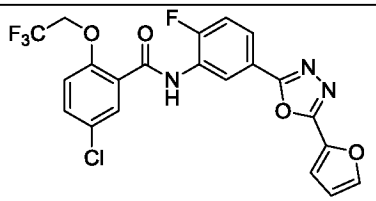
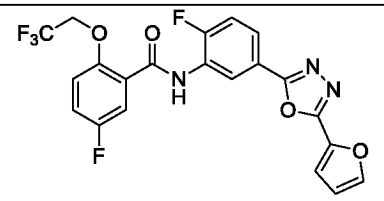
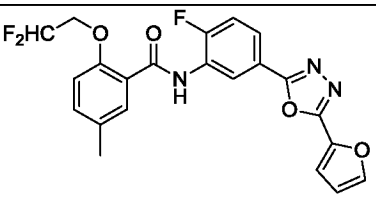
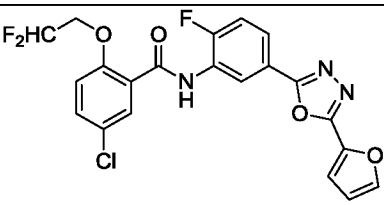
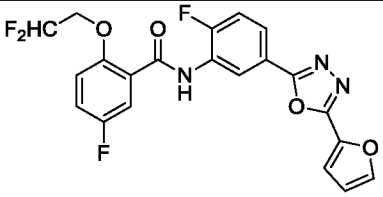
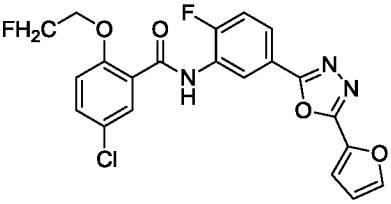
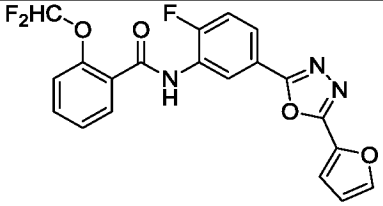
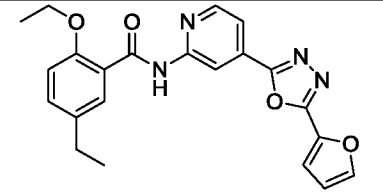
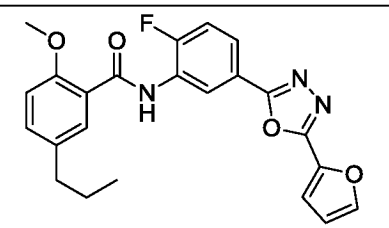
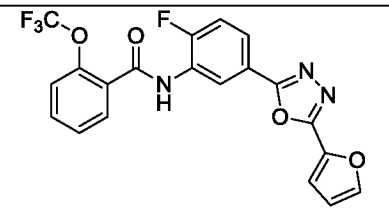
30. Соединение по любому из пп. 21–28, отличающееся тем, что R^{Q3} выбирают из –F, –Cl, –Br и –I.

