(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202291722 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.10.06

(22) Дата подачи заявки
2020.12.23

(51) Int. Cl. ***C07D 271/06*** (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) КАРБОКСИПРОИЗВОДНЫЕ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ

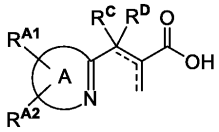
(31) **19219531.1; 20162545.6; 20189623.0; 20205768.3**
(32) **2019.12.23; 2020.03.11; 2020.08.05; 2020.11.04**
(33) **EP**
(86) **PCT/GB2020/053357**
(87) **WO 2021/130492 2021.07.01**

(71) Заявитель:
СИТРИКС ТЕРАПЬЮТИКС ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Кук Майкл Лиам, Казин Девид, Файф Мэттью Колин Тор, Во Томас Майкл, Ахмед Салех, Де Симон Алессио, Теобалд Бэрри Джон (GB)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I) и их применению для лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом



где 

, R^{A1}, R^{A2}, R^C и R^D имеют значения, определенные в настоящем документе.

202291722 A1

202291722 A1

КАРБОКСИ-ПРОИЗВОДНЫЕ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям и их применению для лечения или предотвращения воспалительных заболеваний или заболеваний, связанных с нежелательным иммунным ответом, а также к соответствующим композициям, способам, применениям и промежуточным соединениям.

Уровень техники

Хронические воспалительные заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка (СКВ), рассеянный склероз, псориаз, болезнь Крона, язвенный колит, увеит и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), представляют собой существенное бремя для общества вследствие пожизненного изнурительного заболевания, растущей смертности и высоких затрат на лечение и уход (Straub R.H. and Schradin C., 2016). Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее распространенными лекарствами, применяемыми для лечения воспалительных нарушений, но указанные агенты не предотвращают прогрессирование воспаления, а только лечат сопутствующие симптомы. Глюкокортикоиды являются мощными противовоспалительными агентами, что делает их средствами неотложного лечения острых приступов воспаления, но при более длительном применении указанные лекарства вызывают множество нежелательных побочных эффектов, а также могут вызывать резистентность (Straub R.H. and Cutolo M., 2016). Таким образом, все еще существует значительная неудовлетворенная медицинская потребность в лечении воспалительных нарушений, и прилагаются активные усилия по поиску новых лекарственных средств для облегчения бремени указанных заболеваний (Hanke T. *et al.*, 2016).

Диметилфумарат (ДМФ), диэфир фумаровой кислоты, промежуточного соединения цикла лимонной кислоты (CAC), используют в качестве пероральной терапии для лечения псориаза (Brück J. *et al.*, 2018) и рассеянного склероза (Mills EA *et al.*, 2018). Важно, что после перорального введения указанный агент не обнаруживается в плазме (Dibbert S. *et al.*, 2013), и единственные обнаруживаемые соединения, обусловленные введением лекарства, представляют собой продукты гидролиза, монометилфумарат (ММФ) и конъюгаты исходного соединения (ДМФ) и метаболита (ММФ) с глутатионом (GSH). Механизм

действия ДМФ является сложным и противоречивым. Эффективность данного соединения связывают с множеством различных явлений, затрагивающих ковалентную модификацию белков и превращение «пролекарственного» ДМФ в ММФ. В частности, выделены следующие пути, имеющие отношение к противовоспалительному действию ДМФ: 1) активация антиоксидантного, противовоспалительного каскада ядерного фактора-2 (родственного эритроидному фактору 2) (NRF2) вследствие взаимодействия электрофильного фрагмента α,β-ненасыщенного сложного эфира с нуклеофильными цистеиновыми остатками Kelch-подобного ECH-ассоциированного протеина 1 (KEAP1) (Brennan M. S. *et al.*, 2015); 2) индукция активирующего фактора транскрипции 3 (ATF3), приводящая к подавлению провоспалительных цитокинов интерлейкина (IL)-6 и IL-8 (Müller S. *et al.*, 2017); 3) инактивация гликолитического фермента глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (ГАФДГ) посредством сукцинирования ее каталитического цистеинового остатка ненасыщенным сложным эфиром-акцептором Михаэля (Kornberg M. D. *et al.*, 2018; Angiari S. and O'Neill L. A., 2018); 4) iингибирование выработки цитокина, управляемого ядерным фактором-каппа-B (NF-κB) (Gillard G. O. *et al.*, 2015); 5) предотвращение ассоциирования PKCθ с костимулирующим рецептором CD28 для снижения выработки IL-2 и блокирования активации Т-клеток (Blewett M. M. *et al.*, 2016); 6) реакция электрофильного α,β-ненасыщенного сложного эфира с нуклеофильной тиольной группой антиоксиданта GSH, влияющая на клеточный ответ на окислительный стресс (Lehmann J. C. U. *et al.*, 2007); 7) агонизм рецептора 2 гидроксикарбоновой кислоты (HCA2) и ММФ, образующегося *in vivo* при гидролизе ДМФ (von Glehn F. *et al.*, 2018); 8) аллостерическое ковалентное ингибирование p90 рибосомных киназ S6 (Andersen J. L. *et al.*, 2018); 9) подавление экспрессии и функции индуцируемого гипоксией фактора 1α (HIF-1α) и его генов-мишеней, таких как IL-8 (Zhao G. *et al.*, 2014); и 10) ингибирование образования убиквитиновых цепей M1 и K63, индуцируемого Toll-подобным рецептором (TLR) (McGuire V. A. *et al.*, 2016). В целом, за исключением агонизма HCA2 (Tang H. *et al.*, 2008), мембранопроницаемый диэфир ДМФ обычно демонстрирует более выраженные биологические эффекты в клетках, по сравнению с его моноэфирным аналогом ММФ. Однако отсутствие системного воздействия ДМФ *in vivo* привело некоторых исследователей к убеждению, что ММФ фактически является основным активным компонентом после перорального введения ДМФ (Mrowietz U. *et al.*, 2018). Таким образом, очевидно, что часть глубинной биологии, проявляемой ДМФ в клетках, теряется вследствие гидролиза *in vivo* до ММФ.

Недавно было обнаружено, что во время активации воспалительных макрофагов САС

становится анаплеротическим и отклоняется таким образом, что образуется ненасыщенная двухосновная итаконовая кислота, «итаконат» (Murphy M. P. and O'Neill L. A. J., 2018; O'Neill L. A. J. and Artyomov M. N., 2019; Yu X.-H. *et al.*, 2019). Вместо того, чтобы гидратироваться до изоцитрата под действием аконитатгидратазы, промежуточный аконитат CAC декарбоксилируется под действием белкового продукта иммунно-чувствительного гена 1 (IRG1), одного из наиболее активированных генов в макрофагах в провоспалительных условиях, впоследствии названного аконитат-декарбоксилазой 1, с образованием итаконовой кислоты (Michelucci A. *et al.*, 2013). Указанная ненасыщенная двухосновная кислота является ингибитором бактериального фермента изоцитратлиазы и, следовательно, проявляет антибактериальную активность. Кроме того, было показано, что итаконовая кислота ингибирует фермент CAC сукцинатдегидрогеназу (SDH) (Ackermann *et al.*, 1949), что приводит, соответственно, к накоплению сукцината (Cordes T. *et al.*, 2016). Ингибируя SDH, которая представляет собой фермент, критически важный для воспалительной реакции (E. L. Mills *et al.*, 2016), итаконат уменьшает воспаление *in vitro* и *in vivo* во время активации макрофагов и ишемии-реперфузионного повреждения (Lampropoulou V. *et al.*, 2016).

Как и фумаровая кислота, итаконовая кислота представляет собой α,β-ненасыщенную карбоновую кислоту. Таким образом, она является акцептором Михаэля, который вызывает общую реакцию на электрофильный стресс. В этом отношении указанный диэфир, диметилитаконат итаконовой кислоты (ДМИ), как и ДМФ, вызывает противовоспалительный ответ, снижая уровни экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, IL-12 и IL-18 в макрофагах, полученных из костного мозга, стимулированного липополисахаридом (LPS) (WO2017/142855A1, включена в настоящий документ посредством ссылки). Указанный ответ, по-видимому, частично опосредован активацией NRF2 через алкилирование остатков цистеина KEAP1 электрофильным фрагментом α,β-ненасыщенного сложного эфира (Mills E. L. *et al.*, 2018), что усиливает экспрессию генов, регулирующих последующие звенья сигнальных каскадов, с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Тем не менее, не все выраженные иммунорегуляторные эффекты, вызываемые ДМИ, можно объяснить активацией NRF2. В частности, модуляция IκBζ под действием ДМИ не зависит от NRF2 и опосредуется активацией ATF3, общего отрицательного регулятора иммунной активации, который подавляет различные цитокины, такие как IL-6 (Bambouskova M. *et al.*, 2018). Кроме того, ингибируя выработку белка IκBζ, ДМИ облегчает опосредованные IL-17 патологии, подчеркивая терапевтический потенциал указанного регуляторного пути

(WO2019/036509A1, включена в настоящий документ посредством ссылки). Недавно сообщалось, что ДМИ 1) демонстрирует защитный эффект в отношении церебрального ишемического/реперфузионного повреждения, что обеспечивает потенциал для лечения ишемического инсульта (Zhang D. et al., 2019); 2) обеспечивает защиту от кардиотоксического действия доксорубицина (Shan Q. et al., 2019); 3) защищает от мастита, индуцированного липополисахридом, у мышей посредством активации MAPK и NRF2 при одновременном ингибировании сигнальных путей NF-κB (Zhao C. et al., 2019), что еще больше подчеркивает его фармакологический потенциал. Кроме того, считается, что ДМИ пригоден для профилактики и лечения язвенного колита и его перерождения в рак (CN110731955, Онкологический центр Университета Сунь Ятсена); и сообщалось, что он защищает от грибкового кератита посредством активации сигнального пути NRF2/HO-1 (Gu L. et al., 2020). Тем не менее, следует отметить, что ДМИ не метаболизируется до итаконовой кислоты внутриклеточно (ElAzzouny M. *et al.*, 2017). Другие α,β-ненасыщенные сложные эфиры и кислоты проявляют эффекты снижения уровня IL-1β в макрофагах посредством ингибирования инфламмасомы NLRP3 (Coccо M. *et al.*, 2017 и 2014), и было продемонстрировано, что они ингибируют путь TLR4, что в конечном итоге приводит к подавлению LPS-индуцированной стимуляции NF-κB, фактора некроза опухоли (TNF)-α, IL-1β и высвобождения оксида азота (Zhang S. *et al.*, 2012). В WO2014/152263A1 (Karyopharm Therapeutics, Inc.) описаны α,β-ненасыщенные сложные эфиры, которые, как указано, являются ингибиторами поддержания структуры хромосомной области 1 (CRM1). CRM-1 играет роль в выведении некоторых ключевых белков, участвующих во многих воспалительных процессах.

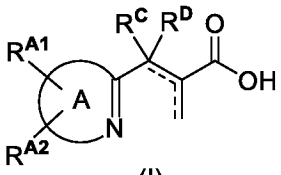
Показано, что другие производные итаконовой кислоты вызывают противовоспалительный эффект (Bagavant G. *et al.*, 1994). Ярким примером является 4-октилитаконовая кислота (4OI), производное итаконата с улучшенным клеточным захватом. Поскольку в 4OI α,β-ненасыщенная карбоновая кислота не подвержена эстерификации, указанный электрофил проявляет низкую способность взаимодействовать с биологическими тиолами (Schmidt T. J. *et al.*, 2007), что очень похоже на ситуацию с самой итаконовой кислотой. Благодаря его низкой реакционной способности/электрофильности, NRF2-активирующие эффекты 4OI не ослабляются под действием GSH, в отличие от результатов, полученных с гораздо более реактивным ДМИ. В последнем случае α,β-ненасыщенная карбоновая кислота является эстерифицированной, и, как следствие, действие ДМИ, заключающееся в снижении уровня IL-6 и активации NRF2, аннулируется тиолами, N-ацетилцистеином и GSH, соответственно. Благодаря реакции с KEAP1 и последующей активации NRF2, а также ингибированию

ГАДФГ (Liao S.-T. *et al.*, 2019), было продемонстрировано, что 4OI вызывает широкий спектр интересных биологических эффектов, включая: 1) защиту нейронов от пероксида водорода (Liu H. *et al.*, 2018); 2) ингибирование выработки провоспалительных цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с СКВ (Tang C. *et al.*, 2018); 3) защиту эндотелиальных клеток пуповинной вены человека от высокого уровня глюкозы (Tang C. *et al.*, 2019); 4) замедление остеокластогенеза посредством подавления E3 убиквитинлигазы Hrd1 и активации передачи сигналов NRF2 (Sun X. *et al.*, 2019); 5) индукцию угнетения STING под действием NRF2 и выработку IFN типа I в клетках, полученных от пациентов с STING-зависимыми интерферонопатиями (Olagnier D. *et al.*, 2018); 6) защиту от почечного фиброза посредством ингибирования пути TGF-бета/Smad, аутофагии и снижения выработки активных форм кислорода (Tian F. *et al.*, 2020); 7) снижение вирусной нагрузки на головной мозг мышей, которым интракраниально вводили вирус Зика (Daniels B. P. *et al.* 2019); и 8) защиту от ишемии-реперфузионного повреждения печени (Yi F. *et al.* 2020). Кроме того, показано, что итаконат модулирует трикарбоновую кислоту и окислительно-восстановительный метаболизм, устраняя реперфузионное повреждение (Cordes T. *et al.*, 2020). Кроме того, повышенные уровни итаконата в плазме демонстрируют четкую корреляцию со снижением показателей активности заболевания ревматоидного артрита после начала терапии традиционными противоревматическими препаратами, модифицирующими заболевание (cDMARD) (Daly R. *et al.*, 2019).

Несмотря на вышеуказанные открытия, сохраняется потребность в обнаружении и разработке новых α,β-ненасыщенных карбоксильных соединений, таких как итаконатные и акрилатные производные, обладающих улучшенными свойствами по сравнению с доступными в продаже противовоспалительными агентами, такими как ДМФ. Авторами настоящего изобретения неожиданно обнаружено, что некоторые α,β-ненасыщенные метакриловые кислоты, содержащие гетероарильные группы, эффективны для уменьшения высвобождения цитокинов, активации NRF2 в клетках и/или обладают улучшенной метаболической стабильностью. Указанные свойства делают их потенциально более эффективными чем, в частности, 4-октилитаконат. Таким образом, указанные соединения предположительно обладают превосходными противовоспалительными свойствами.

Краткое описание изобретения

В первом аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (I):



(I)

где



представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, содержит один или более дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

или 

представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, необязательно содержит один или более дополнительных атомов N;

R^{A1} выбран из группы, состоящей из $C_{1–10}$ алкила, $C_{2–10}$ алкенила, $C_{2–10}$ алкинила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{3–10}$ циклоалкила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{5–10}$ спироциклоалкила, $–(CH_2)_{0–6}–$арила и O–арила;

причем R^{A1} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, OG^1, $S(O)_{0–2}G^1$, SF_5, $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклила, при этом указанный C_{3-7} циклоалкил и указанный 5-7-членный гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и две алкильные группы, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, необязательно связаны с образованием C_{3-7} циклоалкильного кольца; при этом $C_{3–10}$ циклоалкильная группа необязательно конденсирована с фенильным кольцом, и указанное фенильное кольцо необязательно замещено одним или более атомами галогена;

или R^{A1} необязательно замещен одним фенильным кольцом, которое необязательно замещено C_{1-2} галогеналкилом, C_{1-2} галогеналкокси или одним или более атомами галогена;

причем G^1 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ циклоалкил, $C_{1–6}$ галогеналкил или $(CH_2)_{0-1}$ фенил, причем G^1 необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–2}$ алкила, $C_{1–2}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, $C_{1–2}$ алкокси и $C_{1–2}$ галогеналкокси;

R^{A2} выбран из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{2–6}$ алкенила, $C_{2–6}$ алкинила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро NR^1R^2, OG^2 и $S(O)_{0–2}G^2$;

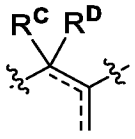
причем G^2 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ циклоалкил, $C_{1–6}$ галогеналкил или

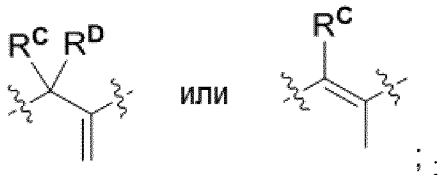
фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–2}$ алкила, $C_{1–2}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, $C_{1–2}$ алкокси и $C_{1–2}$ галогеналкокси; и

при этом R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C_{1-2} алкил, или R^1 и R^2 вместе могут образовывать 5-7-членное гетероциклическое кольцо;

или R^{A2} отсутствует; и

R^C и R^D, каждый независимо, представляют собой H, $C_{1–2}$ алкил, гидрокси, фтор или $C_{1–2}$ алкокси; или R^C и R^D могут связываться с образованием C_{3-5} циклоалкильного кольца;

при этом  в соединении формулы (I) представляет собой:



; ;

и при этом

общее количество атомов углерода в группах R^{A1} и R^{A2} в сумме, включая их необязательные заместители, составляет 6-14; и

при этом, если 

представляет собой изоксазол, то R^{A1} не представляет собой фенил, фенил, замещенный бромом, или фенил, замещенный метилом;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения в качестве лекарственного средства.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения для лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата для производства лекарственного средства для лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с иммунным ответом.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

Подробное описание изобретения

Графические материалы

На фиг. 1 представлены комбинированные термограммы ДСК/ТГА кристаллической формы трометаминной соли из примера 1.

На фиг. 2 представлен профиль РПД кристаллической формы трометаминной соли из примера 1 (в масштабе 2 г).

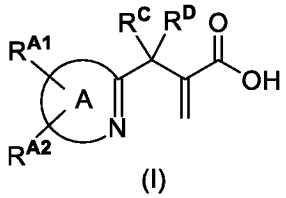
На фиг. 3 представлен спектр ^{1}H ЯМР трометаминной соли из примера 1 (в масштабе 2 г).

Соединения формулы (I)

Варианты реализации и предпочтения, изложенные в настоящем документе в отношении соединения формулы (I), в равной степени относятся к аспектам фармацевтической композиции, соединения для применения, применения и способов согласно настоящему изобретению.

В первом аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), определение которого приведено выше.