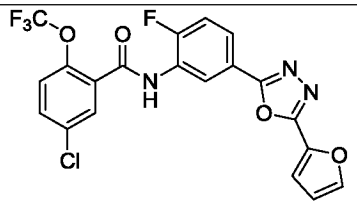
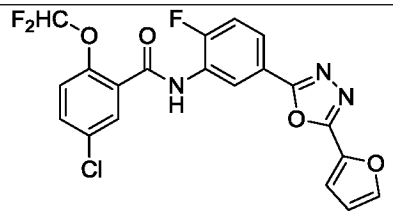
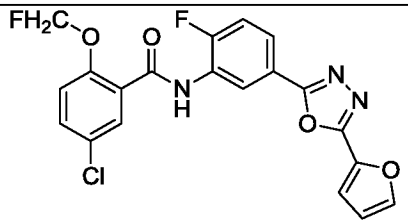
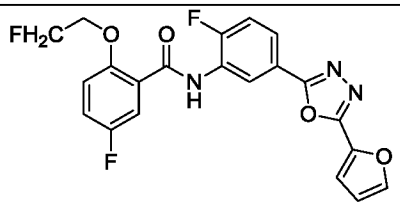
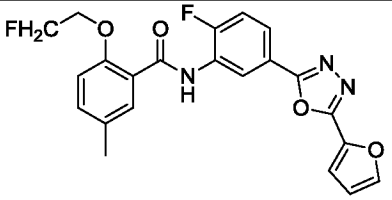
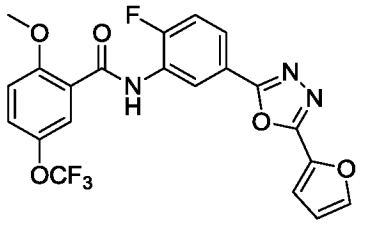
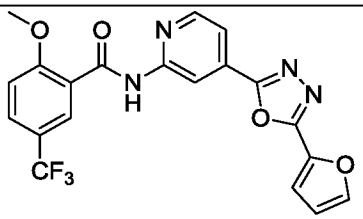
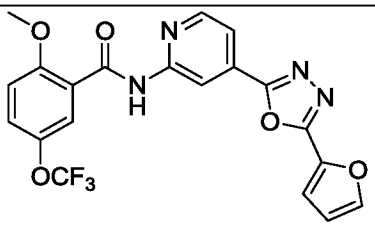
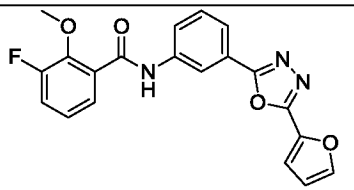
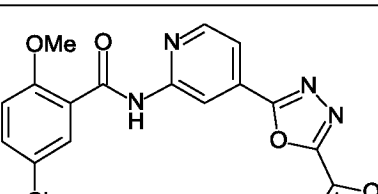
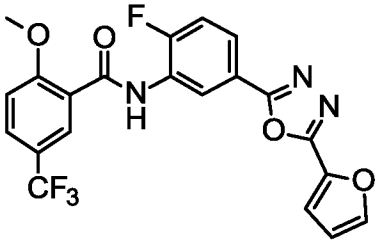
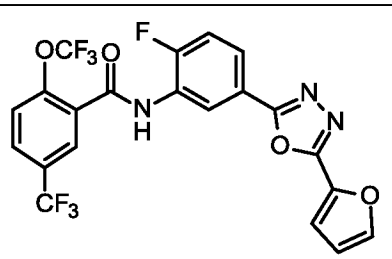
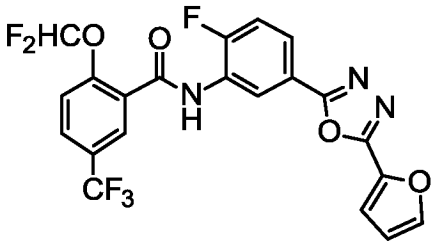
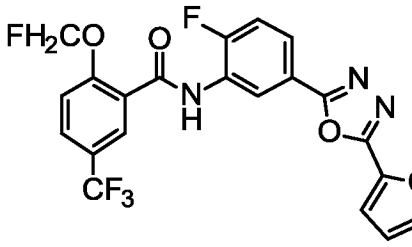
31. Соединение по п. 30, отличающееся тем, что R^{Q3} представляет собой –F.

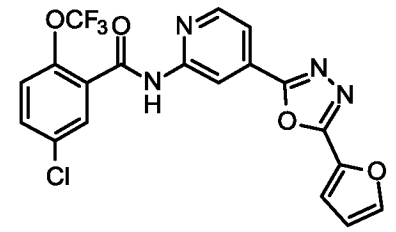
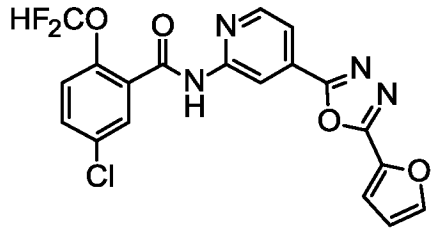
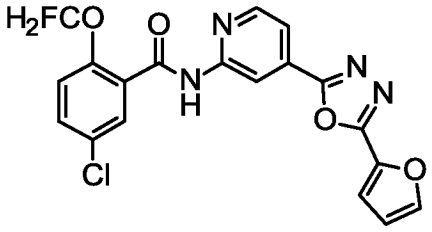
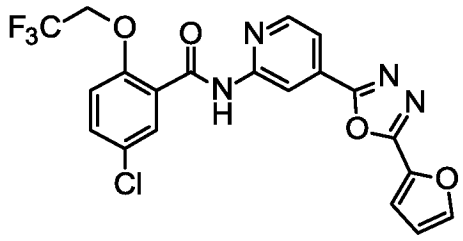
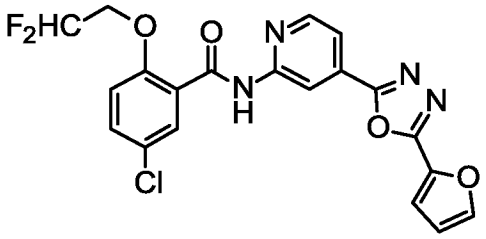
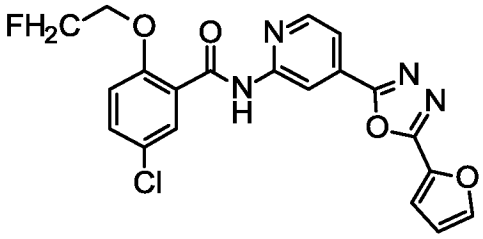
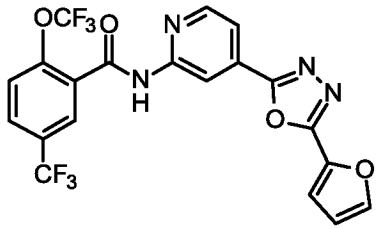
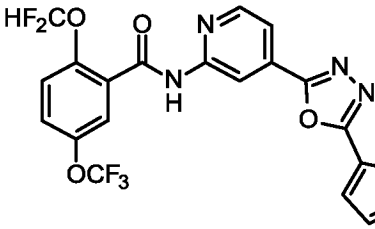
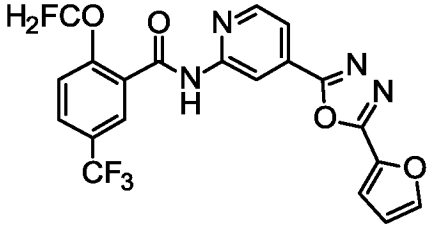
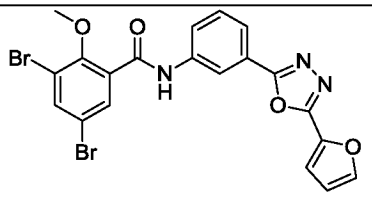
32. Соединение по любому из пп. 1–31, которое выбирают из

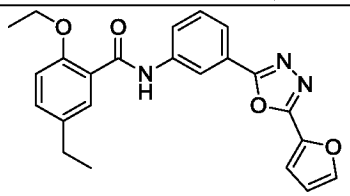
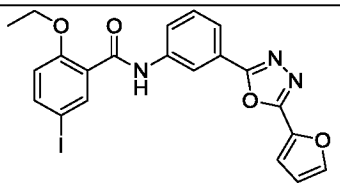
	
	
	
	
	
	
	
	