В частности, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I):



(I)

где



представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, содержит один или более дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

или 

представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, необязательно содержит один или более дополнительных атомов N;

R^{A1} выбран из группы, состоящей из $C_{1–10}$ алкила, $C_{2–10}$ алкенила, $C_{2–10}$ алкинила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{3–10}$ циклоалкила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{5–10}$ спироциклоалкила и $–(CH_2)_{0–6}–$арила; причем R^{A1} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, OG^1, $S(O)_{0–2}G^1$, SF_5 и C_{3-7} циклоалкила, при этом указанный C_{3-7} циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и две алкильные группы, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, необязательно связаны с образованием C_{3-7} циклоалкильного кольца; или R^{A1} необязательно замещен одним фенильным кольцом, которое необязательно замещено C_{1-2} галогеналкилом, C_{1-2} галогеналкокси или одним или более атомами галогена;

причем G^1 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ циклоалкил, $C_{1–6}$ галогеналкил или $(CH_2)_{0-1}$ фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–2}$ алкила, $C_{1–2}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, $C_{1–2}$ алкокси и $C_{1–2}$ галогеналкокси;

R^{A2} выбран из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{2–6}$ алкенила, $C_{2–6}$ алкинила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро NR^1R^2, OG^2 и $S(O)_{0–2}G^2$;

причем G^2 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ циклоалкил, $C_{1–6}$ галогеналкил или фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–2}$ алкила, $C_{1–2}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, $C_{1–2}$ алкокси и $C_{1–2}$ галогеналкокси; и

при этом R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C_{1-2} алкил, или R^1 и R^2 вместе могут образовывать 5-7-членное гетероциклическое кольцо;

или R^{A2} отсутствует;

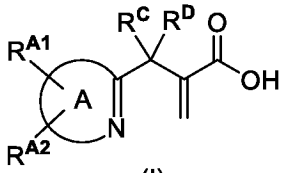
R^C и R^D, каждый независимо, представляют собой H, $C_{1–2}$ алкил, гидрокси, фтор или $C_{1–2}$ алкокси; и

где

общее количество атомов углерода в группах R^{A1} и R^{A2} в сумме, включая их необязательные заместители, составляет 6-14; и

при этом, если  представляет собой изоксазол, то R^{A1} не представляет собой фенил, фенил, замещенный бромом, или фенил, замещенный метилом;
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

В частности, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I):



(I)

где

 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, содержит один или более дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

или  представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, необязательно содержит один или более дополнительных атомов N;

R^{A1} выбран из группы, состоящей из $C_{1–10}$ алкила, $C_{2–10}$ алкенила, $C_{2–10}$ алкинила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{3–10}$ циклоалкила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{5–10}$ спироциклоалкила и $–(CH_2)_{0–6}–$арила; причем R^{A1} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, OG^1 и $S(O)_{0–2}G^1$, при этом две алкильные группы, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, необязательно связаны с образованием C_{3-7} циклоалкильного кольца, или R^{A1} необязательно замещен одним фенильным кольцом, которое необязательно замещено C_{1-2} галогеналкилом, C_{1-2} галогеналкокси или одним или более атомами галогена;

причем G^1 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ циклоалкил, $C_{1–6}$ галогеналкил или фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–2}$ алкила, $C_{1–2}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, $C_{1–2}$ алкокси и $C_{1–2}$ галогеналкокси;

R^{A2} выбран из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{2–6}$ алкенила, $C_{2–6}$ алкинила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро NR^1R^2, OG^2 и $S(O)_{0–2}G^2$;

причем G^2 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ циклоалкил, $C_{1–6}$ галогеналкил или фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–2}$ алкила, $C_{1–2}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, $C_{1–2}$ алкокси и $C_{1–2}$ галогеналкокси; и

при этом R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C_{1-2} алкил, или R^1 и R^2 вместе могут образовывать 5-7-членное гетероциклическое кольцо;

или R^{A2} отсутствует;

R^C и R^D, каждый независимо, представляют собой H, $C_{1–2}$ алкил, гидрокси или фтор; и

где

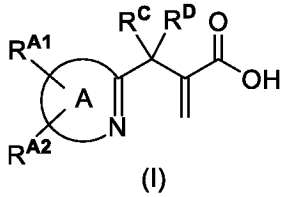
общее количество атомов углерода в группах R^{A1} и R^{A2} в сумме, включая их необязательные заместители, составляет 6-14; и

при этом, если 

представляет собой изоксазол, то R^{A1} не представляет собой фенил, фенил, замещенный бромом, или фенил, замещенный метилом;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

В частности, соединение формулы (I) представляет собой:



(I)

где



представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, содержит один или более дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

или 

представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, необязательно содержит один или более дополнительных атомов N;

R^{A1} выбран из группы, состоящей из $C_{1–10}$ алкила, $C_{2–10}$ алкенила, $C_{2–10}$ алкинила, $–(CH_2)_{1–6}–C_{3–10}$ циклоалкила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{5–10}$ спироциклоалкила и $–(CH_2)_{0–6}–$арила; причем R^{A1} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, OG^1 и $S(O)_{0–2}G^1$, и при этом две алкильные группы, которые присоединены к одному и тому же атому

углерода, необязательно связаны с образованием C_{3-7} циклоалкильного кольца;

причем G^1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-6} галогеналкил или фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, C_{1-2} алкокси и C_{1-2} галогеналкокси;

R^{A2} выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси, циано, нитро NR^1R^2, OG^2 и $S(O)_{0-2}G^2$;

причем G^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-6} галогеналкил или фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, C_{1-2} алкокси и C_{1-2} галогеналкокси; и

при этом R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C_{1-2} алкил;

или R^{A2} отсутствует;

R^C и R^D, каждый независимо, представляют собой H, C_{1-2} алкил, гидрокси или фтор; и

где

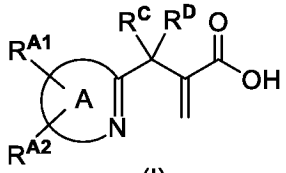
общее количество атомов углерода в группах R^{A1} и R^{A2} в сумме, включая их необязательные заместители, составляет 6-12; и

при этом, если 

представляет собой изоксазол, то R^{A1} не представляет собой фенил, фенил, замещенный бромом, или фенил, замещенный метилом;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

В частности, предложено соединение формулы (I):



(I)

где



представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, содержит один или более дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

или 

представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо

изображенного C=N, необязательно содержит один или более дополнительных атомов N;

R^{A1} выбран из группы, состоящей из $C_{1–10}$ алкила, $C_{2–10}$ алкенила, $C_{2–10}$ алкинила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{3–10}$ циклоалкила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{5–10}$ спироциклоалкила и $–(CH_2)_{0–6}–$арила; причем R^{A1} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, OG^1 и $S(O)_{0–2}G^1$;

причем G^1 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ циклоалкил, $C_{1–6}$ галогеналкил или фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–2}$ алкила, $C_{1–2}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, $C_{1–2}$ алкокси и $C_{1–2}$ галогеналкокси;

R^{A2} выбран из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{2–6}$ алкенила, $C_{2–6}$ алкинила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро NR^1R^2, OG^2 и $S(O)_{0–2}G^2$;

причем G^2 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ циклоалкил, $C_{1–6}$ галогеналкил или фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–2}$ алкила, $C_{1–2}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, $C_{1–2}$ алкокси и $C_{1–2}$ галогеналкокси; и

при этом R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C_{1-2} алкил;

или R^{A2} отсутствует;

R^C и R^D, каждый независимо, представляют собой H, $C_{1–2}$ алкил, гидрокси или фтор; и

где

общее количество атомов углерода в группах R^{A1} и R^{A2} в сумме, включая их необязательные заместители, составляет 6-12; и

при этом, если 

представляет собой изоксазол, то R^{A1} не представляет собой фенил, фенил, замещенный бромом, или фенил, замещенный метилом;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

Термин «C_{1-10} алкил» относится к неразветвленной или разветвленной полностью насыщенной углеводородной группе, содержащей от 1 до 10 атомов углерода. Указанный термин включает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гептил, н-гексил и н-октил. Также включены другие разветвленные варианты, такие как гептил-$CH(CH_3)$- и гексил-$CH(CH_3)$-. Другие алкильные группы, например, C_{1-9} алкил, C_{1-8} алкил, C_{1-7} алкил, C_{1-6} алкил, C_{1-5} алкил, C_{1-4} алкил, C_{1-3} алкил, C_{1-2} алкил, C_{2-10} алкил, C_{2-9} алкил, C_{2-8} алкил, C_{2-7} алкил, C_{2-6} алкил, C_{2-5} алкил, C_{2-4} алкил, C_{2-3} алкил, C_{3-10} алкил, C_{3-9} алкил, C_{3-8} алкил, C_{3-7} алкил, C_{3-6} алкил, C_{3-5} алкил, C_{3-4} алкил, C_{4-10} алкил, C_{4-9} алкил, C_{4-8} алкил, C_{4-7} алкил, C_{4-6} алкил, C_{4-5} алкил, C_{5-10} алкил, C_{5-9} алкил, C_{5-8}

алкил, C_{5-7} алкил, C_{5-6} алкил, C_{6-10} алкил, C_{6-9} алкил, C_{6-8} алкил, C_{7-10} алкил, C_{7-9} алкил, C_{7-8} алкил, C_{8-10} алкил, C_{8-9} алкил и C_{9-10} алкил, являются такими, как определено выше, но содержат другое количество атомов углерода. Термин «C_{1-10} алкил» также включает «C_{1-10} алкилен», который представляет собой бифункциональную неразветвленную или разветвленную полностью насыщенную углеводородную группу, содержащую указанное количество атомов углерода. Примеры «алкиленовых» групп включают метилен, этилен, н-пропилен, н-бутилен, н-пентилен, н-гексилен, н-гептилен, н-октилен и их стереоизомеры, такие как 2-пропилен, 2-бутилен, 2-пентилен, 3-пентилен, 2-гексилен, 3-гексилен, 2-гептилен, 3-гептилен, 4-гептилен, 2-октилен, 3-октилен и 4-октилен.

Термин «C_{2-10} алкенил» относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной группе, содержащей от 2 до 10 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Указанный термин включает $CH{=}CH_2$, $CH_2CH{=}CH_2$, $CH{=}CHCH_3$, $CH_2CH_2CH{=}CH_2$, $CH{=}CHCH_2CH_3$, $CH_2CH{=}CHCH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2$, $CH{=}CHCH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH{=}CHCH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH{=}CHCH_3$, $CH{=}CHCH{=}CHCH_3$ и $CH_2CH{=}CHCH{=}CH_2$. Также включены разветвленные варианты, такие как $CH(CH_3)CH{=}CH_2$ и $CH{=}C(CH_3)CH_2$. Другие алкенильные группы, например, C_{2-9} алкенил, C_{2-8} алкенил, C_{2-7} алкенил, C_{2-6} алкенил, C_{2-5} алкенил, C_{2-4} алкенил, C_{2-3} алкенил, C_{3-10} алкенил, C_{3-9} алкенил, C_{3-8} алкенил, C_{3-7} алкенил, C_{3-6} алкенил, C_{3-5} алкенил, C_{3-4} алкенил, C_{4-10} алкенил, C_{4-9} алкенил, C_{4-8} алкенил, C_{4-7} алкенил, C_{4-6} алкенил, C_{4-5} алкенил, C_{5-10} алкенил, C_{5-9} алкенил, C_{5-8} алкенил, C_{5-7} алкенил, C_{5-6} алкенил, C_{6-10} алкенил, C_{6-9} алкенил, C_{6-8} алкенил, C_{7-10} алкенил, C_{7-9} алкенил, C_{7-8} алкенил, C_{8-10} алкенил, C_{8-9} алкенил и C_{9-10} алкенил, являются такими, как определено выше, но содержат другое количество атомов углерода.

Термин «C_{2-10} алкинил» относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной группе, содержащей от 2 до 10 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Указанный термин включает $C{\equiv}CH$, $CH_2C{\equiv}CH$, $C{\equiv}C\text{-}CH_3$, $CH_2CH_2C{\equiv}CH$, $C{\equiv}CCH_2CH_3$, $CH_2C{\equiv}CCH_3$, $CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH$, $C{\equiv}CCH_2CH_2CH_3$, $CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3$, $CH_2CH_2C{\equiv}CCH_3$, $C{\equiv}CC{\equiv}CCH_3$ и $CH_2C{\equiv}CC{\equiv}CH$. Включены также разветвленные варианты, такие как $CH(CH_3)C{\equiv}CH$. Другие алкинильные группы, например, C_{2-9} алкинил, C_{2-8} алкинил, C_{2-7} алкинил, C_{2-6} алкинил, C_{2-5} алкинил, C_{2-4} алкинил, C_{2-3} алкинил, C_{3-10} алкинил, C_{3-9} алкинил, C_{3-8} алкинил, C_{3-7} алкинил, C_{3-6} алкинил, C_{3-5} алкинил, C_{3-4} алкинил, C_{4-10} алкинил, C_{4-9} алкинил, C_{4-8} алкинил, C_{4-7} алкинил, C_{4-6} алкинил, C_{4-5} алкинил, C_{5-10} алкинил, C_{5-9} алкинил, C_{5-8} алкинил, C_{5-7} алкинил, C_{5-6} алкинил, C_{6-10}

алкинил, C_{6-9} алкинил, C_{6-8} алкинил, C_{7-10} алкинил, C_{7-9} алкинил, C_{7-8} алкинил, C_{8-10} алкинил, C_{8-9} алкинил и C_{9-10} алкинил, являются такими, как определено выше, но содержат другое количество атомов углерода.

Термин «C_{3-10} циклоалкил» относится к полностью насыщенной циклической углеводородной группе, содержащей от 3 до 10 атомов углерода. Указанный термин включает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил и циклодецил, а также мостиковые системы, такие как бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил и адамантил. Другие циклоалкильные группы, например, C_{3-9} циклоалкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-5} циклоалкил, C_{3-4} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкил, C_{4-9} циклоалкил, C_{4-8} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкил, C_{4-6} циклоалкил, C_{4-5} циклоалкил, C_{5-10} циклоалкил, C_{5-9} циклоалкил, C_{5-8} циклоалкил, C_{5-7} циклоалкил, C_{5-6} циклоалкил, C_{6-10} циклоалкил, C_{6-9} циклоалкил, C_{6-8} циклоалкил, C_{6-7} циклоалкил, C_{7-10} циклоалкил, C_{7-9} циклоалкил, C_{7-8} циклоалкил, C_{8-10} циклоалкил, C_{8-9} циклоалкил и C_{9-10} циклоалкил, являются такими, как определено выше, но содержат другое количество атомов углерода.

Термин «$C_{5–10}$ спироциклоалкил» относится к бициклической циклоалкильной группе, в которой два кольца связаны только через один атом. Кольца могут быть различными или одинаковыми. Указанный термин включает спиро[3.3]гептил. Другие спироциклоалкильные группы, например, $C_{5–9}$ спироциклоалкил, $C_{5–8}$ спироциклоалкил и $C_{5–7}$ спироциклоалкил, являются такими, как определено выше, но содержат другое количество атомов углерода.

Термин «5-7-членное гетероциклическое кольцо» относится к неароматической циклической группе, содержащей от 5 до 7 кольцевых атомов и при этом по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой гетероатом, выбранный из N, O, S и B. Термин «гетероциклическое кольцо» может быть использован взаимозаменяемо с «гетероциклилом». Указанный термин включает пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил и гомоморфолинил. 5-7-Членные гетероциклильные группы обычно могут быть замещены одной или более (например, одной или двумя) оксо-группами. В частности, тиетанил замещен одной или двумя оксо-группами. Предусмотрены также бициклические гетероциклические соединения, такие как:



Термин «арил» относится к циклической группе с ароматическими признаками, содержащей от 6 до 10 кольцевых атомов углерода и содержащей одно или два кольца. Если арильная группа содержит более одного кольца, то оба кольца должны быть ароматическими по своим признакам. Подходящий «арил» включает только фенил и нафтил. Наиболее подходящий «арил» представляет собой фенил.

Термин «гидрокси» (который также может быть упомянут как «гидроксил») относится к группе -OH.

Термин «галоген» в данном контексте относится к фтору, хлору, брому или йоду. Конкретные примеры галогена представляют собой фтор и хлор, в частности, фтор.

Термин «C_{1-6} галогеналкил» относится к C_{1-6} алкильной группе (например, к C_1 алкильной группе, т.е. к метил), определение которой приведено выше, которая замещена одним или более (например, одним, двумя или тремя) атомами галогена. Примеры включают трифторметил, дифторметил, 2,2,2-трифторэтил и 1,1-дифторэтил.

Термин «C_{1-2} алкокси» относится к C_{1-2} алкильной группе (например, к C_1 алкильной группе, т.е. к метилу), определение которой приведено выше, связанной одинарной связью с атомом кислорода. Указанный термин включает метокси и этокси.

Термин «C_{1-2} галогеналкокси» относится к C_{1-2} алкокси, определение которого приведено выше, который замещен одним или более (например, одним, двумя или тремя) атомами галогена. Пример включает трифторметокси.

В данном контексте термин «уходящая группа» включает такие группы как галоген, например, хлор, бром, иод, алкансульфонат, например, метансульфонат, или аренсульфонат, например, пара-толуолсульфонат или бензолсульфонат.

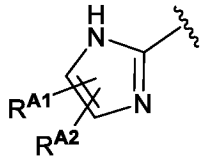
Если заместители указаны как *необязательно замещенные* в формуле (I) в вариантах реализации и предпочтительных случаях, описанных ниже, то указанные заместители

необязательно замещены так, как указано в данной формуле, если не указано иное, даже если возможное замещение в явном виде не указано в конкретном варианте реализации. В частности, необязательный заместитель может быть присоединен к доступному атому углероду, который означает атом углерода, присоединенный к атому водорода, т.е. группу C-H. Необязательный заместитель вытесняет атом водорода, присоединенный к атому углерода.

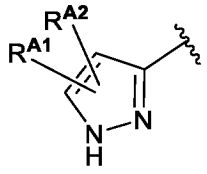
Группа  также может быть записана как  .

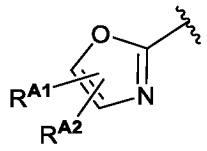
В одном варианте реализации  представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, содержит один или более (например, один или два) дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S.

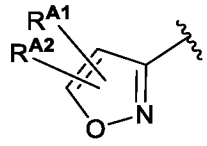
В одном варианте реализации  представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из имидазола, пиразола, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, 1,2,3-триазола, 1,2,4-триазола, 1,2,4-оксадиазола, 1,2,5-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола, 1,2,4-тиадиазола, 1,2,5-тиадиазола, 1,3,4-тиадиазола и тетразола.

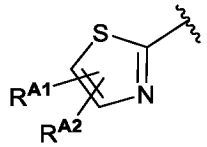
Если  представляет собой имидазол, то подразумевается, что указанный фрагмент представляет собой  в формуле (I). Во избежание сомнений, заместитель R^{A1} и/или R^{A2} (при его наличии) может быть связан с атомом углерода или азота имидазольного фрагмента.

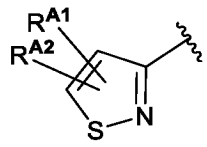
Если  представляет собой пиразол, то подразумевается, что указанный фрагмент

представляет собой  в формуле (I). Во избежание сомнений, заместитель R^{A1} и/или R^{A2} (при его наличии) может быть связан с атомом углерода или азота пиразольного фрагмента.

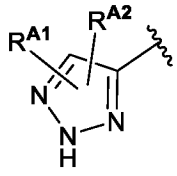
Если  представляет собой оксазол, то подразумевается, что указанный фрагмент представляет собой  в формуле (I).

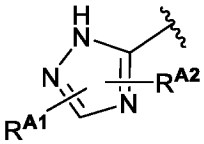
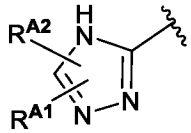
Если  представляет собой изоксазол, то подразумевается, что указанный фрагмент представляет собой  в формуле (I).