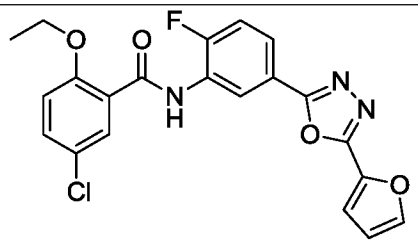
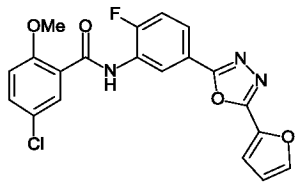
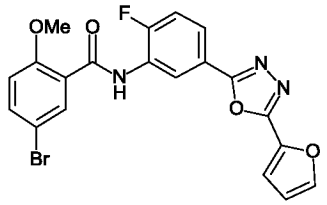
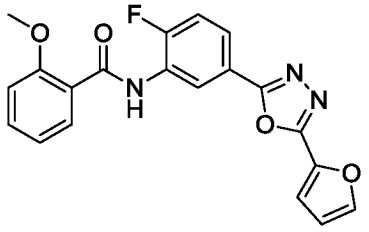
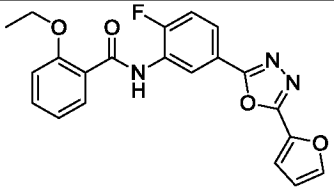
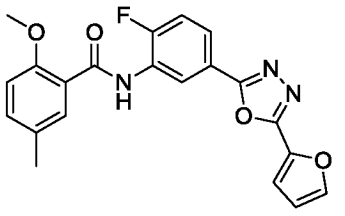
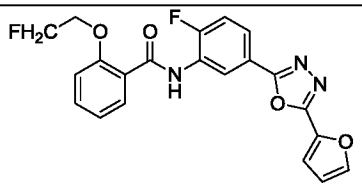
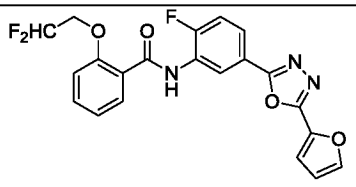
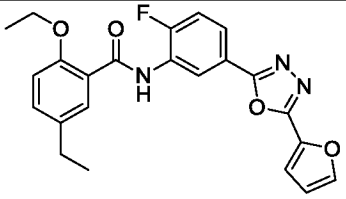
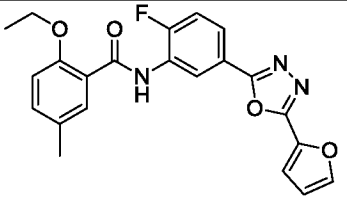
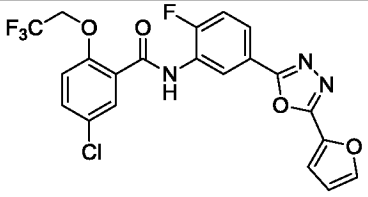
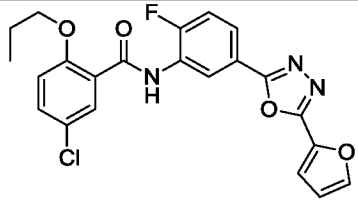
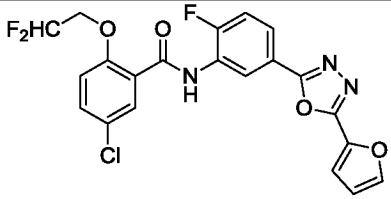
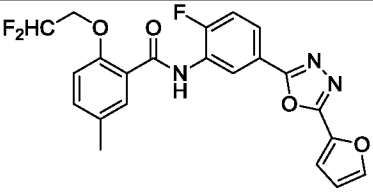
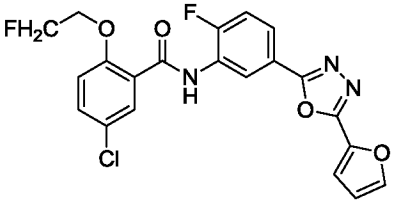
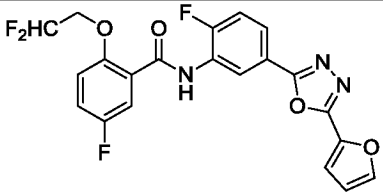
	
	
	
	
	
	
	
	

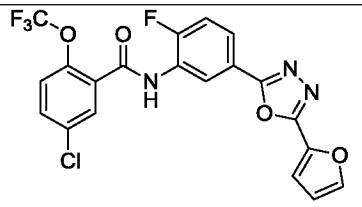
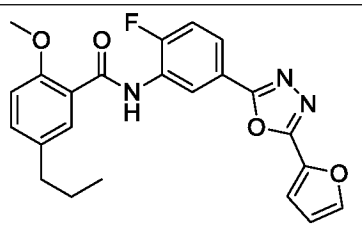
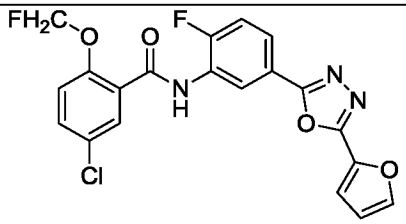
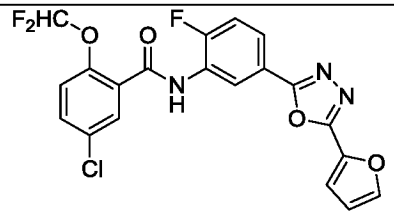
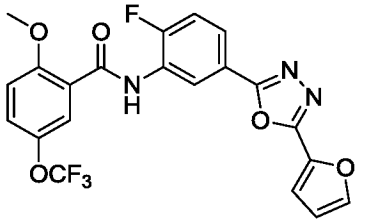
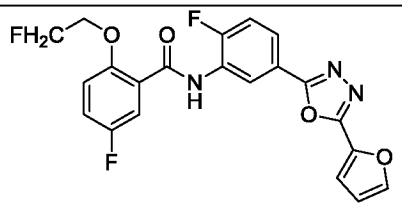
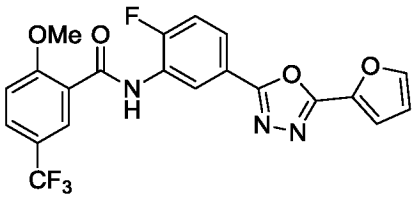
	
	
	
	
	
	
	

33. Соединение по п.32, которое выбирают из

 304	 281
	
	
	

34. Соединение по любому из п. 1–20, отличающееся тем, что

R^L выбирают из

–H, и –C(=O)(C_{1-3}алкил);

и в группе –N(R^{D9})$_2$, две группы R^{D9} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5–членную гетероарильную группу, содержащую один или два атома азота.

35. Соединение по любому из пп. 21–31, отличающееся тем, что

R^{L1} выбирают из –H и –C(=O)(C_{1-3}алкил);

каждый R^Y независимо выбирают из

линейного или разветвленного незамещенного C_{1-6} алкила,

–OR^{Y1};

–F, –Cl, –Br, –I,

–CF_3, –CH_2F, –CF_2H,

–CH_2CF_3, –CH_2CH_2F и –CH_2CF_2H; и

R^{Y1} выбирают из

линейного или разветвленного незамещенного C_{1-6} алкила,

–CF_3, –CH_2F, –CF_2H,

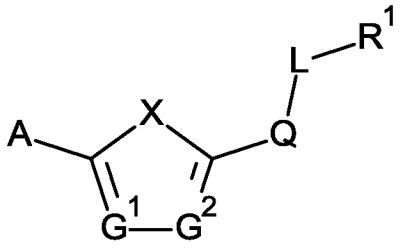
–CH_2CF_3, –CH_2CH_2F и –CH_2CF_2H.

36. Композиция, содержащая соединение по любому из пп.1–35 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

37. Способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание соединения по любому из пп. 1–35 и фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или наполнителя.

38. Соединение по любому из пп. 1–35 или композиция по п. 36 для применения при лечении организма человека или животного путем терапии.

39. Соединение Формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, для применения при лечении организма человека или животного путем терапии,

где:

X выбирают из O и S;

G^1 и G^2 каждый независимо выбирают из N и CH;

A выбирают из

H,

C_{1-6} линейного или разветвленного алкила или алкенила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A1},

5– или 6–членных гетероарильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одной или несколькими группами R^{B1},

4– 6–членных гетероциклильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одной или несколькими группами R^{B2},

–CN,

–COOH, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–CONHR^{D1}$, $–CON(R^{D2})_2$,

$–NH_2$, $–NHR^{D4}$, $–N(R^{D3})_2$, –NHCOOH, $–NHCOOR^{C1}$, –NHCOH, $–NHCOR^{C2}$, $–NR^{D6}COOH$ $NR^{D7}COOR^{C1}$, $NR^{D5}COR^{C2}$, и

$–SR^{E1}$;

L представляет собой одинарную связь, или представляет собой группу L^A,

где L^A выбирают из

$–NR^LC(=O)–*$, $–C(=O)NR^L–*$,

$–NR^LC(=X^L)NR^L–*$,

$–SO_2–NR^L–*$, $–NR^L–SO_2–*$,

$–OC(=O)–NR^L–*$, и $–NR^L–C(=O)O–*$;

где звездочка (*) указывает точку присоединения к R^1;

X^L выбирают из O и S;

R^L выбирают из

–H,

–C(=O)(C_{1-3}алкил),

–P(=O)$(OH)_2$, и

–S(=O)$_2NH_2$;

когда L представляет собой одинарную связь, R^1 представляет собой NH_2;