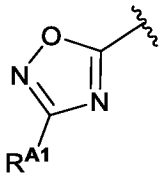
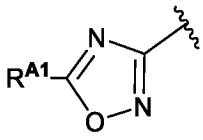
Если  представляет собой тиазол, то подразумевается, что указанный фрагмент представляет собой  в формуле (I).

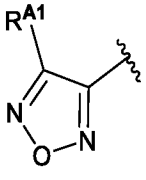
Если  представляет собой изотиазол, то подразумевается, что указанный фрагмент представляет собой  в формуле (I).

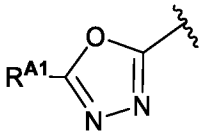
Если  представляет собой 1,2,3-триазол, то подразумевается, что указанный

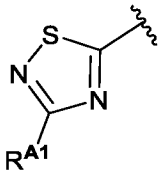
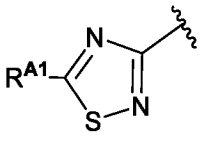
фрагмент представляет собой  в формуле (I). Во избежание сомнений, заместитель R^{A1} и/или R^{A2} (при его наличии) может быть связан с атомом углерода или азота 1,2,3-триазольного фрагмента.

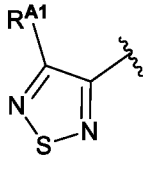
Если  представляет собой 1,2,4-триазол, то подразумевается, что указанный фрагмент представляет собой  и/или  в формуле (I). Во избежание сомнений, заместитель R^{A1} и/или R^{A2} (при его наличии) может быть связан с атомом углерода или азота 1,2,4-триазольного фрагмента.

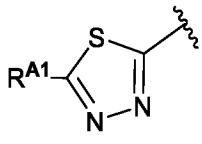
Если  представляет собой 1,2,4-оксадиазол, то подразумевается, что указанный фрагмент представляет собой  и/или  в формуле (I).

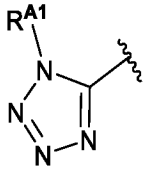
Если  представляет собой 1,2,5-оксадиазол, то подразумевается, что указанный фрагмент представляет собой  в формуле (I).

Если  представляет собой 1,3,4-оксадиазол, то подразумевается, что указанный фрагмент представляет собой  в формуле (I).

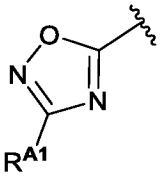
Если  представляет собой 1,2,4-тиадиазол, то подразумевается, что указанный фрагмент представляет собой  и/или  в формуле (I).

Если  представляет собой 1,2,5-тиадиазол, то подразумевается, что указанный фрагмент представляет собой  в формуле (I).

Если  представляет собой 1,3,4-тиадиазол, то подразумевается, что указанный фрагмент представляет собой  в формуле (I).

Если  представляет собой тетразол, то подразумевается, что указанный фрагмент представляет собой  в формуле (I).

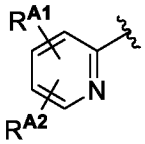
В одном варианте реализации  представляет собой оксадиазол, в частности, 1,2,4-оксадиазол.

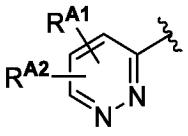
Подходящий 1,2,4-оксадиазол представляет собой  .

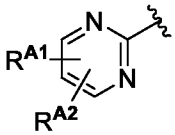
В одном варианте реализации  представляет собой 1,3,4-оксадиазол.

В одном варианте реализации  представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, необязательно содержит один или более (например, один или два) дополнительных атомов N.

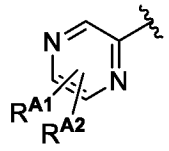
В одном варианте реализации  представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из пиридина, пиридазина, пиримидина, пиразина и триазина.

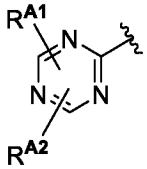
Если  представляет собой пиридин, то подразумевается, что указанный фрагмент представляет собой  в формуле (I).

Если  представляет собой пиридазин, то подразумевается, что указанный фрагмент представляет собой  в формуле (I).

Если  представляет собой пиримидин, то подразумевается, что указанный фрагмент представляет собой  и/или  в формуле (I).

Если  представляет собой пиразин, то подразумевается, что указанный фрагмент

представляет собой  в формуле (I).

Если  представляет собой триазин, то подразумевается, что указанный фрагмент представляет собой  в формуле (I).

На всех изображениях, представленных выше, если заместитель не показан как связанный с атомом углерода или атомом азота, а вместо этого показан как пересекающий двойную или одинарную связь гетероарильного соединения, это означает, что точка присоединения не определена, и что точка присоединения может находиться в любом химически возможном положении. Кроме того, каждая из вышеупомянутых гетероарильных групп показана в форме одного таутомера. Специалистам в данной области техники понятно, что несмотря на то, что показан один таутомер, указанное соединение может существовать как смесь таутомерных форм. Таким образом, настоящее изобретение распространяется на все таутомерные формы соединений формулы (I).

В одном варианте реализации R^{A1} выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, $-(CH_2)_{0-6}-C_{3-10}$ циклоалкила, $-(CH_2)_{0-6}-C_{5-10}$ спироциклоалкила, $-(CH_2)_{0-6}-$арила и O–арила (например, O–фенила).

В одном варианте реализации R^{A1} выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, $-(CH_2)_{0-6}-C_{3-10}$ циклоалкила, $-(CH_2)_{0-6}-C_{5-10}$ спироциклоалкила и $-(CH_2)_{0-6}-$фенила.

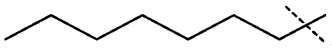
Подходящий R^{A1} выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, $-(CH_2)_{1-6}-C_{3-10}$ циклоалкила, $-(CH_2)_{0-6}-C_{5-10}$ спироциклоалкила и $-(CH_2)_{0-6}-$фенила.

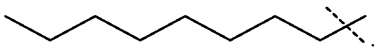
Подходящий R^{A1} выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, $-(CH_2)_{1-6}-C_{3-10}$ циклоалкила, $-(CH_2)_{1-6}-C_{5-10}$ спироциклоалкила и $-(CH_2)_{1-6}-$

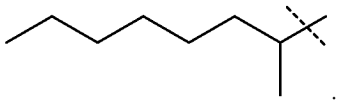
фенила.

В одном варианте реализации R^{A1} представляет собой C_{2-10} алкил, в частности, C_{3-10} алкил, C_{4-10} алкил, C_{5-10} алкил, C_{6-10} алкил, C_{7-10} алкил или C_{8-10} алкил. Подходящий R^{A1} представляет собой C_{7-8} алкил. В одном варианте реализации R^{A1} выбран из группы, состоящей из этила, н-пропила, изо-пропила, н-бутила, втор-бутила, изо-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-метилбутан-2-ила, 2,2-диметилпропила, 3-метилбутила, 2-пентила, 3-пентила, 3-метилбутан-2-ила, 2-метилбутила, 1-гексила, 2-гексила, 3-гексила, 1,1-диметилпентила, 1,1-диметилгексила, 1-гептила, 1-октила, 2-октила, 3-октила, 4-октила, 1-нонила и 5-нонила.

В одном варианте реализации алкильная группа является линейной (т.е. н-алкил). В другом варианте реализации алкильная группа является разветвленной.

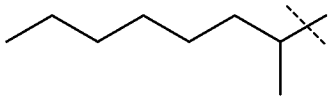
Подходящий R^{A1} представляет собой C_7 алкил, причем алкильная группа имеет линейную конфигурацию, т.е.  .

Подходящий R^{A1} представляет собой C_8 алкил, причем алкильная группа имеет линейную конфигурацию, т.е.  .

Подходящий R^{A1} представляет собой C_8 алкил, причем алкильная группа имеет разветвленную конфигурацию. Например, разветвленная C_8 алкильная группа может представлять собой  .

Альтернативно, если R^{A1} представляет собой C_{1-10} алкил, такой как C_{7-8} алкил, то алкильная группа может быть замещена другой алкильной группой с образованием разветвленной конфигурации.

Например, подходящий R^{A1} представляет собой C_7 алкил, причем алкильная группа замещена алкильной группой. Например, C_7 алкил может быть замещен C_1 алкилом (т.е. метилом), так что образуется следующая группа:

 .

В одном варианте реализации R^{A1} представляет собой $–(CH_2)_{0–6}–C_{3–10}$ циклоалкил, в частности, $–(CH_2)_{0–6}–C_{4–10}$ циклоалкил, $–(CH_2)_{0–6}–C_{5–10}$ циклоалкил или $–(CH_2)_{0–6}–C_{5–8}$ циклоалкил. В одном варианте реализации R^{A1} выбран из группы, состоящей из $–(CH_2)_{0–6}–$циклопропила, $–(CH_2)_{0–6}–$циклобутила, $–(CH_2)_{0–6}–$циклопентила, $–(CH_2)_{0–6}–$циклогексила, $–(CH_2)_{0–6}–$циклогептила, $–(CH_2)_{0–6}–$циклооктила и $–(CH_2)_{0–6}–$бицикло[2.2.1]гептила; и, в частности, выбран из группы, состоящей из $–(CH_2)_{0–6}–$циклопентила, $–(CH_2)_{0–6}–$циклогексила, $–(CH_2)_{0–6}–$циклогептила, $–(CH_2)_{0–6}–$циклооктила или $–(CH_2)_{0–6}–$бицикло[2.2.1]гептила.

Подходящий R^{A1} представляет собой $–(CH_2)_0–C_{3–10}$ циклоалкил, такой как $–(CH_2)_0–C_6$ циклоалкил, $–(CH_2)_0–C_7$ циклоалкил или $–(CH_2)_0–C_8$ циклоалкил.

В одном варианте реализации R^{A1} представляет собой $–(CH_2)_{1–6}–C_{3–10}$ циклоалкил, в частности, $–(CH_2)_{1–6}–C_{4–10}$ циклоалкил, $–(CH_2)_{1–6}–C_{5–10}$ циклоалкил или $–(CH_2)_{1–6}–C_{5–8}$ циклоалкил. В одном варианте реализации R^{A1} выбран из группы, состоящей из $–(CH_2)_{1–6}–$циклопропила, $–(CH_2)_{1–6}–$циклобутила, $–(CH_2)_{0–6}–$циклопентила, $–(CH_2)_{1–6}–$циклогексила, $–(CH_2)_{1–6}–$циклогептила, $–(CH_2)_{1–6}–$циклооктила и $–(CH_2)_{1–6}–$бицикло[2.2.1]гептила; и, в частности, представляет собой $–(CH_2)_{1–6}–$циклопентил, $–(CH_2)_{1–6}–$циклогексил, $–(CH_2)_{1–6}–$циклогептил, $–(CH_2)_{1–6}–$циклооктил или $–(CH_2)_{1–6}–$бицикло[2.2.1]гептил.

В одном варианте реализации $C_{3–10}$ циклоалкильная группа конденсирована с фенильным кольцом, и указанное фенильное кольцо необязательно замещено одним или более (например, одним, двумя или тремя, например, двумя) атомами галогена. Подходящий $C_{3–10}$ циклоалкил представляет собой C_5 циклоалкильную группу. Подходящая фенильная группа замещена одним или более (например, одним, двумя или тремя, например, двумя) атомами галогена, и в наиболее подходящем случае один или более, например, два атома галогена представляют собой хлор.

В одном варианте реализации R^{A1} представляет собой $–(CH_2)_{0–6}–C_{5–10}$ спироциклоалкил, в частности, $–(CH_2)_{0–6}–$спиро[3.3]гептил. Подходящий R^{A1} представляет собой $–(CH_2)_{1–6}–C_{5–10}$ спироциклоалкил.

В одном варианте реализации R^{A1} представляет собой $–(CH_2)_{0–6}–$арил, например, $–(CH_2)_{0–6}–$фенил или $–(CH_2)_{0–6}–$нафтил. Подходящий R^{A1} представляет собой $–(CH_2)_{1–6}–$арил.

Подходящий R^{A1} представляет собой $–(CH_2)_{0–6}–$фенил. Подходящий R^{A1} представляет собой $–(CH_2)_{1–6}–$фенил.

Подходящий R^{A1} представляет собой $–(CH_2)_{0-2}–$фенил, такой как $–(CH_2)_{1-2}–$фенил. В одном варианте реализации R^{A1} представляет собой фенил. В другом варианте реализации R^{A1} представляет собой CH_2-фенил. В другом варианте реализации R^{A1} представляет собой $(CH_2)_2$-фенил. Наиболее подходящий R^{A1} представляет собой фенил или $–CH_2–$фенил.

В одном варианте реализации R^{A1} представляет собой O–арил, например, O–фенил.

В одном варианте реализации R^{A1} представляет собой C_{7-8} алкил или $–(CH_2)_{0-2}–$фенил, такой как C_{7-8} алкил или $–(CH_2)_{1-2}–$фенил.

В другом варианте реализации R^{A1} представляет собой C_{7-8} алкил или $–(CH_2)_{0-2}–$фенил, такой как C_{7-8} алкил или $–(CH_2)_{0-1}–$фенил.

В одном варианте реализации R^{A1} является незамещенным.

В одном варианте реализации R^{A1} замещен одним или более, например, одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью, например, одним заместителем(ями), выбранным(и) из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, OG^1, $S(O)_{0–2}G^1$, SF_5, $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклила, причем указанный C_{3-7} циклоалкил и указанный 5-7-членный гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; при этом две алкильные группы, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, необязательно связаны с образованием C_{3-7} циклоалкильного кольца; или R^{A1} необязательно замещен одним фенильным кольцом, которое необязательно замещено C_{1-2} галогеналкилом, C_{1-2} галогеналкокси или одним или более атомами галогена.

В одном варианте реализации R^{A1} замещен одним или более, например, одним, двумя, тремя или четырьмя, например, одним заместителем(ями), выбранным(и) из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, OG^1, $S(O)_{0–2}G^1$, SF_5 и $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ циклоалкила, причем указанный C_{3-7} циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; при этом две алкильные группы, которые присоединены к одному и тому же атому углерода,

необязательно связаны с образованием C_{3-7} циклоалкильного кольца; или R^{A1} необязательно замещен одним фенильным кольцом, которое необязательно замещено C_{1-2} галогеналкилом, C_{1-2} галогеналкокси или одним или более атомами галогена.

В одном варианте реализации R^{A1} замещен одним или более, например, одним, двумя, тремя или четырьмя, например, одним заместителем(ями), выбранным(и) из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, OG^1 и $S(O)_{0–2}G^1$, причем две алкильные группы, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, необязательно связаны с образованием C_{3-7} циклоалкила; или R^{A1} замещен одним фенильным кольцом, которое необязательно замещено C_{1-2} галогеналкилом, C_{1-2} галогеналкокси или одним или более атомами галогена.

В одном варианте реализации R^{A1} замещен одним заместителем. В другом варианте реализации R^{A1} замещен двумя заместителями. В другом варианте реализации R^{A1} замещен тремя заместителями. В другом варианте реализации R^{A1} замещен четырьмя заместителями. В другом варианте реализации R^{A1} замещен пятью заместителями, в частности, указанный заместитель представляет собой галоген. Подходящий R^{A1} замещен одним заместителем или тремя заместителями.

В одном варианте реализации R^{A1} замещен галогеном, например, фтором, хлором или бромом. Во втором варианте реализации R^{A1} замещен $C_{1–6}$ алкилом, например, метилом. В третьем варианте реализации R^{A1} замещен $C_{1–6}$ галогеналкилом, например, CF_3. В четвертом варианте реализации R^{A1} замещен гидрокси-группой. В пятом варианте реализации R^{A1} замещен циано-группой. В шестом варианте реализации R^{A1} замещен группой OG^1. В седьмом варианте реализации R^{A1} замещен группой $S(O)_{0–2}G^1$. В восьмом варианте реализации R^{A1} замещен группой SF_5. В девятом варианте реализации R^{A1} замещен $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ циклоалкилом, причем указанный C_{3-7} циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила. В десятом варианте реализации R^{A1} замещен 5-7-членным гетероциклилом, таким как пирролидинил, причем указанный 5-7-членный гетероциклил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

Подходящий R^{A1} замещен одной группой SF_5. Альтернативно, R^{A1} замещен одной группой SG^1, где G^1 представляет собой CF_3.

В одном варианте реализации один или более заместителей представляют собой SG^1. Во втором варианте реализации один или более заместителей представляют собой $S(O)G^1$. В третьем варианте реализации один или более заместителей представляют собой $S(O)_2G^1$. Подходящий один или более (например, один) заместитель представляет собой SG^1.

В одном варианте реализации R^{A1} замещен $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ циклоалкилом (например, одним $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ циклоалкилом), причем указанный C_{3-7} циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

В одном варианте реализации R^{A1} замещен C_{3-7} циклоалкилом, например, циклопентилом. Во втором варианте реализации R^{A1} замещен CH_2C_{3-7} циклоалкилом. В третьем варианте реализации R^{A1} замещен $(CH_2)_2C_{3-7}$ циклоалкилом, например, CH_2CH_2 циклопропилом. В четвертом варианте реализации R^{A1} замещен $(CH_2)_3C_{3-7}$ циклоалкилом.

В одном варианте реализации R^{A1} замещен $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ циклоалкилом, причем указанный C_{3-7} циклоалкил является незамещенным.

В одном варианте реализации R^{A1} замещен $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ циклоалкилом, причем указанный C_{3-7} циклоалкил замещен одной или более (например, одной, двумя или тремя, например, одной) группами, выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

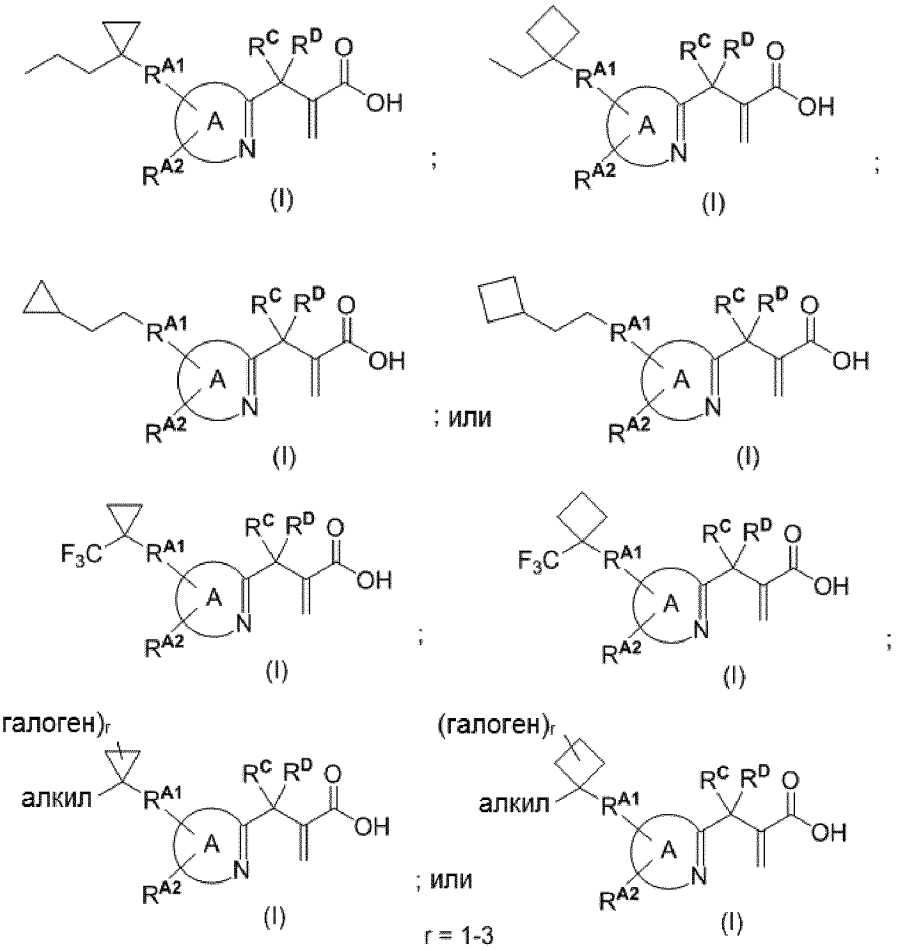
Подходящий заместитель представляет собой галоген, например, фтор. Альтернативно, заместитель представляет собой C_{1-3} алкил, такой как метил, этил или н-пропил, например, н-пропил. Альтернативно, заместитель представляет собой C_{1-3} галогеналкил, такой как CF_3.