когда L представляет собой L^A, R^1 представляет собой R^{1L}, где R^{1L} выбирают из

C_{1-6} линейного или разветвленного незамещенного алкила;

фенила, необязательно замещенного от одной до трех групп R^{PH},

5 или 6–членного циклоалкила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{B3},

5 или 6–членного гетероарила или гетероциклила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{B4}, и

8–10–членного бициклила или гетеробициклила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{B5};

где каждый R^{PH} независимо выбирают из

C_{1-6} линейного или разветвленного алкила, алкенила или алкинила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A2},

фенила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A3},

нафтила,

–F, –Cl, –Br, –I,

–COOH, –COOR^{C1}, –COR^{C2}, –$CONH_2$, –$COONH_2$, –CONHR^{D1}, –CON$(R^{D2})_2$,

–NH_2, –NHR^{D4}, –NHR^{D8}, –N$(R^{D3})_2$, –NHCOOH, –NHCOOR^{C1}, –NHCOH, –NHCOR^{C2}, NR^{D7}COOR^{C1}, NR^{D5}COR^{C2}, –NHSO_2(C_{1-3}алкил),

–SO_2NH_2, –SO_2NHR^{D1}, –SO_2N$(R^{D2})_2$, –SO_2R^{E2}, –SR^{E1},

–NO_2,

–CN,

–OH, и –OR^{PH4};

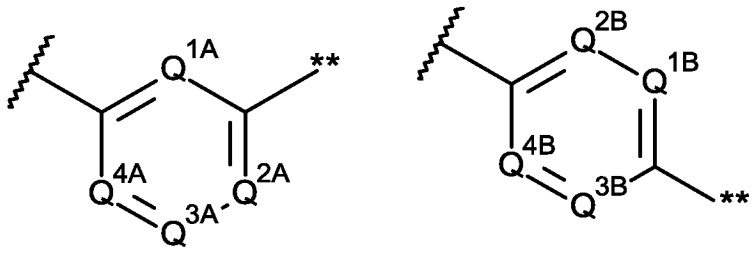
где R^{PH4} выбирают из

фенила,

бензила, и

C_{1-6} линейного или разветвленного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A5};

Q выбирают из (Q1) и (Q2)



(Q1) (Q2)

где две звездочки (**) указывают точку присоединения к L;

два из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} представляют собой CH;

другие два из Q^{1A}, Q^{2A}, Q^{3A} и Q^{4A} независимо выбирают из N, CH и CR^{Q1};

два из Q^{1B}, Q^{2B}, Q^{3B} и Q^{4B} представляют собой CH;

другие два из Q^{1B}, Q^{2B}, Q^{3B} и Q^{4B} независимо выбирают из N, CH и CR^{Q2};

каждый R^{Q1} и каждый R^{Q2} независимо выбирают из

–F, –Cl, –Br, –I,

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного незамещенного алкила,

–OH, –O($C_{1–6}$алкил),

–CN, и

–N(R^{D3})$_2$;

R^{C1} и R^{C2} оба независимо выбирают из

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного алкила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A6};

5–членных гетероарильных групп, содержащих один гетероатом, выбранный из N, O и S, необязательно замещенных одной или двумя группами R^{E3};

R^{D1} – R^{D7} каждый независимо выбирают из

$C_{1–6}$ линейного или разветвленного алкила, необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A7},

–COOH, –COOR^{C1}, –COR^{C2},

–C(=NH)NH_2,

или когда две R^{D2} или две R^{D3} группы присоединены к одному атому азота они могут, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать 5 или 6–членную гетероциклильную группу, содержащую 1–3 кольцевых гетероатома, выбранных их N, O и S, необязательно замещенную одной или несколькими группами R^{D9};

где R^{D9} представляет собой $C_{1–6}$ линейный или разветвленный алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^{A8};

R^{D8} представляет собой $C_{5–6}$ гетероциклильную группу, содержащую один или два атома N, необязательно замещенную одной или несколькими группами, выбранными из

–SH, и

–C(=O)OR^{D5A}, где R^{D5A} представляет собой фенильную или бензильную группу, необязательно замещенную NO_2 группой;

R^{E1} и R^{E2} оба независимо выбирают из C_{1-6} линейного или разветвленного незамещенного алкила, алкенила или алкинила;