В одном варианте реализации R^{A1} замещен C_3 циклоалкилом, причем указанный C_3 циклоалкил замещен C_{1-3} галогеналкилом, таким как CF_3.

В другом варианте реализации R^{A1} замещен C_3 циклоалкилом, причем указанный C_3 циклоалкил замещен н-пропилом.

В другом варианте реализации R^{A1} замещен $(CH_2)_2C_3$ циклоалкилом.

В подходящем случае образуется один из следующих фрагментов:



Специалисты в данной области техники могут без труда предусмотреть другие варианты с другим расположением и количеством атомов углерода.

Если R^{A1} замещен 5-7-членным гетероциклилом, то подходящий R^{A1} представляет собой фенил. В данном варианте реализации 5-7-членный подходящим образом связан с R^{A1} через гетероатом (такой как N), присутствующий в 5-7-членном гетероциклиле. Подходящий 5-7-членный гетероциклил представляет собой пирролидинил, и указанный пирролидинил связан с R^{A1} (например, фенилом) через атом азота.

В одном варианте реализации 5-7-членный гетероциклил является незамещенным. В другом варианте реализации 5-7-членный гетероциклил замещен одной или более группами, выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

В другом варианте реализации R^{A1} замещен одним фенильным кольцом, которое необязательно замещено C_{1-2} галогеналкилом, например, CF_3, C_{1-2} галогеналкокси, например, OCF_3, или одним или более, например, одним, двумя, тремя или четырьмя,

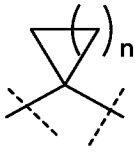
например, одним атомом галогена (например, бромом, хлором и/или фтором).

Подходящий R^{A1} замещен одной C_{1-6} алкильной группой, например, н-бутилом. Альтернативно, R^{A1} замещен одной группой OG^1, причем подходящий G^1 представляет собой C_{1-6} алкил, например, н-бутил. Альтернативно, R^{A1} замещен двумя алкильными группами, например, C_{1-6} алкилами, например, C_{1-2} алкилами, так что две метильные группы, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, необязательно связаны с образованием C_{3-7} циклоалкила, такого как циклопропильное кольцо, и R^{A1} дополнительно замещен одним атомом галогена, таким как бром. В указанных вариантах реализации подходящий R^{A1} представляет собой $-(CH_2)_{0-1}-$фенил. В наиболее подходящем случае фенильное кольцо замещено в пара-положении.

В одном варианте реализации R^{A1} необязательно замещен одним или более, например, одним, двумя, тремя или четырьмя, например, одним заместителем(ями), выбранным(и) из группы, состоящей из галогена (например, фтора или хлора), C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила (например, CF_3), гидрокси, циано, $O(C_{1-2}$ алкила) и $S(O)_2C_{1-2}$ алкила. Подходящий R^{A1} замещен C_1 алкилом (т.е. метилом), фтором или хлором.

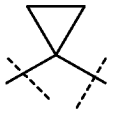
В другом варианте реализации R^{A1} необязательно замещен двумя алкильными группами, такими как C_{1-6} алкил, например, C_{1-2} алкил, причем указанные алкильные группы присоединены к одному и тому же атому углерода в R^{A1} и связаны с образованием C_{3-7} циклоалкильной группы. В подходящем случае две алкильные группы представляют собой алкильные группы, присутствующие в заместителях R^{A1}, которые представляют собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или OG^1 (т.е. C_{1-6} алкильные или C_{1-6} галогеналкильные группы G^1).

Если R^{A1} необязательно замещен C_{1-6} алкилом, и две алкильные группы, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, необязательно связаны с образованием C_{3-7} циклоалкильного кольца, то образуются группы следующей структуры:

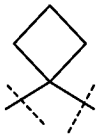


где n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4 и 5. Подходящий n равен 3.

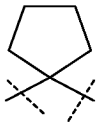
Подходящая C_{3-7} циклоалкильная группа представляет собой C_3 циклоалкильную группу:



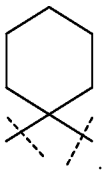
Подходящая C_{3-7} циклоалкильная группа представляет собой C_4 циклоалкильную группу:



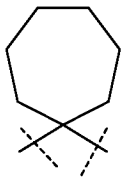
Подходящая C_{3-7} циклоалкильная группа представляет собой C_5 циклоалкильную группу:



Подходящая C_{3-7} циклоалкильная группа представляет собой C_6 циклоалкильную группу:



Подходящая C_{3-7} циклоалкильная группа представляет собой C_7 циклоалкильную группу:



Наиболее подходящая C_{3-7} циклоалкильная группа представляет собой C_{3-4} циклоалкильную группу.

В данном варианте реализации подходящий R^{A1} представляет собой $-(CH_2)_{1-6}-$фенил, такой как $-CH_2-$фенил. Фенильное кольцо может быть необязательно замещено, например, галогеном, например, хлором и/или фтором, например, хлором. Альтернативно, фенильное кольцо может быть необязательно замещено бромом.

В подходящем случае, если R^{A1} представляет собой $-(CH_2)_{0-2}-$фенил, например, $-(CH_2)_{1-2}-$фенил, то фенильная группа замещена хлором, например, фенильная группа замещена хлором в пара-положении. Фенильная группа может быть дополнительно замещена

фтором. В наиболее подходящем случае, если R^{A1} представляет собой $–(CH_2)_{0-2}–$фенил, например, $–CH_2–$фенил, то фенильная группа замещена бромом, например, в пара-положении.

В подходящем случае, если R^{A1} представляет собой $–(CH_2)_{0-2}–$фенил, например, $–(CH_2)_{1-2}–$фенил, то фенильная группа может быть замещена дополнительным фенильным кольцом, которое необязательно замещено одним или более (например, одним) атомами галогена. В подходящем случае дополнительное фенильное кольцо замещено одним или более (например, одним) атомами галогена, например, одним или более (например, одним) атомами хлора. Альтернативно, дополнительное фенильное кольцо является незамещенным.

В подходящем случае, если R^{A1} представляет собой $C_{1–10}$, то R^{A1} необязательно замещен одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя, например, одним) заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, OG^1, $S(O)_{0–2}G^1$, SF_5, $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклила, причем указанный C_{3-7} циклоалкил и указанный 5-7-членный гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; при этом две алкильные группы, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, необязательно связаны с образованием C_{3-7} циклоалкильного кольца.

В подходящем случае, если R^{A1} представляет собой $C_{1–10}$ алкил, то R^{A1} необязательно замещен одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя, например, одним) заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, OG^1 и $S(O)_{0–2}G^1$, причем две алкильные группы, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, необязательно связаны с образованием C_{3-7} циклоалкильного кольца; или R^{A1} необязательно замещен одним фенильным кольцом, которое необязательно замещено C_{1-2} галогеналкилом, C_{1-2} галогеналкокси или одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя, например, одним) атомами галогена.

В подходящем случае, если R^{A1} представляет собой $C_{2–10}$ алкенил, $C_{2–10}$ алкинил, $–(CH_2)_{0–6}–C_{3–10}$ циклоалкил, $–(CH_2)_{0–6}–C_{5–10}$ спироциклоалкил и $–(CH_2)_{0–6}–$арил, то R^{A1} необязательно замещен одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя, например, одним) заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{1–6}$

галогеналкила, гидрокси, циано, OG^1, $S(O)_{0–2}G^1$, SF_5, $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклила, причем указанный C_{3-7} циклоалкил и указанный 5-7-членный гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; при этом две алкильные группы, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, необязательно связаны с образованием C_{3-7} циклоалкильного кольца; при этом указанная $C_{3–10}$ циклоалкильная группа необязательно конденсирована с фенильным кольцом, и указанное фенильное кольцо необязательно замещено одним или более атомами галогена.

В подходящем случае, если R^{A1} представляет собой $C_{2–10}$ алкенил, $C_{2–10}$ алкинил, $–(CH_2)_{0–6}–C_{3–10}$ циклоалкил, $–(CH_2)_{0–6}–C_{5–10}$ спироциклоалкил и $–(CH_2)_{0–6}–$арил, то R^{A1} необязательно замещен одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя, например, одним) заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, OG^1 и $S(O)_{0–2}G^1$, причем две алкильные группы, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, необязательно связаны с образованием C_{3-7} циклоалкильного кольца, или R^{A1} необязательно замещен одним фенильным кольцом, которое необязательно замещено C_{1-2} галогеналкилом, C_{1-2} галогеналкокси или одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя, например, одним) атомами галогена.

В одном варианте реализации G^1 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ циклоалкил, $C_{1–6}$ галогеналкил или $(CH_2)_{0-1}$ фенил (такой как фенил), причем G^1 необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–2}$ алкила, $C_{1–2}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, $C_{1–2}$ алкокси и $C_{1–2}$ галогеналкокси.

В одном варианте реализации G^1 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ циклоалкил, $C_{1–6}$ галогеналкил или фенил, который необязательно замещен одним или более (например, одним, двумя или тремя, например, одним) заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–2}$ алкила, $C_{1–2}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, $C_{1–2}$ алкокси и $C_{1–2}$ галогеналкокси.

В одном варианте реализации G^1 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, например, н-бутил. Во втором варианте реализации G^1 представляет собой $C_{3–7}$ циклоалкил, например, циклопропил. В третьем варианте реализации G^1 представляет собой $C_{1–6}$ галогеналкил, такой как CF_3. В четвертом варианте реализации G^1 представляет собой $(CH_2)_{0-1}$ фенил, который необязательно замещен одним или более (например, одним, двумя или тремя,

например, одним) заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, C_{1-2} алкокси и C_{1-2} галогеналкокси. В другом варианте реализации G^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, C_{1-2} алкокси и C_{1-2} галогеналкокси. В другом варианте реализации G^1 представляет собой CH_2-фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, C_{1-2} алкокси и C_{1-2} галогеналкокси. В подходящем случае G^1 не имеет дополнительного замещения. Альтернативно, G^1 замещен группой C_{1-2} алкокси. В наиболее подходящем случае G^1 представляет собой C_{1-6} алкил, например, н-бутил.

В одном варианте реализации R^{A2} является незамещенным.

В одном варианте реализации R^{A2} отсутствует.

В одном варианте реализации R^{A2} представляет собой C_{1-6} алкил, такой как C_{1-4} алкил, например, н-бутил.

R^C и R^D, каждый независимо, представляют собой H, C_{1-2} алкил, гидрокси, фтор или C_{1-2} алкокси; или R^C и R^D могут связываться с образованием C_{3-5} циклоалкильного кольца.

В одном варианте реализации R^C и R^D, каждый независимо, представляют собой H, C_{1-2} алкил, гидрокси или фтор.

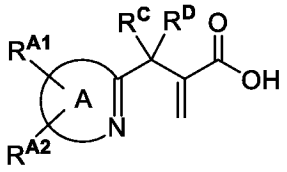
В одном варианте реализации R^C представляет собой H. Во втором варианте реализации R^C представляет собой C_{1-2} алкил, например, метил. В третьем варианте реализации R^C представляет собой гидрокси. В четвертом варианте реализации R^C представляет собой фтор. В пятом варианте реализации R^C представляет собой C_{1-2} алкокси, например, OMe.

В одном варианте реализации R^D представляет собой H. Во втором варианте реализации R^D представляет собой C_{1-2} алкил, например, метил. В третьем варианте реализации R^D представляет собой гидрокси. В четвертом варианте реализации R^D представляет собой фтор. В пятом варианте реализации R^D представляет собой C_{1-2} алкокси, например, OMe.

В одном варианте реализации оба R^C и R^D представляют собой H.

В другом варианте реализации R^C и R^D могут связываться с образованием C_{3-5} циклоалкильного кольца, такого как циклопропильное кольцо.

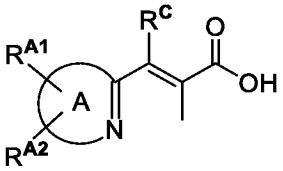
В одном вариантах реализации соединение формулы (I) представляет собой:



;

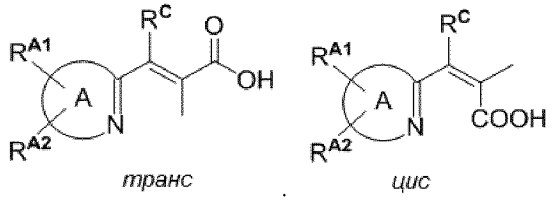
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват;
где A, R^{A1}, R^{A2}, R^C и R^D являются такими, как определено где-либо в данном документе. Двойная углерод-углеродная связь в указанной структуре обозначена в «*экзо*-положении».

В другом варианте реализации соединение формулы (I) представляет собой:



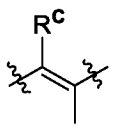
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват;
где A, R^{A1}, R^{A2} и R^C являются такими, как определено где-либо в данном документе. Двойная углерод-углеродная связь в указанной структуре обозначена в «*эндо*-положении.

В *эндо* варианте реализации двойная связь может находиться в *цис* или *транс*-ориентации, так что включены оба следующих фрагмента:

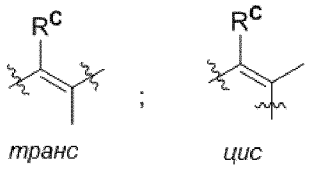


;
.

Аналогично, в данном контексте следующая структура:



включает как *цис*, так и *транс*-изомеры:



В подходящем случае двойная связь в *эндо*-положении в соединении формулы (I) находится в *транс*-ориентации.

Обычно, например, как показано в разделе «Биологические примеры», соединения формулы (I), в которых двойная углерод-углеродная связь находится в *экзо*-положении, являются более эффективным (например, имеют более низкое значение IC_{50}, более низкое значение EC_{50} и/или более высокое значение E_{max} в анализах, описанных в данном документе), чем эквивалентные соединения формулы (I), в которых двойная углерод-углеродная связь находится в *эндо*-положении.

Соединения формулы (I), в которых двойная углерод-углеродная связь находится в *эндо*-положении, обычно могут быть получены изомеризацией из соединений формулы (I), в которых двойная углерод-углеродная связь находится в *экзо*-положении, и такая изомеризация может возникать в *in vitro* анализах или *in vivo* после введения *экзо*-соединения. В некоторых случаях изомеризация в *in vitro* анализах, таких как *in vitro* анализы стабильности гепатоцитов, или *in vivo* после введения *экзо*-соединения может быть частичной и, следовательно, может приводить к образованию смеси *эндо* и *экзо*-соединения. В некоторых случаях смесь *эндо* и *экзо*-изомеров может способствовать активности, наблюдаемой в конкретном анализе. В подходящем случае соединения формулы (I), такие как соединения, в которых двойная углерод-углеродная связь находится в *экзо*-положении, устойчивы к изомеризации.

Общее количество атомов углерода в группах R^{A1} и R^{A2} в совокупности, включая их необязательные заместители, составляет 6–14, например, 6–12, в частности 7-12 или 8-12, например, 6-10, 7-10 или 8-10.

В одном варианте реализации R^{A2} отсутствует, и общее количество атомов углерода в группе R^{A1}, включая любые необязательные заместители, составляет 7-12 или 8-12, или 6-10, 7-10 или 8-10.

Если  представляет собой изоксазол, то R^{A1} не представляет собой фенил, фенил, замещенный бромом, или фенил, замещенный метилом. В одном варианте реализации, если  представляет собой изоксазол, то R^{A1} не представляет собой фенил, фенил, замещенный галогеном, или фенил, замещенный C_{1-10} алкилом. В одном варианте реализации, если  представляет собой изоксазол, то R^{A1} не представляет собой фенил или замещенный фенил.

В одном варианте реализации соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:
2-((3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((5-октил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акриловой кислоты; и
2-((5-октил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;
или их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

В одном варианте реализации соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:
2-((3-(4-хлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(4-хлорфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-гептил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(нафталин-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(1-(4-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты; и
2-((3-(8,8,8-трифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
или их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

В одном варианте реализации соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:
2-((3-(2-метилгептан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((1-октил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(3,4-дихлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(4-(трет-бутил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(3,5-дихлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(7,7,8,8,8-пентафтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-бутилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-((4'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(3-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-пентилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(2-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-хлорфенил)циклобутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(2-метилоктан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(3-бутилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-пентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(3-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(7,7-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(циклогексилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(3-(4-хлорфенил)пропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(октил-d17)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(окт-7-ин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-пропилфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-октил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((4-октилтиазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((4-октилоксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

(R)-2-((3-(октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-этилфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(трифторметил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

(S)-2-((3-(октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-метоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(трифторметокси)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(7,7,8-трифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(1-(трифторметил)циклопропил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой

кислоты;

2-((3-(1-(4-бромфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-бутоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-нонил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(8,8,8-трифтороктан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-октилтиазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-ундецил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(окт-3-ин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(8,8-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-октилоксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(9,9,9-трифторнонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(диспиро[3.1.3^6.1^4]декан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-циклооктил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-циклогептил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты; и

2-((3-(адамантан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

или их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

В одном варианте реализации предложенное соединение выбрано из группы, состоящей из:

2-((3-(1-(3,5-дихлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(6-метилгептил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-неопентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-пропилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(1-пропилциклопропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-((4-хлорфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(5,5,5-трифторпентил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(2-циклопропилэтил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой

кислоты;

2-((3-(4-(1,1-дифторпентил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-бутоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-(1,1-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-((4-хлорфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-((4-бромфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-((трифторметил)тио)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(6,6,8,8,8-пентафтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1,1-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-((4-хлорфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-((4-бромфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-((4-бутилфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(1,1-дифторпентил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(дифтор(4-(трифторметокси)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-(4-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-(4-бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-(дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(1,1-дифторбутил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-(1-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(бензилокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((4-(4-бутилфенил)оксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-октилизоксазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((4-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)оксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((4-октилпиридин-2-ил)метил)акриловой кислоты, соли с трифторуксусной кислотой;

2-((5-октилпиридин-2-ил)метил)акриловая кислота, соли с трифторуксусной кислотой;

2-((5-октилпиримидин-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-октилпиразин-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((6-октилпиридазин-3-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-метил-4-октилоксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-(гидрокси(3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-бутил-4-(4-хлорфенил)оксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-(метокси(3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-циклобутоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-циклопентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-циклопропоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты; и

2-((3-(1-(4-циклопентилфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

или их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

В одном варианте реализации предложенное соединение выбрано из группы, состоящей из:

2-((3-(1-(4-иодфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-иодфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(дифтор(4-иодфенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((4,5-дибутилоксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2,2-((3-(дифтор(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2,2-((3-(дифтор(4-фторфенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-бутилфенокси)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((4-(4-бутилбензил)оксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-циклобутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-бутокси-3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(3-хлор-4-пропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-циклобутилфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой

кислоты;

2-((3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(3,5-дихлор-4-фторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(3,5-дихлор-4-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-хлор-3,5-дифторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(3-хлор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(3-хлор-4-(трифторметил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-бром-3-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-бром-3-хлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(3-хлор-4-метоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(3-хлор-4-метилфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-циклобутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-циклопентилоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

(R)-2-((3-(4-(втор-бутокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

(S)-2-((3-(4-(втор-бутокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(4,4,4-трифторбутокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(1-пропилциклопропил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-пропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-((3-хлор-4-метоксифенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-((3-хлор-4-метилфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-((4-хлорфенил)фторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-((3,5-дихлор-4-фторфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-((4-бром-3-хлорфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(дифтор(4-((трифторметил)тио)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-(1-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)акриловой кислоты;

3-метил-2-метилен-3-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутановой кислоты;

2-((3-(1-(4-((трифторметил)сульфинил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-((трифторметил)тио)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(3-метоксипропокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-бутокси-3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-бутокси-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-бутокси-3,5-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(3-хлор-4-метоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-хлор-3,5-дифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(3-хлор-4-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

(E)-2-метил-3-(3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)акриловой кислоты;

(E)-3-(3-(4-бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилакриловой кислоты;

(E)-3-(3-(1-(4-бромфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилакриловой кислоты;

(E)-2-метил-3-(3-(1-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)акриловой кислоты;

(E)-2-метил-3-(3-(1-(4-((трифторметил)тио)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)акриловой кислоты;

2-((6-(4-хлорбензил)пиридин-2-ил)метил)акриловой кислоты, соли с трифторуксусной кислотой;

2-(1-(3-(дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)акриловой кислоты;

2-метилен-3-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутановой кислоты;

2-((6-(1-(4-хлорфенил)циклопропил)пиридин-2-ил)метил)акриловой кислоты; и

2-((3-(1-(4-бром-3,5-дихлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

или их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

В одном варианте реализации соединение формулы (I) представляет собой 2-((3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

В одном варианте реализации предложенное соединение выбрано из группы, состоящей из:
2-((3-(4-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(1-(4-бромфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты; и
2-((3-(4-бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
или их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

В одном варианте реализации предложенное соединение выбрано из группы, состоящей из:
2-((3-(1-(4-((трифторметил)тио)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты; и
2-((3-(1-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
или их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

В одном варианте реализации предложена трометаминная соль соединения формулы (I). В одном конкретном варианте реализации предложена трометаминная соль примера 1.

Трометаминная соль примера 1 может существовать в виде кристаллического твердого вещества. Трометаминную соль получали так, как описано в разделе «Примеры», и характеристические данные представлены на фигурах 1-3.

Так, в одном варианте реализации предложена трометаминная соль примера 1 в кристаллической форме и, в частности, в кристаллической форме, имеющей профиль рентгеновской порошковой дифракции с по меньшей мере одним (например, с одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью, девятью, десятью, одиннадцатью или двенадцатью) пиком, выбранным из пиков при 12,9, 13,5, 17,0, 18,0, 19,9, 20,1, 20,6, 21,0, 23,0, 23,4, 23,6 или 29,3 (± 0,2 градуса, значения 2-тета). В частности, характеристические пики кристаллической формы трометаминной соли примера 1 выбраны из пиков при 12,9, 17,0, 19,9, 20,1, 23,0 и 23,4 (± 0,2 градуса, значения 2-тета) и, соответственно, в подходящем случае присутствует по меньшей мере один (например,

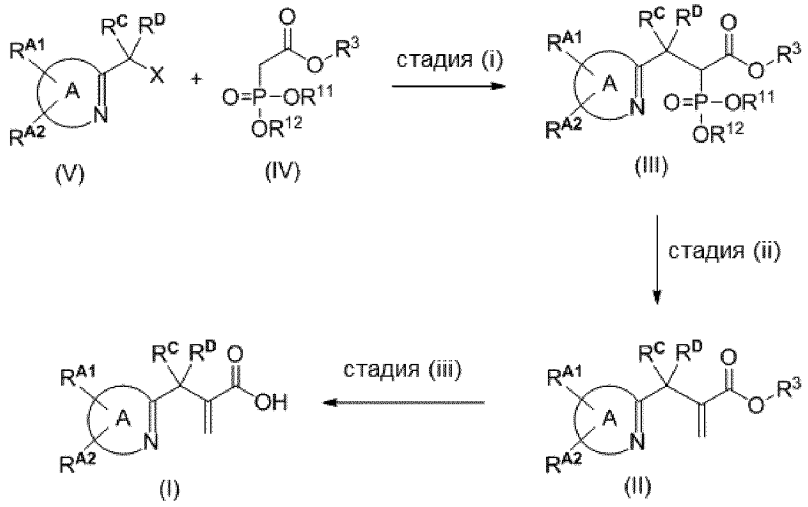
один, два, три, четыре, пять или шесть) пик, выбранный из пиков при 12,9, 17,0, 19,9, 20,1, 23,0 и 23,4 (± 0,2 градуса, значения 2-тета).

Обнаружено, что кристаллическая форма трометаминной соли примера 1 обладает высокой физической стабильностью, по данным анализов ТГА и ДСК.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены общими способами, описанными в настоящем документе. В частности, соединения формулы (I) могут быть получены так, как описано в разделе «Примеры», см., например, общие методики A и B, или способами, аналогичными им, или другими способами, известными опытным специалистам.

Соединения формулы (I) могут быть получены способами, представленными на следующих схемах.

Схема 1: Синтез некоторых соединений формулы (I)



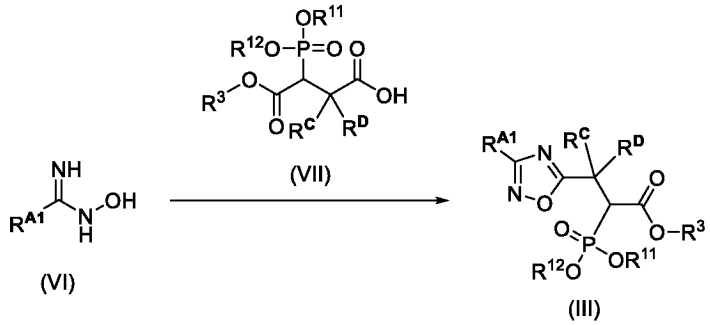
A, R^{A1}, R^{A2}, R^{C} и R^{D} имеют значения, определенные где-либо в данном документе.

Стадия (i): соединения формулы (V), где X представляет собой уходящую группу, такую как хлор, бром, иод, алкансульфонат, например, метансульфонат, или аренсульфонат, например, пара-толуолсульфонат или бензолсульфонат, приводят во взаимодействие с триалкилфосфоноацетатом формулы (IV), где R^{11}, R^{12} и R^{3} независимо представляют собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный галогеном, с получением соединений формулы (III).

Стадия (ii): соединения формулы (III) подвергают реакции конденсации с формальдегидом или с эквивалентом формальдегида, например, с параформальдегидом, с получением α,β-ненасыщенных сложных эфиров формулы (II).

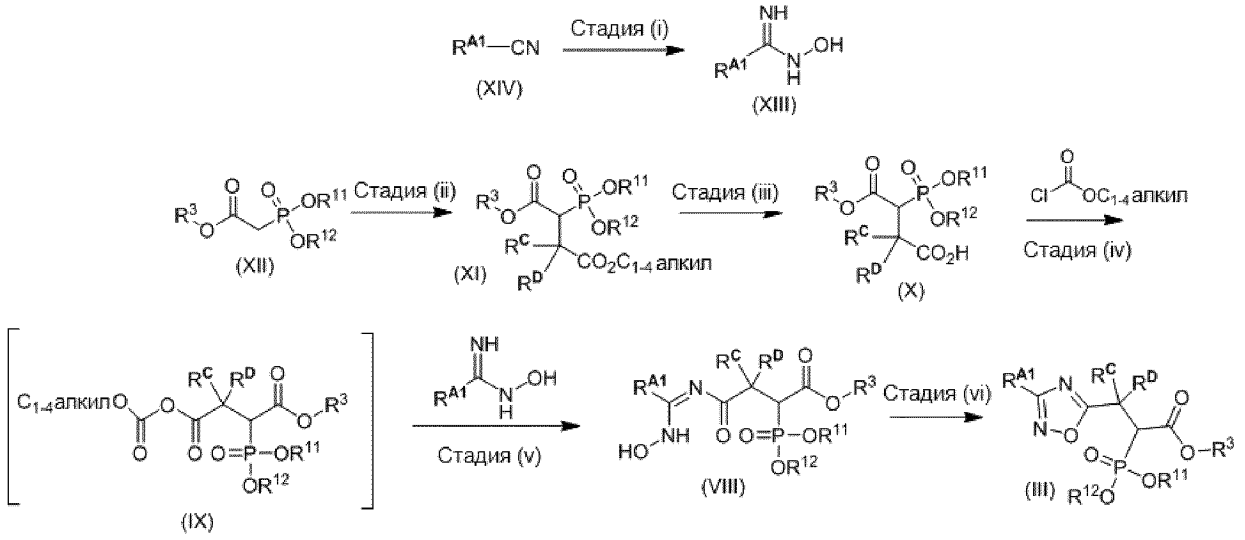
Стадия (iii): соединения формулы (II) гидролизуют в стандартных условиях кислотного или основного гидролиза, например, с применением ТФК в ДХМ, если R^3 представляет собой *трет*-бутил, с получением соединения формулы (I).

Схема 2: Синтез некоторых соединений формулы (III)



R^{11}, R^{12} и R^3 имеют значения, определенные выше на схеме I, R^{A1}, R^C и R^D имеют значения, определенные где-либо в данном документе, и R^{A2} отсутствует. Соединения формулы (III) могут быть получены посредством приведения во взаимодействие амидоксима (VI) с кислотой (VII) в присутствии связующего агента, такого как HATU, и основания, такого как DIPEA. Соединения формулы (I) могут быть получены из соединений формулы (III), как показано на схеме 1.

Схема 3: Синтез некоторых соединений формулы (III)



R^{11}, R^{12} и R^3 имеют значения, определенные выше на схеме I, R^{A1}, R^C и R^D имеют значения, определенные где-либо в данном документе, и R^{A2} отсутствует. Некоторые соединения формулы (III) могут быть получены в 6 стадий из доступных в продаже фосфоноацетатов формулы (XII) и нитрилов формулы (XIV).

Стадия (i): амидоксимы формулы (XIII) могут быть получены посредством приведения во взаимодействие нитрила (XIV) с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии основания, такого как $NaHCO_3$, в растворителе, таком как изопропанол.

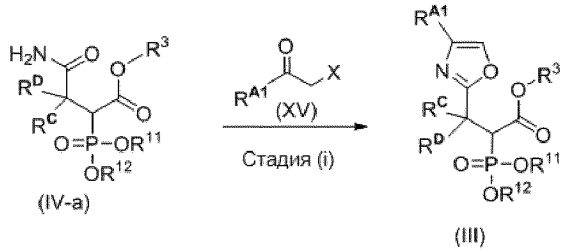
Стадия (ii): соединения формулы (XI) могут быть получены посредством приведения во взаимодействие фосфоната (XII) с соответствующим сложным эфиром, имеющим уходящую группу, в основных условиях, таких как в присутствии NaH в тетрагидрофуране.

Стадия (iii): карбоновые кислоты формулы (X) могут быть получены посредством гидролиза сложного эфира в соединениях формулы (XI), например, в основных условиях, например, в 1 М водном растворе гидроксида натрия в тетрагидрофуране.

Стадии (iv) и (v): соединения формулы (VIII) могут быть получены посредством приведения во взаимодействие соединений формулы (X) с хлорформиатом в присутствии основания, такого как 4-метилморфолин, с получением промежуточных соединений формулы (IX), с последующим присоединением амидоксима формулы (XIII) к соединениям формулы (IX) в основных условиях, таких как в присутствии триэтиламина, с получением соединений формулы (VIII).

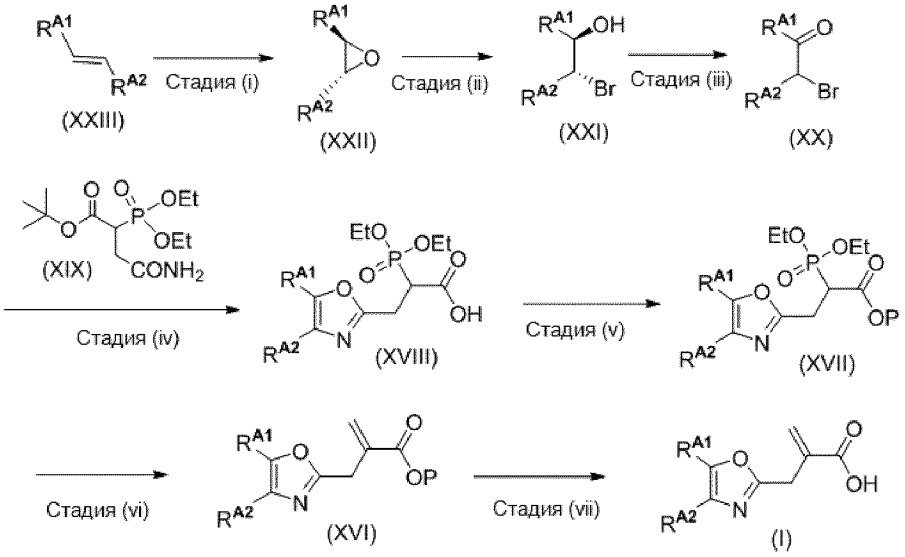
Стадия (vi): соединения формулы (III) могут быть получены посредством воздействия на соединения формулы (VIII) основных условий, таких как Cs_2CO_3, в присутствии тетрагидрофурана, с получением соединений формулы (III).

Схема 4: Синтез некоторых соединений формулы (III)



Соединения формулы (III) могут быть получены в одну стадию посредством приведения во взаимодействие соединений формулы (IV-a) и соединений формулы (XV) в присутствии активирующего агента, такого как трифторметансульфонат серебра или тетрафторборат серебра, где R^{A1}, R^{C}, R^{D}, R^{3}, R^{11}, R^{12} и X имеют значения, определенные где-либо в данном документе.

Схема 5: Синтез некоторых соединений формулы (I)



R^{A1} и R^{A2} имеют значения, определенные где-либо в данном документе, и P представляет собой защитную группу для карбоновой кислоты, такую как *пара*-метоксибензил или *трет*-бутил. Такой синтез особенно подходит для соединений формулы (I), в которых R^{A2} не является отсутствующим.

Стадия (i): окисление двойной связи в доступных в продаже соединениях формулы (XXIII) в условиях, известных специалистам в данной области техники (таких как mCPBA в ДХМ при пониженных температурах), приводит к получению эпоксидов формулы (XXII).

Стадия (ii): Эпоксиды формулы (XXII) подвергают нуклеофильному раскрытию кольца, например, с использованием HBr в ТГФ, с получением галогенсодержащих спиртов формулы (XXI).

Стадия (iii): окисление спирта в соединениях формулы (XXI) в условиях, известных специалистам в данной области техники (таких как DMP в ДХМ), приводит к получению кетонов формулы (XX).

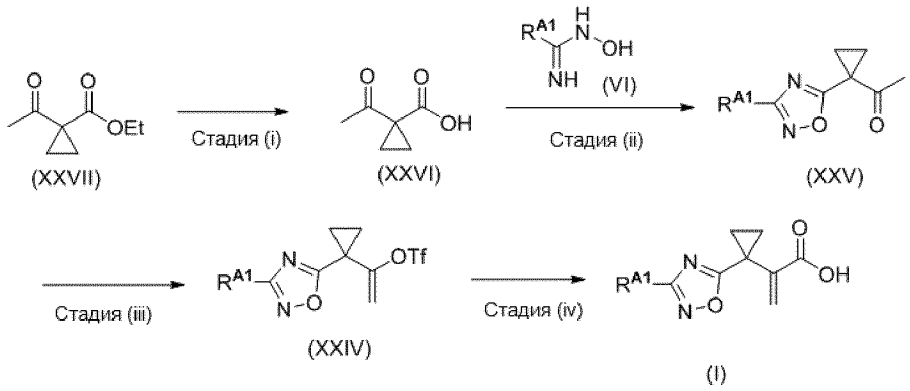
Стадия (iv): восстановление кетонов формулы (XX) амидами формулы (XIX) с последующим гидролизом *in situ* приводит к получению кислот формулы (XVIII). При нагревании *трет*-бутиловый сложный эфир подвергается гидролизу, и необходима стадия (v). При осуществлении стадии (iv) при комнатной температуре *трет*-бутиловый сложный эфир не претерпевает изменений, и стадия (v) не является необходимой, а P представляет собой *трет*-бутил.

Стадия (v): защита кислот формулы (XVIII) с применением стандартной защитной группы для карбоновой кислоты (например, *пара*-метоксибензила) приводит к получению соединений формулы (XVII).

Стадия (vi): олефинирование с элиминированием диэтилфосфата с применением условий, описанных где-либо в данном документе, приводит к получению соединений формулы (XVI).

Стадия (vii): удаление защитной группы P в условиях, известных опытным специалистам, приводит к получению соединений формулы (I).

Схема 6: Синтез некоторых соединений формулы (I)



R^{A1} имеет значение, определенное где-либо в данном документе. Такой синтез особенно подходит в том случае, если R^{C} и R^{D} связаны с образованием C_{3-5} циклоалкильного кольца, или если оба R^{C} и R^{D} отличны от H.

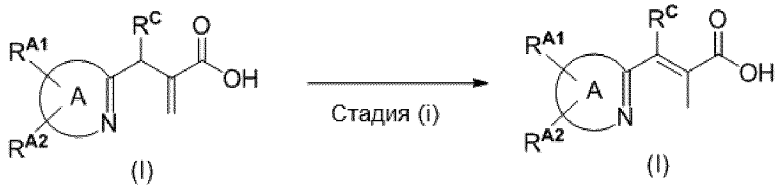
Стадия (i): гидролиз сложного эфира (XXVII), например, в щелочных условиях, таких как водный NaOH, приводит к получению кислот формулы (XXVI).

Стадия (ii): связывание кислоты (XXVI) с соединениями формулы (VI) приводит к получению соединений формулы (XXV).