R^{E3} независимо выбирают из

–SH; и

$–C(=O)OR^{E4}$;

R^{B1} – R^{B5} каждый независимо выбирают из

C_{1-6} линейного или разветвленного алкила необязательно замещенного одной или несколькими группами R^{A9},

–F, –Cl, –Br,

$–O(C_{1-3}алкил)$,

–CN,

$–NO_2$,

$–COOH$, $–COOR^{C1}$, $–COR^{C2}$, $–CONH_2$, $–CONHR^{D1}$, $–CON(R^{D2})_2$,

$–NH_2$, $–NHR^{D4}$, $–N(R^{D3})_2$, –NHCOOH, $–NHCOOR^{C1}$, $–NHCOR^{C2}$, $–NR^{D6}COOH$ $NR^{D7}COOR^{C1}$, и $–NR^{D5}COR^{C2}$;

R^{E4} независимо выбирают из

фенила или бензила, необязательно замещенных одной или двумя группами R^{A10};

R^{A1} – R^{A10} каждый независимо выбирают из

–F, –Cl, –Br,

$–OR^{T}$

–CN, $–NO_2$,

$–C(=O)R^{T}$, –COOH, $–COOR^{T}$, $–CON(R^{G})_2$,

$–NH_2$, $–NHR^{T}$, $–N(R^{T})_2$, $–NHC(=O)(R^{F})$ и $–N(R^{D9})_2$;

R^{F} выбирают из

C_{1-6} линейного или разветвленного незамещенного алкила, и

5–6–членного гетероарила, содержащего от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S;

группу $–N(R^{G})_2$ выбирают из ацетидино, имидазолидино, пиразолидино, пирролидино, пиперидино, пиперазино, $N–C_{1-4}алкил–$пиперазино, морфолино, азепино или диазепино, необязательно замещенного одной или несколькими группами, выбранными из линейного или разветвленного C_{1-4}алкила, фенила или бензила;

R^{T} представляет собой C_{1-6} линейный или разветвленный незамещенный алкил; и

две группы R^{D9} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют группу выбранную из

5–членной гетероарильной группы, содержащей один или два атома азота; и

6–членной гетероциклильной группы, содержащей один или два гетероатома, где каждый независимо выбирают из N, O и S.

40. Соединение для применения по п. 39, отличающееся тем, что

R^{L} выбирают из

–H и $–C(=O)(C_{1-3}алкил)$;

и в группе $–N(R^{D9})_2$, две группы R^{D9} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5–членную гетероарильную группу, содержащую один или два атома азота.

41. Соединение или композиция для применения по п. 38, 39 или 40, отличающееся тем, что лечение представляет собой предотвращение или лечение старения или опосредованных старением заболеваний.

42. Соединение или композиция для применения по п. 38, 39 или 40, отличающееся тем, что лечение представляет собой лечение заболевания, характеризующегося одним или несколькими из окислительного стресса, дефицита CL, накопления докозагексаеновой кислоты (DHA) при CL и дисфункции митохондрий.

43. Соединение или композиция для применения по п. 38, 39 или 40, отличающееся тем, что лечение представляет собой лечение заболевания, связанного с дисфункцией митохондрий.

44. Соединение или композиция для применения по п. 38, 39 или 40, отличающееся тем, что лечение представляет собой лечение заболевания, выбранного из ожирения (такого как алиментарное ожирение), диабета (такого как диабет типа 2), диабетических осложнений (такие как невропатия, кардиомиопатия, ретинопатия и эректильная дисфункция), жировых заболеваний печени, сердечно–сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, метаболических заболеваний, инсулинрезистентности и рака.

45. Соединение или композиция для применения по п. 38, 39 или 40, отличающееся тем, что лечение представляет собой лечение заболевания, выбранного из инсульта, ишемии и реперфузионного повреждения.

46. Применение соединения по любому из пп. 1–35 при получении лекарственного средства для лечения старения или опосредованных старением заболеваний.

47. Способ лечения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1–35 или композиции по п. 36.

48. Способ лечения старения или опосредованных старением заболеваний, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1–35 или композиции по п. 36.

49. Способ лечения заболевания, выбранного из инсульта, ишемии и реперфузионного повреждения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1–35 или композиции по п. 36.

По доверенности