Стадия (iii): трифлирование кетона в соединениях формулы (XXV) в стандартных условиях (таких как сильное основание, например, LDA, и трифлирующий агент, например, Tf_2NPh) приводит к получение винилтрифлатов формулы (XXIV).

Стадия (iv): винилтрифлаты формулы (XXIV) могут быть преобразованы в ненасыщенные карбоновые кислоты формулы (I) в условиях карбонилирования на металлическом катализаторе, таком как катализатор на основе фосфина палладия, в присутствии CO, с последующим гидролизом (таким как основный гидролиз, например, с применением водного K_2CO_3, с последующим подкислением) с получением соединений формулы (I).

Схема 7: Синтез некоторых соединений формулы (I)



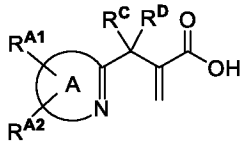
где R^{A1}, R^{A2}, A и R^C являются такими, как определено где-либо в данном документе.

Стадия (i): некоторые соединения формулы (I) могут быть получены изомеризацией соединений формулы (I) в основных условиях, например, с применением органического основания, такого как диэтиламин. Опытным специалистам известны и другие органические основания, подходящие для такой реакции.

Специалистам в данной области техники понятно, что защитные группы могут быть использованы на всех схемах синтеза, описанных выше, для получения защищенных производных любых вышеуказанных соединений или общих формул. Защитные группы и способы их удаления описаны в книге "*Protective Groups in Organic Synthesis*", Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, опубликованной издательством John Wiley & Sons Inc; 4e пересмотренное изд., 2006, ISBN-10: 0471697540. Примеры защитных групп для азота включают трет-бутилоксикарбонил (BOC), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), ацетил (Ac), бензил (Bn) и пара-метоксибензил (PMB). Примеры защитных групп для кислорода включают ацетиловые (Ac), метоксиметиловые (MOM), пара-метоксибензиловые (PMB), бензиловые, трет-бутиловые, метиловые, этиловые, тетрагидропираниловые (THP) и

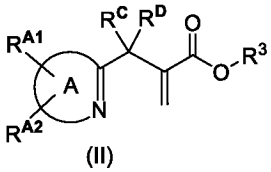
силиловые простые и сложные эфиры (такие как триметилсилиловые (TMS), трет-бутилдиметилсилиловые (TBDMS), триизопропилсилилоксиметиловые (TOM) и триизопропилсилиловые (TIPS) простые и сложные эфиры).

Так, в одном варианте реализации предложен способ получения соединения формулы (I):



(I)

или его соли, такой как фармацевтически приемлемая соль, который включает гидролиз сложноэфирного фрагмента в соединении формулы (II):

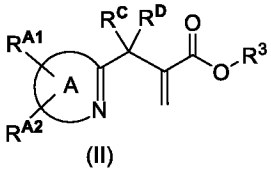


(II)

или его соли,

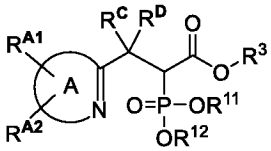
где  , R^{A1}, R^{A2}, R^{C}, R^{D} и R^{3} имеют значения, определенные где-либо в данном документе.

В одном варианте реализации предложен способ получения соединения формулы (II):



(II)

или его соли, включающий приведение во взаимодействие соединения формулы (III):



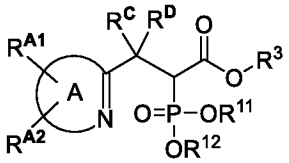
(III)

или его соли

с формальдегидом или его эквивалентом,

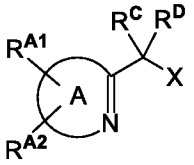
где  , R^{A1}, R^{A2}, R^{C}, R^{D}, R^{3}, R^{11} и R^{12} имеют значения, определенные где-либо в данном документе.

В одном варианте реализации предложен способ получения соединения формулы (III):



(III)

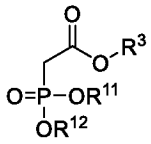
или его соли, включающий приведение во взаимодействие соединения формулы (V):



(V)

или его соли

с соединением формулы (IV):

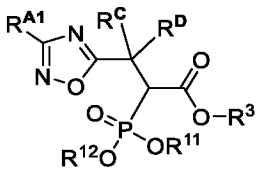


(IV)

или его солью,

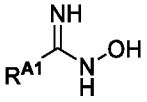
где  , R^{A1}, R^{A2}, R^{C}, R^{D}, R^{3}, R^{11}, R^{12} и X имеют значения, определенные где-либо в данном документе.

В одном варианте реализации предложен способ получения соединения формулы (III):



(III)

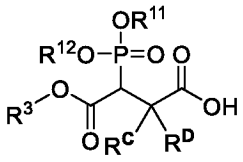
или его соли, включающий приведение во взаимодействие соединения формулы (VI):



(VI)

или его соли

с соединением формулы (VII):

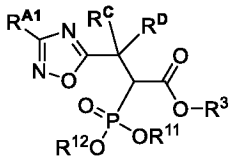


(VII)

или его солью,

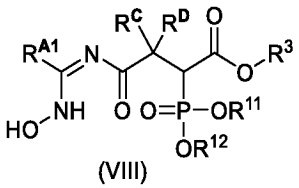
где R^{A1}, R^{C}, R^{D}, R^{3}, R^{11} и R^{12} имеют значения, определенные где-либо в данном документе.

В одном варианте реализации предложен способ получения соединения формулы (III):



(III)

или его соли, включающий приведение во взаимодействие соединения формулы (VIII):



(VIII)

или его соли

с основанием, таким как Cs_2CO_3;

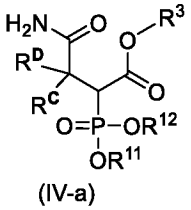
где R^{A1}, R^{C}, R^{D}, R^{3}, R^{11} и R^{12} имеют значения, определенные где-либо в данном документе.

В одном варианте реализации предложен способ получения соединения формулы (III):



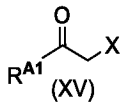
(III)

или его соли, включающий приведение во взаимодействие соединения формулы (IV-a):



(IV-a)

или его соли с соединением формулы (XV):

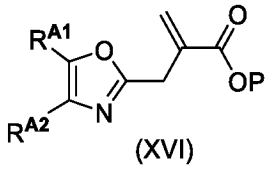


(XV)

или его солью;

где X, R^{A1}, R^{C}, R^{D}, R^{3}, R^{11} и R^{12} имеют значения, определенные где-либо в данном документе.

В одном варианте реализации предложен способ получения соединения формулы (I) или его соли, такой как фармацевтически приемлемая соль, который включает снятие защиты с соединения формулы (XVI):

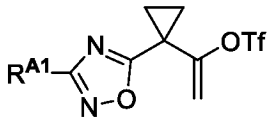


(XVI) ;

или его соли;

где R^{A1} и R^{A2} имеют значения, определенные где-либо в данном документе, и P представляет собой защитную группу для карбоновой кислоты, такую как *пара*-метоксибензил.

В одном варианте реализации предложен способ получения соединения формулы (I) или его соли, такой как фармацевтически приемлемая соль, который включает приведение во взаимодействие соединения формулы (XXIV):



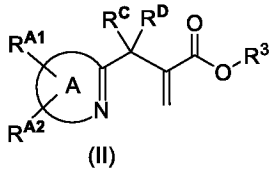
(XXIV) ;

или его соли

с монооксидом углерода в присутствии металлического катализатора, такого как катализатор на основе палладия, с последующим гидролизом (таким как основный гидролиз, например, с применением водного K_2CO_3, с последующим подкислением) с получением соединений формулы (I);

где R^{A1} имеет значение, определенное где-либо в данном документе.

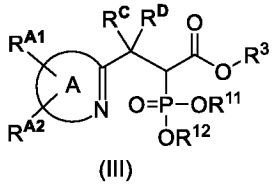
В одном варианте реализации предложено соединение формулы (II):



(II)

или его соль, где  , R^{A1}, R^{A2}, R^{C}, R^{D} и R^{3} имеют значения, определенные где-либо в данном документе.

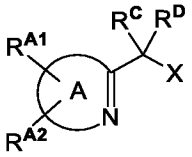
В одном варианте реализации предложено соединение формулы (III):



(III)

или его соль, где  , R^{A1}, R^{A2}, R^{C}, R^{D}, R^{11}, R^{12} и R^{3} имеют значения, определенные где-либо в данном документе.

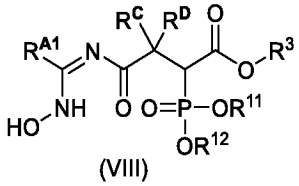
В одном варианте реализации предложено соединение формулы (V):



(V)

или его соль, где  , R^{A1}, R^{A2}, R^{C}, R^{D} и X имеют значения, определенные где-либо в данном документе.

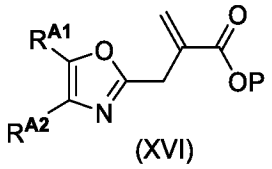
В одном варианте реализации предложено соединение формулы (VIII):



(VIII)

или его соль, где R^{A1}, R^{C}, R^{D}, R^{3}, R^{11} и R^{12} имеют значения, определенные где-либо в данном документе.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (XVI):

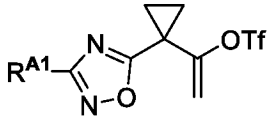


(XVI) ;

или его соль;

где R^{A1} и R^{A2} имеют значения, определенные где-либо в данном документе, и P представляет собой защитную группу для карбоновой кислоты, такую как *пара*-метоксибензил.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (XXIV):



(XXIV) ;

или его соль;

где R^{A1} имеет значение, определенное где-либо в данном документе.

Некоторые новые соединения могут быть использованы для синтеза соединений формулы (I). Так, в одном варианте реализации предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

5-(хлорметил)-3-октил-1,2,4-оксадиазола;

5-(хлорметил)-3-гептил-1,2,4-оксадиазола;

5-(хлорметил)-3-(октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол;

5-(хлорметил)-3-(нафталин-2-илметил)-1,2,4-оксадиазола;

5-(хлорметил)-3-(8,8,8-трифтороктил)-1,2,4-оксадиазола; и

9,9,9-трифторнонаннитрила;

или его соль, такая фармацевтически приемлемая соль, и/или сольват.

В одном варианте реализации предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из промежуточных соединения 13–85;

или его соль, такая фармацевтически приемлемая соль, и/или сольват.

В другом варианте реализации предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из промежуточных соединения 86–151;

или его соль, такая фармацевтически приемлемая соль, и/или сольват.

В другом варианте реализации предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из промежуточных соединения 152–223;
или его соль, такая фармацевтически приемлемая соль, и/или сольват.

В одном варианте реализации молекулярная масса соединения формулы (I) составляет 150 Да – 500 Да, в частности, 200 Да – 350 Да.

Следует понимать, что для применения в терапии соли соединений формулы (I) должны быть фармацевтически приемлемыми. Подходящие фармацевтически приемлемые соли известны специалистам в данной области техники. Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения оснований, такие как соли натрия, калия, кальция, алюминия, цинка, магния и других металлов. Фармацевтически приемлемые соли также могут быть получены с органическими основаниями, например, с аммиаком, меглумином, трометамином, пиперазином, аргинином, холином, диэтиламином, бензатином или лизином. Другие фармацевтически приемлемые соли включают соль трифторуксусной кислоты. Подходящая фармацевтически приемлемая соль представляет собой трометаминную соль. Так, в одном варианте реализации предложено соединение формулы (I) в форме фармацевтически приемлемой соли. Альтернативно, предложено соединение формулы (I) в форме свободной кислоты. Если соединение содержит основную группу, а также свободную кислоту, то оно может быть цвиттер-ионным.

Соединения формулы (I) могут быть получены в кристаллической или некристаллической форме и, в случае кристаллической формы, могут быть необязательно сольватированными, например, в форме гидрата. В объем настоящего изобретения включены стехиометрические сольваты (например, гидраты), а также соединения, содержащие переменное количество растворителя (например, воды). Подходящее соединение формулы (I) не является сольватом.

Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все изомеры соединений формулы (I), включая все геометрические, таутомерные и оптические формы, а также их смеси (например, рацемические смеси). Насколько описано в настоящем документе, например, в пункте 1 формулы изобретения, некоторые конкретные структурные изомеры представлены как часть настоящего изобретения. В частности, настоящее изобретение распространяется на все таутомерные формы соединений формулы (I). Если в соединениях

формулы (I) присутствуют дополнительные хиральные центры, то в объем настоящего изобретения входят все возможные диастереомеры, включая их смеси. Различные изомерные формы могут быть разделены или отделены друг от друга стандартными методами, или данный изомер может быть получен обычными способами синтеза или посредством стереоспецифического или асимметричного синтеза.

Настоящее изобретение также включает все изотопные формы соединений, предложенных в настоящем документе, как в форме (i), в которой все атомы с данным атомным числом имеют массовое число (или смесь массовых чисел), которое преобладает в природе (в настоящем документе упомянута как «природная изотопная форма»), так и в форме (ii), в которой один или более атомов заменены атомами, имеющими такое же атомное число, но массовое число, отличное от массового числа атомов, которое преобладает в природе (в настоящем документе упомянута как «неприродная вариантная изотопная форма»). Следует понимать, что атом может существовать в природе в виде смеси массовых чисел. Термин «неприродная вариантная изотопная форма» также включает варианты реализации, в которых доля атома с данным атомным числом, имеющего массовое число, реже встречающееся в природе (упоминаемого в настоящем документе как «нераспространенный изотоп»), увеличена по сравнению с той, которая встречается в природе, например, до уровня >20%, >50%, >75%, >90%, >95% или >99% по количеству атомов с данным атомным числом (последний вариант реализации упомянут как «изотопно обогащенная вариантная форма»). Термин «неприродная вариантная изотопная форма» также включает варианты реализации, в которых доля нераспространенного изотопа снижена по сравнению с той, которая встречается в природе. Изотопные формы могут включать радиоактивные формы (т.е. они содержат радиоизотопы) и нерадиоактивные формы. Радиоактивные формы обычно представляют собой изотопно обогащенные вариантные формы.

Таким образом, неприродная вариантная изотопная форма соединения может содержать один или более искусственных или нераспространенных изотопов, таких как дейтерий (^{2}H или D), углерод-11 (^{11}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-15 (^{15}N), кислород-15 (^{15}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фосфор-32 (^{32}P), сера-35 (^{35}S), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), фтор-18 (^{18}F), иод-123 (^{123}I), иод-125 (^{125}I) в одном или более атомах, или может содержать увеличенную долю указанных изотопов по сравнению с долей, преобладающей в природе, в одном или более атомах.

Неприродные вариантные изотопные формы, содержащие радиоизотопы могут быть, например, использованы для исследований распределения лекарственного соединения и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т.е. ^{3}H, и углерод-14, т.е. ^{14}C, являются особенно подходящими для этой цели с учетом простоты их внедрения и имеющихся способов обнаружения. Неприродные вариантные изотопные формы, которые содержат дейтерий, т.е. ^{2}H или D, могут обеспечивать определенное терапевтическое преимущество благодаря более высокой метаболической стабильности, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение необходимых доз, и поэтому в некоторых случаях могут быть более предпочтительными. Кроме того, могут быть получены неприродные вариантные изотопные формы, которые содержат позитрон-излучающие изотопы, такие как ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O и ^{13}N, и они могут быть пригодны для исследований позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения степени занятости рецептора субстратом.

В одном варианте реализации соединения формулы (I) представлены в природной изотопной форме. В одном варианте реализации соединения формулы (I) представлены в неприродной вариантной изотопной форме. В конкретном варианте реализации неприродная вариантная изотопная форма представляет собой форму, в которую внедрен дейтерий (т.е. ^{2}H или D) там, где в химической структуре указан водород в качестве одного или более атомов соединения формулы (I). В одном варианте реализации атомы соединения формулы (I) представлены в изотопной форме, которая не является радиоактивной. В одном варианте реализации один или более атомов соединения формулы (I) представлены в изотопной форме, которая является радиоактивной. В частности, радиоактивные изотопы являются стабильными изотопами. Подходящая неприродная вариантная изотопная форма представляет собой фармацевтически приемлемую форму.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (I), в котором один атом указанного соединения существует в неприродной вариантной изотопной форме. В другом варианте реализации предложено соединение формулы (I), в котором два или более атомов существуют в неприродной вариантной изотопной форме.

Неприродные изотопные вариантые формы обычно могут быть получены общепринятыми технологиями, известными специалистам в данной области техники, или способами, описанными в настоящем документе, например, способами, аналогичными тем, которые описаны в сопроводительных примерах получения природных изотопных форм. Таким

образом, неприродные изотопные вариантные формы могут быть получены с применением соответствующих реагентов с изотопными вариантами (или меченых реагентов) вместо обычных реагентов, используемых в примерах. Поскольку соединения формулы (I) предназначены для применения в фармацевтических композициях, следует понимать, что каждое из них предпочтительно представлено в по существу чистой форме, например, с чистотой по меньшей мере 60%, более конкретно с чистотой по меньшей мере 75%, и предпочтительно по меньшей мере 85%, в частности, с чистотой по меньшей мере 98% (% выражены по отношению массы к массе). Неочищенные препараты соединений могут быть использованы для получения более чистых форм, применяемых в фармацевтических композициях.

Терапевтические показания

Соединения формулы (I) применимы в терапии, в частности, для лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом. Как показано ниже в биологическом примере 1, соединение формулы (I) из примера 1 более эффективно снижает высвобождение цитокинов, чем 4-октилитаконат и 2-(2-хлорбензил)акриловая кислота, что продемонстрировано более низкими значениями IC_{50}. Указанное соединение также сильнее и с большей эффективностью активирует NRF2, чем 4-октилитаконат и 2-(2-хлорбензил)акриловая кислота, одновременно демонстрируя также улучшенную стабильность в мышиных и человеческих криоконсервированных гепатоцитах. Другие иллюстративные соединения формулы (I) более эффективно снижают высвобождение цитокинов, чем 4-октилитаконат и 2-(2-хлорбензил)акриловая кислота, что продемонстрировано более низкими значениями IC_{50}, и/или сильнее и с большей эффективностью активируют NRF2, чем 4-октилитаконат и 2-(2-хлорбензил)акриловая кислота, одновременно демонстрируя также улучшенную стабильность в мышиных и человеческих криоконсервированных гепатоцитах. Цитокины являются важными медиаторами воспаления и иммуноопосредованного заболевания, о чем свидетельствует терапевтический эффект, оказываемый направленными на них антителами.

Так, в первом аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, определение которых приведено в настоящем документе, для применения в качестве лекарственного средства. Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его

фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, определение которых приведено в настоящем документе. Такая фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, определение которых приведено в настоящем документе, для применения для лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом. В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, определение которых приведено в настоящем документе, для производства лекарственного средства для лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом. В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, определение которых приведено в настоящем документе.

Для всех аспектов настоящего изобретения предложенное соединение надлежащим образом вводят субъекту, нуждающемуся в этом, причем подходящий субъект представляет собой человека.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, определение которых приведено в настоящем документе, для применения для лечения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, определение которых приведено в настоящем документе, для производства лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, определение которых приведено в настоящем документе.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, определение которых приведено в настоящем документе, для применения для предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, определение которых приведено в настоящем документе, для производства лекарственного средства для предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, определение которых приведено в настоящем документе.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, определение которых приведено в настоящем документе, для применения для лечения или предотвращения воспалительного заболевания. В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, определение которых приведено в настоящем документе, для производства лекарственного средства для лечения или предотвращения воспалительного заболевания. В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения воспалительного заболевания, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, определение которых приведено в настоящем документе.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, определение которых приведено в настоящем документе, для применения для лечения или предотвращения заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, определение которых приведено в настоящем документе, для производства лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения заболевания, связанного с

нежелательным иммунным ответом, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, определение которых приведено в настоящем документе.

Нежелательный иммунный ответ обычно представляет собой иммунный ответ, который вызывает патологию, т.е. является патологическим иммунным ответом или реакцией.

В одном варианте реализации воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой аутоиммунное заболевание.

В одном варианте реализации воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой или связано с заболеванием, выбранным из группы, состоящей из: псориаза (включая вариант с хроническими бляшками, эритродермический, пустулезный, каплевидный, обратный и ногтевой варианты), астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему), сердечной недостаточности (включая левожелудочковую недостаточность), инфаркта миокарда, стенокардии, других заболеваний, связанных с атеросклерозом и/или атеротромбозом (включая заболевание периферических сосудов и ишемический инсульт), митохондриальных и нейродегенеративных заболеваний (таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, пигментный ретинит или митохондриальная энцефаломиопатия), аутоиммунной паранеопластической ретинопатии, отторжения трансплантата (включая формы, опосредованные антителами и опосредованные Т-клетками), рассеянного склероза, поперечного миелита, ишемии-реперфузионного повреждения (например, во время элективной операции, такой как сердечно-легочное шунтирование для аорто-коронарного шунта, или другой кардиохирургии, после чрескожного коронарного вмешательства, после лечения острого инфаркта миокарда с подъемом ST или ишемического инсульта, трансплантации органов или острого компартментального синдрома), AGE-индуцированного повреждения генома, воспалительного заболевания кишечника (например, болезни Крона или язвенного колита), первичного склерозирующего холангита (PSC), синдрома аутоиммунного гепатита на фоне PSC, неалкогольной жировой болезни печени (неалкогольного стеатогепатита), ревматической болезни, кольцевидной гранулемы, кожной красной волчанки (СКВ), системной красной волчанки (СКВ), волчаночного нефрита, медикаментозной волчанки, аутоиммунного миокардита или миоперикардита, синдрома Дресслера, гигантоклеточного

миокардита, постперикардиотомического синдрома, синдромов медикаментозной гиперчувствительности (включая миокардит, связанный с реакцией гиперчувствительности), экземы, саркоидоза, узловатой эритемы, острого диссеминированного энцефаломиелита (ADEM), заболевания спектра оптиконевромиелита, расстройств, связанных с антителами MOG (миелинолигодендроцитарного гликопротеина) (включая MOG-EM), неврита зрительного нерва, CLIPPERS (хронического лимфоцитарного воспаления с поражением моста, контрастным усилением периваскулярных пространств в мосту, отвечающее на терапию стероидными препаратами), диффузного миелинокластического склероза, болезни Аддисона, гнездной алопеции, анкилозирующего спондилита, других спондилоартритов (включая периферический спондилоартрит, который связан с псориазом, воспалительной болезнью кишечника, реактивным артритом, или формы с началом в подростковом возрасте), синдрома антифосфолипидных антител, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного заболевания внутреннего уха, пемфигоида (включая буллезный пемфигоид, пемфигоид слизистой оболочки, рубцующийся пемфигоид, гестационный герпес или гестационный пемфигоид, глазной рубцующийся пемфигоид), IgA-зависимого линейного дерматоза, болезни Бехчета, целиакии, болезни Шагаса, дерматомиозита, сахарного диабета I типа, эндометриоза, синдрома Гудпасчера, болезни Грейвса, синдрома Гийена-Барре и его подтипов (включая острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, AIDP, острую моторную аксональную нейропатию (AMAN), острую моторную и сенсорную аксональную нейропатию (AMSAN), глоточно-шейно-плечевой вариант, вариант Миллера-Фишера и энцефалит ствола головного мозга Бикерстаффа), прогрессирующей воспалительной нейропатии, болезни Хашимото, гнойного гидраденита, миозита с тельцами включения, некротизирующей миопатии, болезни Кавасаки, нефропатии IgA, пурпуры Геноха-Шенлейна, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), синдрома Эванса, интерстициального цистита, смешанного заболевания соединительной ткани, недифференцированного заболевания соединительной ткани, очаговой склеродермии, миастении гравис (включая положительные и серонегативные варианты на антитела к MuSK), нарколепсии, нейромиотонии, обыкновенной пузырчатки, пернициозной анемии, псориатического артрита, полимиозита, первичного билиарного холангита (также известного как первичный билиарный цирроз), ревматоидного артрита, палиндромного ревматизма, шизофрении, синдромов аутоиммунного (менинго-) энцефалита, склеродермии, синдрома Шегрена, синдрома скованного человека, ревматической полимилагии, гигантоклеточного артериита (височного артериита),

артериита Такаясу, нодозного полиартериита, болезни Кавасаки, гранулематоза с полиангиитом (GPA; ранее известного как гранулематоз Вегенера), эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (EGPA; ранее известного как синдром Черджа-Стросса), микроскопического полиартериита/полиангиита, гипокомплементемического уртикарного васкулита, лейкоцитокластического васкулита, криоглобулинемии, облитерирующего тромбангиита (болезни Бюргера), васкулита, лейкоцитокластического васкулита, витилиго, острого диссеминированного энцефаломиелита, адренолейкодистрофии, болезни Александера, болезни Альпера, концентрической болезни Бало или марбургской болезни, криптогенной организирующейся пневмонии (ранее известной как организирующаяся пневмония на фоне облитерирующего бронхиолита), болезни Канавана, васкулитного синдрома центральной нервной системы, болезни Шарко-Мари-Тута, детской атаксии с гипомиелинизацией центральной нервной системы, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP), диабетической ретинопатии, лейкодистрофии глобоидных клеток (болезни Краббе), болезни «трансплантат против хозяина» (GVHD) (включая острые и хронические формы, а также кишечную GVHD), инфекции или осложнения гепатита С (HCV), вирусной инфекции или осложнения простого герпеса, инфекции или осложнения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), красного плоского лишая, амиотрофии одной конечности, муковисцидоза, легочной артериальной гипертензии (PAH, включая идиопатическую PAH), саркоидоза легких, идиопатического легочного фиброза, детской астмы, атопического дерматита, аллергического дерматита, контактного дерматита, аллергического ринита, ринита, синусита, конъюнктивита, аллергического конъюнктивита, сухого кератоконъюнктивита, сухости глаз, ксерофтальмии, глаукомы, отека желтого пятна, диабетического отека желтого пятна, окклюзии центральной вены сетчатки (CRVO), дегенерации желтого пятна (включая сухую и/или влажную возрастную дегенерацию желтого пятна, AMD), послеоперационного воспаления катаракты, увеита (включая задний, передний, промежуточный и панувеит), иридоциклита, склерита, отторжения трансплантата роговицы и лимбальных клеток, глютензависимой энтеропатии (глютеновой болезни), герпетиформного дерматита, эозинофильного эзофагита, ахалазии, аутоиммунной дизавтономии, аутоиммунного энцефаломиелита, аутоиммунного оофорита, аутоиммунного орхита, аутоиммунного панкреатита, аортита и периаортита, аутоиммунной ретинопатии, аутоиммунной уртикарии, болезни Бехчета, (идиопатической) болезни Кастлемена, синдрома Когана, заболевания, связанного с IgG4, забрюшинного фиброза, ювенильного идиопатического артрита, включая системный ювенильный идиопатический артрит (болезнь Стилла), болезни Стилла с началом во взрослом возрасте, деревянистого

конъюнктивита, язвы Мурена, острого лихеноидного и вариолиформного парапсориаза (PLEVA, также известного как болезнь Мухи-Габерманна), мультифокальной двигательной нейропатии (MMN), детского нейропсихиатрического синдрома с острым началом (PANS) (включая детские аутоиммунные психоневрологические расстройства, связанные со стрептококковыми инфекциями (PANDAS)), паранеопластических синдромов (включая паранеопластическую дегенерацию мозжечка, миастенический синдром Ламберта-Итона, лимбический энцефалит, энцефалит ствола головного мозга, синдром опсоклонической миоклонической атаксии, анти-NDMA-рецепторный энцефалит, полиорганный аутоиммунитет, связанный с тимомой), перивенозного энцефаломиелита, симпатической рефлекторной дистрофии, рецидивирующего полихондрита, аутоиммунных реакций против спермы и тестикулярной жидкости, синдрома Сусака, синдрома Толоса-Ханта, болезни Фогта-Коянаги-Харада, антисинтетазного синдрома, аутоиммунной энтеропатии, Х-сцепленного синдрома иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX), микроскопического колита, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (ALPS), синдрома аутоиммунной полиэндокринопатии-кандидоза-эктодермальной дистрофии (APEX), подагры, псевдоподагры, амилоида (включая AA или вторичный амилоидоз), эозинофильного фасциита (синдрома Шульмана), гиперчувствительности к прогестерону (включая прогестероновый дерматит), семейной средиземноморской лихорадки (FMF), синдрома периодической лихорадки, связанного с рецептором фактора некроза опухоли (TNF) (TRAPS), гипериммуноглобулинемии D с синдромом периодической лихорадки (HIDS), синдрома PAPA (гнойного артрита, гангренозной пиодермии, тяжелых кистозных угрей), дефицита антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA), дефицита антагониста рецептора интерлейкина-36 (DITRA), криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS) (включая семейный холодовый аутовоспалительный синдром [FCAS], синдром Макла-Уэльса, мультисистемное воспалительное заболевание с началом в неонатальном периоде [NOMID]), NLRP12-ассоциированных аутовоспалительных расстройств (NLRP12AD), афтозного стоматита с периодической лихорадкой (PFAPA), хронического атипичного нейтрофильного дерматоза с липодистрофией и повышенной температурой (CANDLE), синдрома Маджида, синдрома Блау (также известного как ювенильный системный гранулематоз), синдрома активации макрофагов, хронического рецидивирующего множественного остеомиелита (CRMO), семейного холодового аутовоспалительного синдрома, синдрома мутантной аденозиндезаминазы 2 и моногенных интерферонопатий (включая синдром Айкарди-Гутьера, васкулопатию сетчатки с церебральной лейкодистрофией, спондилоэнхондродисплазию, STING [стимулятор генов интерферона]-ассоциированную

васкулопатию с началом в младенчестве, ассоциированные с протеасомами аутовоспалительные синдромы, семейную волчанку при обморожении, симметричный наследственный дисхроматоз), синдрома Шницлера; семейного цилиндроматоза, врожденного В-клеточного лимфоцитоза, OTULIN-ассоциированного аутовоспалительного синдрома, сахарного диабета 2 типа, инсулинорезистентности и метаболического синдрома (включая воспаление, связанное с ожирением), атеросклеротических расстройств (например, инфаркта миокарда, стенокардии, ишемической сердечной недостаточности, ишемической нефропатии, ишемического инсульта, заболевания периферических сосудов, аневризмы аорты), воспалительных заболеваний почек (например, диабетической нефропатии, мембранозной нефропатии, заболевания с минимальными изменениями, серповидного гломерулонефрита, острого почечного повреждения, трансплантации почки).

В одном варианте реализации воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой или связано с заболеванием, выбранным из следующих аутовоспалительных заболеваний: семейная средиземноморская лихорадка (FMF), синдром периодической лихорадки, связанный с рецептором фактора некроза опухоли (TNF) (TRAPS), гипериммуноглобулинемия D с синдромом периодической лихорадки (HIDS), синдром PAPA (гнойный артрит, гангренозная пиодермия и тяжелые кистозные угри), дефицит антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA), дефицит антагониста рецептора интерлейкина-36 (DITRA), криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS) (включая семейный холодовой аутовоспалительный синдром [FCAS], синдром Макла-Уэльса и мультисистемное воспалительное заболевание с началом в неонатальном периоде [NOMID]), NLRP12-ассоциированные аутовоспалительные расстройства (NLRP12AD), афтозный стоматит с периодической лихорадкой (PFAPA), хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышенной температурой (CANDLE), синдром Маджида, синдром Блау (также известный как ювенильный системный гранулематоз), синдром активации макрофагов, хронический рецидивирующий множественный остеомиелит (CRMO), семейный холодовой аутовоспалительный синдром, синдром мутантной аденозиндезаминазы 2 и моногенные интерферонопатии (включая синдром Айкарди-Гутьера, васкулопатию сетчатки с церебральной лейкодистрофией, спондилоэнхондродисплазию, STING [стимулятор генов интерферона]-ассоциированную васкулопатию с началом в младенчестве, ассоциированные с протеасомами

аутовоспалительные синдромы, семейную волчанку при обморожении, симметричный наследственный дисхроматоз) и синдром Шницлера.

В одном варианте реализации воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой или связано с заболеванием, выбранным из следующих заболеваний, опосредованных избытком NF-κB или усилением функции сигнального пути NF-κB, или основной вклад в аномальный патогенез которых обусловлен им (включая неканоническую передачу сигналов NF-κB): семейный цилиндроматоз, врожденный В-клеточный лимфоцитоз, OTULIN-ассоциированный аутовоспалительный синдром, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность и метаболический синдром (включая воспаление, связанное с ожирением), атеросклеротические нарушения (например, инфаркт миокарда, стенокардия, ишемическая сердечная недостаточность, ишемическая нефропатия, ишемический инсульт, заболевание периферических сосудов, аневризма аорты), воспалительные заболевания почек (например, диабетическая нефропатия, мембранозная нефропатия, болезнь с минимальными изменениями, серповидный гломерулонефрит, острое повреждение почек, трансплантация почки), астма, ХОБЛ, сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника (включая язвенный колит и болезнь Крона) и СКВ.

В одном варианте реализации заболевание выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, системной красной волчанки, рассеянного склероза, псориаза, болезни Крона, язвенного колита, увеита, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, синдрома Макла-Уэльса, ювенильного идиопатического артрита и хронической обструктивной болезни легких.

В одном варианте реализации заболевание представляет собой рассеянный склероз.

В одном варианте реализации заболевание представляет собой псориаз.

В одном варианте реализации соединение формулы (I) демонстрирует более низкое значение IC_{50} по сравнению с 4-октилитаконатом при испытании в анализе цитокинов, например, описанном в биологическом примере 1. В одном варианте реализации соединение формулы (I) демонстрирует более низкое значение EC_{50} по сравнению с 4-октилитаконатом при испытании в анализе NRF2, например, описанном в биологическом примере 2. В одном варианте реализации соединение формулы (I) демонстрирует более

высокое значение E_{max} по сравнению с 4-октилитаконатом при испытании в анализе NRF2, например, описанном в биологическом примере 2. В одном варианте реализации соединение формулы (I) демонстрирует более низкое значение EC_{50} и/или более высокое значение E_{max} по сравнению с 4-октилитаконатом при испытании в анализе NRF2, например, описанном в биологическом примере 2. В одном варианте реализации соединение формулы (I) демонстрирует более низкое значение EC_{50} и более высокое значение E_{max} по сравнению с 4-октилитаконатом при испытании в анализе NRF2, например, описанном в биологическом примере 2. В одном варианте реализации соединение формулы (I) демонстрирует более низкое значение Cl_{int} по сравнению с 4-октилитаконатом при испытании в анализе стабильности гепатоцитов, например, описанном в биологическом примере 3. В одном варианте реализации соединение формулы (I) демонстрирует более продолжительный период полувыведения по сравнению с 4-октилитаконатом при испытании в анализе стабильности гепатоцитов, например, описанном в биологическом примере 3. В одном варианте реализации соединение формулы (I) демонстрирует более низкое значение Cl_{int} и более продолжительный период полувыведения по сравнению с 4-октилитаконатом при испытании в анализе гепатоцитов, например, описанном в биологическом примере 3. В любом из вышеуказанных вариантов реализации подходящие гепатоциты представляют собой криоконсервированные гепатоциты человека.

Введение

Соединение формулы (I) обычно вводят в форме фармацевтической композиции. Так, в одном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и один или более фармацевтически приемлемых разбавителей или носителей.

Соединение формулы (I) можно вводить любым подходящим способом, например, посредством перорального, парентерального, трансбуккального, сублингвального, назального, ректального, интратекального или трансдермального введения, и фармацевтические композиции адаптируют соответствующим образом.

Соединение формулы (I) можно вводить местно в орган-мишень, например, местно в глаза, легкие, нос или кожу. Соответственно, в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), необязательно в

комбинации с одним или более разбавителями или носителями, приемлемыми для местного введения.

Соединение формулы (I), которое является активным при пероральном введении, может быть составлено в форме жидкости или твердого вещества, например, в форме сиропа, суспензии, эмульсии, таблетки, капсулы или пастилки для рассасывания.

Жидкая лекарственная форма обычно состоит из суспензии или раствора соединения формулы (I) в подходящем жидком носителе(ях). Подходящий носитель является неводным, например, представляет собой полиэтиленгликоль или масло. Лекарственная форма может также содержать суспендирующий агент, консервант, ароматизатор и/или окрашивающий агент.

Композиция в форме таблетки может быть получена с применением любого подходящего фармацевтического носителя(ей), обычно используемого для получения твердых лекарственных форм, такого как стеарат магния, крахмал, лактоза, сахароза и целлюлоза.

Композиция в форме капсулы может быть получена стандартными способами инкапсулирования, например, гранулы, содержащие активные ингредиент, могут быть получены с применением стандартных носителей, а затем ими наполняют твердую желатиновую капсулу; альтернативно, может быть получена дисперсия или суспензия с применением любого подходящего фармацевтического носителя(ей), например, водных растворов камедей, целлюлозы, силикатов или масел, и затем полученной дисперсией или суспензией наполняют мягкую желатиновую капсулу.

Типичные парентеральные композиции состоят из раствора или суспензии соединения формулы (I) в стерильном водном носителе или в парентерально приемлемом масле, например, в полиэтиленгликоле, поливинилпирролидоне, лецитине, арахисовом масле или кунжутном масле. Альтернативно, раствор может быть лиофилизирован, а затем разбавлен подходящим растворителем непосредственно перед введением.

Композиции для назального введения могут быть для удобства составлены в форме аэрозолей, капель, гелей и порошков. Аэрозольные лекарственные формы обычно содержат раствор или тонкодисперсную суспензию соединения формулы (I) в фармацевтически приемлемом водном или неводном растворителе, и обычно они представлены в разовом или

многодозовом количестве в стерильной форме в герметичном контейнере, который может принимать форму картриджа или сменного баллона для применения с распылительным устройством. Альтернативно, герметичный контейнер может представлять собой одноразовое дозирующее устройство, такое как назальный ингалятор разовой дозы, или аэрозольный дозатор, оснащенный дозирующим клапаном. Если лекарственная форма содержит аэрозольный дозатор, она может содержать газ-вытеснитель, который может представлять собой сжатый газ, например, воздух, или органический газ-вытеснитель, такой как хлорфторуглерод (CFC) или фторуглеводород (HFC). Аэрозольные лекарственные формы также могут принимать форму насосов-распылителей.

Местное введение в легкие может быть осуществлено с помощью аэрозольной лекарственной формы. Аэрозольные лекарственные формы обычно содержат активный ингредиент, суспендированный или растворенный в подходящем аэрозольном газе-вытеснителе, таком как хлорфторуглерод (CFC) или фторуглеводород (HFC).

Местное введение в легкие также может быть осуществлено с применением неаэрозольной лекарственной формы, такой как водный раствор или суспензия. Их можно вводить с помощью небулайзера, например, такого, который может быть ручным и переносным или для домашнего или больничного применения (т.е. не переносным). Лекарственная форма может содержать вспомогательные вещества, такие как вода, буферы, агенты для регулирования тоничности, агенты для регулирования pH, поверхностно-активные вещества и сорастворители.

Местное введение в легкие также может быть осуществлено с применением сухой порошковой лекарственной формы. Такая лекарственная форма обычно содержит приемлемый для местного введения разбавитель, такой как лактоза, глюкоза или маннит (предпочтительно лактоза).

Соединение согласно настоящему изобретению можно также вводить ректально, например, в форме суппозиториев или клизм, которые включают водные или масляные растворы, а также суспензии и эмульсии, и пены. Такие композиции получают стандартными способами, хорошо известными специалистам в данной области техники. Например, суппозитории могут быть получены посредством смешивания активного ингредиента с обычной основой для суппозиториев, такой как масло какао или другие глицериды. В таком случае лекарственное соединение смешивают с подходящим нераздражающим

вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре, и поэтому плавится в прямой кишке, высвобождая лекарственное соединение. Такие материалы представляют собой масло какао и полиэтиленгликоли.

Обычно для композиций, предназначенных для местного введения в глаза в форме глазных капель или глазных мазей, общее количество соединения согласно настоящему изобретению составляет от примерно 0,0001 до менее 4,0% (мас./мас.).

Предпочтительно, для местного введения в глаза композиции, которые вводят в соответствии с настоящим изобретением, составляют в форму растворов, суспензий, эмульсий и других лекарственных форм.

Композиции, которые вводят в соответствии с настоящим изобретением, также могут содержать различные другие ингредиенты, включая, но не ограничиваясь ими, агенты для регулирования тоничности, буферы, поверхностно-активные вещества, стабилизирующие полимеры, консерванты, сорастворители и агенты для повышения вязкости. Подходящие фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат соединение согласно настоящему изобретению, составленное в композицию с агентом для регулирования тоничности и буфером. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут дополнительно необязательно содержать поверхностно-активное вещество и/или паллиативный агент, и/или стабилизирующий полимер.

Можно использовать различные агенты тоничности для регулирования тоничности композиции, предпочтительно до тоничности натуральных слез для офтальмологических композиций. Например, для приближения к физиологической тоничности в композицию можно добавлять хлорид натрия, хлорид калия, хлорид магния, хлорид кальция, простые сахара, такие как декстроза, фруктоза, галактоза, и/или простые полиолы, такие как сахарные спирты маннит, сорбит, ксилит, лактит, изомальтит, мальтит, а также гидрированные гидролизаты крахмала. Количество агента для регулирования тоничности варьируется в зависимости от конкретного добавляемого агента. Однако обычно композиции содержат агент для регулирования тоничности в количестве, достаточном для обеспечения офтальмологически приемлемой осмоляльности готовой композиции (обычно примерно 150-450 мОсм, предпочтительно 250-350 мОсм, и наиболее предпочтительно приблизительно 290 мОсм). Обычно агенты тоничности согласно настоящему изобретению

присутствуют в количестве от 2 до 4% мас./мас. Предпочтительные агенты для регулирования тоничности согласно настоящему изобретению включают простые сахара или сахарные спирты, такие как D-маннит.

Для предотвращения изменения pH в условиях хранения в композиции можно добавлять соответствующую буферную систему (например, фосфат натрия, ацетат натрия, цитрат натрия, борат натрия или борную кислоту). Конкретная концентрация варьируется в зависимости от используемого агента. Однако предпочтительно буфер выбирают для поддержания требуемого pH в диапазоне от pH 5 до pH 8, и более предпочтительно для требуемого pH от pH 5 до 7.

Для доставки более высоких концентраций соединения согласно настоящему изобретению можно необязательно использовать поверхностно-активные вещества. Действие поверхностно-активных веществ заключается в солюбилизации соединения и стабилизации коллоидной дисперсии, такой как мицеллярный раствор, микроэмульсия, эмульсия и суспензия. Примеры поверхностно-активных веществ, которые могут быть необязательно использованы, включают полисорбат, полоксамер, полиосил 40 стеарат, полиоксил-касторовое масло, тилоксапол, Triton и сорбитанмонолаурат. Предпочтительные поверхностно-активные вещества, используемые согласно настоящему изобретению, имеют гидрофильно-липофильный баланс «ГЛБ» в диапазоне от 12,4 до 13,2 и являются приемлемыми для офтальмологического применения, такие как TritonX114 и тилоксапол.

Дополнительные агенты, которые можно добавлять в офтальмологические композиции соединений согласно настоящему изобретению, представляют собой успокоительные средства, которые действуют как стабилизирующий полимер. Стабилизирующий полимер должен быть ионным/заряженным примером, предпочтительно для местного офтальмологического применения, более конкретно полимером, который несет отрицательный заряд на своей поверхности, который может демонстрировать дзета-потенциал (–)10–50 мВ для обеспечения физической стабильности и быть способным образовывать дисперсию в воде (т.е. водорастворимым). Предпочтительный стабилизирующий полимер согласно настоящему изобретению представляет собой полиэлектролит или полиэлектролиты, если их более одного, из семейства поперечно-сшитых полиакрилатов, такие как карбомеры и Pemulen(R), в частности, Carbomer 974p (полиакриловая кислота), в количестве 0,1-0,5% мас./мас.

В офтальмологические композиции соединения согласно настоящему изобретению также можно добавлять другие соединения для повышения вязкости носителя. Примеры агентов для повышения вязкости включают, но не ограничиваясь ими: полисахариды, такие как гиалуроновая кислота и ее соли, сульфат хондроитина и его соли, декстраны, различные полимеры семейства целлюлозы; виниловые полимеры; и полимеры акриловой кислоты.

Офтальмологические продукты для местного применения обычно упакованы в многодозовую форму. Таким образом, необходимы консерванты для предотвращения микробиологического заражения во время применения. Подходящие консерванты включают: хлорид бензалкония, хлорбутанол, бромид бензододециния, метилпарабен, пропилпарабен, фенилэтиловый спирт, эдентат динатрия, сорбиновую кислоту, поликватерний-1 или другие агенты, известные специалистам в данной области техники. Такие консерванты обычно используют в количестве от 0,001 до 1,0% мас./об. Композиции в единичных дозах согласно настоящему изобретению являются стерильными, но обычно неконсервированными. Таким образом, указанные композиции обычно не содержат консерванты.

Композиции, подходящие для трансбуккального или сублингвального введения, включают таблетки, леденцы и пастилки для рассасывания, в которых соединение формулы (I) составлено в композицию с носителем, таким как сахар и гуммиарабик, трагакант или желатин и глицерин.

Композиции, подходящие для трансдермального введения, включают мази, гели и пластыри.

Композиция может содержать от 0,1% до 100% по массе, например, от 10 до 60% по массе соединения формулы (I) в зависимости от способа введения. Композиция может содержать от 0% до 99% по массе, например, от 40% до 90% по массе носителя, в зависимости от способа введения. Композиция может содержать от 0,05 мг до 1000 мг, например, от 1,0 мг до 500 мг, например, от 1,0 мг до 50 мг, например, примерно 10 мг соединения формулы (I), в зависимости от способа введения. Композиция может содержать от 50 мг до 1000 мг, например, от 100 мг до 400 мг носителя, в зависимости от способа введения. Доза соединения, используемого для лечения вышеуказанных расстройств, варьируется, как обычно, в зависимости от тяжести расстройств, массы пациента и других подобных факторов. Однако, в качестве общего руководства, подходящие единичные дозы могут

составлять от 0,05 до 1000 мг, более конкретно, от 1,0 до 500 мг, например, от 1,0 мг до 50 мг, например, примерно 10 мг, и такие единичные дозы могут можно вводить более одного раза в сутки, например, два или три раза в сутки. Такая терапия может продолжаться в течение нескольких недель или месяцев.

В одном варианте реализации настоящего изобретения соединение формулы (I) используют в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом или агентами. Если соединение формулы (I) используют в комбинации с другими терапевтическими агентами, то указанные соединения можно вводить либо последовательно, либо одновременно любым удобным способом. Альтернативно, указанные соединения можно вводить по отдельности.

Терапевтические агенты, которые можно использовать в комбинации с настоящим изобретением, включают: кортикостероиды (глюкокортикоиды), ретиноиды (например, ацитретин, изотретиноин, тазаротен), антралин, аналоги витамина D (например, кальцитриол, кальципотриол), ингибиторы кальциневрина (например, такролимус, пимекролимус), фототерапию или фотохимиотерапию (например, псорален с ультрафиолетовым излучением, PUVA) или другую форму терапии с применением ультрафиолетового излучения, циклоспорин, тиопурины (например, азатиоприн, 6-меркаптопурин), метотрексат, анти-TNFα агенты (например, инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб и биоаналоги), ингибирование фосфодиэстеразы-4 (PDE4) (например, апремиласт, кризаборол), анти-IL-17 агенты (например, бродалумаб, иксекизумаб, секукинумаб), анти-IL12/IL-23 агенты (например, устекинумаб, бриакинумаб), анти-IL-23 агенты (например, гуселькумаб, тилдракизумаб), ингибиторы JAK (Янус-киназы) (например, тофацитиниб, руксолитиниб, барицитиниб, филготиниб, упадацитиниб), плазмообмен, внутривенный иммуноглобулин (IVIG), циклофосфамид, анти-CD20 агенты, истощающие B-клетки (например, ритуксимаб, окрелизумаб, офатумумаб, обинутузумаб), аналоги антрациклина (например, митоксантрон), кладрибин, модуляторы рецептора сфинозин-1-фосфата или аналоги сфингозина (например, финголимод, сипонимод, озанимод, этразимод), препараты интерферона-бета (включая интерферон-бета 1b/1a), глатирамер, анти-CD3 терапию (например, OKT3), анти-CD52 нацеливающие агенты (например, алемтузумаб), лефлуномид, терифлуномид, соединения золота, лаквинимод, блокаторы калиевого канала (например, далфампридин/4-аминопиридин), микофеноловую кислоту, микофенолят мофетил, аналоги пурина (например, пентостатин), ингибиторы пути mTOR (механистической мишени рапамицина) (например, сиролимус, эверолимус), антитимоцитарный глобулин (ATG), ингибиторы

рецептора IL-2 (CD25) (например, базиликсимаб, даклизумаб), агенты против рецептора IL-6 или анти-IL-6 агенты (например, тоцилизумаб, силтуксимаб), ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK) (например, ибрутиниб), ингибиторы тирозинкиназы (например, иматиниб), урсодезоксихолевую кислоту, гидроксихлорохин, хлорохин, ингибиторы фактора активации B-клеток (BAFF, также известного как BLyS, стимулятор B-лимфоцитов) (например, белимумаб, близибимод), другую терапию, направленную на B-клетки, включая гибридные белки, нацеленные и на APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию), и на BLyS (например, атацицепт), ингибиторы PI3K, включая пан-ингибиторы или ингибиторы, нацеленные на изоформы, содержащие p110δ и/или p110γ (например, иделалисиб, копанлисиб, дувелисиб), ингибиторы рецептора интерферона α (например, антифролумаб, сифалимумаб), блокаторы костимуляции Т-клеток (например, абатацепт, белатацепт), талидомид и его производные (например, леналидомид), дапсон, клофазимин, антагонисты лейкотриена (например, монтелукаст), теофиллин, анти-IgE терапию (например, омализумаб), анти-IL-5 агенты (например, меполизумаб, реслизумаб), долгодействующие мускариновые агенты (например, тиотропий, аклидиний, умеклидиний), ингибиторы PDE4 (например, рофлумиласт), рилузол, поглотители свободных радикалов (например, эдаравон), ингибиторы протеасом (например, бортезомиб), ингибиторы каскада реакций комплемента, включая агенты, направленные против C5 (например, экулизумаб), иммуноадсорбенты, антитимоцитарный глобулин, 5-аминосалицилаты и их производные (например, сульфасалазин, балсалазид, месаламин), анти-интегриновые агенты, включая агенты, нацеленные на интегрины α4β1 и/или α4β7 (например, натализумаб, ведолизумаб), анти-CD11-α агенты (например, эфализумаб), нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП), включая салицилаты (например, аспирин), пропионовые кислоты (например, ибупрофен, напроксен), уксусные кислоты (например, индометацин, диклофенак, этодолак), оксикамы (например, мелоксикам) и фенаматы (например, мефенаминовая кислота), селективные или относительно селективные ингибиторы COX-2 (например, целекоксиб, этроксикоксиб, валдекоксиб и этодолак, мелоксикам, набуметон), колхицин, ингибиторы рецептора IL-4 (например, дупилумаб), местную/контактную иммунотерапию (например, дифенилциклопропенон, дибутиловый эфир сквариковой кислоты) и терапию против рецептора IL-1 (например, анакинра), ингибитор IL-1β (например, канакинумаб), IL-1-нейтрализующую терапию (например, рилонацепт), хлорамбуцил, специфические антибиотики с иммуномодулирующими свойствами и/или способностью модулировать NRF2 (например, тетрациклины, включая миноциклин, клиндамицин, макролидные антибиотики), анти-андрогенную терапию (например, ципротерон, спиронолактон, финастерид), пентоксифиллин, урсодезоксихолевую кислоту,

обетихолевую кислоту, фибрат, модуляторы регулятора трансмембранной проводимости при муковисцизодзе (CFTR), ингибиторы VEGF (фактора роста сосудистого эндотелия) (например, бевацизумаб, ранибизумаб, раниблизумаб, пегаптаниб, афлиберцепт), пирфенидон и мизорибин.

Соединения формулы (I) могут демонстрировать одно или более из следующих желательных свойств:

- низкие значения IC_{50} в отношении ингибирования высвобождения цитокинов, например, IL-1β и/или IL-6, из клеток;
- низкие значения EC_{50} и/или высокие значения E_{max} в отношении активации фермента NQO1 или пути NRF2;
- повышенная эффективность благодаря улучшенной метаболической стабильности и/или усиленному максимальному ответу;
- сниженная доза и частота введения доз благодаря улучшенной фармакокинетике, в частности, в результате улучшенной стабильности в гепатоцитах;
- улучшенная пероральная системная биодоступность;
- сниженный плазменный клиренс после внутривенного введения дозы;
- улучшенная метаболическая стабильность, например, продемонстрированная улучшенной стабильностью в плазме и/или гепатоцитах;
- улучшенная проницаемость клеток;
- улучшенная растворимость в воде;
- хорошая переносимость, например, вследствие ограничения приливов жара и/или побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванных пероральным введением ДМФ (Hunt T. *et al.*, 2015; WO2014/152494A1, включен посредством ссылки), возможно, благодаря снижению или исключению активности HCA2;
- низкая токсичность при релевантной терапевтической дозе;
- заметно выраженный противовоспалительный профиль, обусловленный изменением электрофильности, что приводит к дифференциальному таргетингу цистеиновой протеомы (van der Reest J. *et al.*, 2018) и, следовательно, модифицированному влиянию на активацию гена;
- угнетающее действие на глутатион;
- исключение онкометаболита фумаровой кислоты (Kulkarni R. A. *et al.*, 2019);

- улучшенная физическая форма (твердая) или более высокая температура плавления.

Сокращения

Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
водн.	водный
ATG	анти-тимоцитарный
BBFO	датчик широкополосного наблюдения фтора
BEH	гибрид, связанный через этиленовый мостик
Bn	бензил
BOC	трет-бутилоксикарбонил
CSH	гибрид с заряженной поверхностью
д	дублет
DABCO	1,4-диазабицикло[2.2.2]октан
ДМД	диодно-матричный детектор
DAST	диэтиламиносеры трифторид
DBU	1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен
ДХЭ	дихлорэтан
ДХМ	дихлорметан
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
ДМЭ	диметиловый эфир
ДМФ	диметилфумарат
ДМИ	диметилитаконат
DMP	периодинан Десс-Мартина
ДМСО	диметилсульфоксид
ДСК	дифференциальная сканирующая калориметрия
EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
э.и.	энантиомерный избыток
Et	этил
ЭР+	электрораспыление
FBS	эмбриональная бычья сыворотка
г	грамм(ы)

GSH	глутатион
ч	час(ы)
HATU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат
HFC	фторуглеводород
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
IL	интерлейкин
IPA	изопропиловый спирт
K	кельвин
KHMDS	бис(триметилсилил)амид калия
ЖХМС	жидкостная хроматомасс-спектрометрия
LDA	диизопропиламид лития
LPS	липополисахарид
м	мультиплет
M	молярная концентрация / молярная масса
m/z	отношение массы к заряду
mCPBA	мета-хлорпероксибензойная кислота
Me	метил
(М)Гц	(мега)герц
мг	миллиграмм
мин	минута(ы)
мл	миллилитр
мм	миллиметр
ММФ	монометилфумарат
ммоль	миллимоль
MOM	метоксиметил
МС	масс-спектрометрия
МСД	масс-селективный детектор
МТБЭ	метил-трет-бутиловый эфир
NBS	N-бромсукцинимид
нм	нанометр
NMP	N-метил-2-пирролидон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
NQO1	НАД(Ф)Г дегидрогеназа [хинон] 1
NRF2	ядерный фактор (эритроидного происхождения 2) типа 2

НСПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
РАН	легочная артериальная гипертензия
PBS	фосфатно-солевой буферный раствор
ФДМ	фотодиодная матрица
PDE4	фосфодиэстераза-4
ПЭТ	позитронно-эмиссионная топография
Pin	пинаколато
PMB	*пара*-метоксибензил
ПТФЭ	политетрафторэтилен
PUVA	псорален с ультрафиолетовым излучением
4OI	4-октилитаконовая кислота
об./мин	оборотов в минуту
комн. т-ра	комнатная температура
с	синглет
насыщ.	насыщенный
т	триплет
T3P	пропилфосфоновый ангидрид
TBDMS	трет-бутилдиметилсилил
tBu	*трет*-бутил
Tf	трифлил
ТФК	трифторуксусная кислота
ТФА	трифторуксусный ангидрид
ТГА	термогравиметрический анализ
ТГФ	тетрагидрофуран
TIPS	триизопропилсилил
TLR	Toll-подобный рецептор
TMS	триметилсилил
TNF	фактор некроза опухоли
TosMIC	толуолсульфонилметилизоцианид
TRIS	трис(гидроксиметил)аминометан; трометамин
Ts	тозил
TOM	триизопропилсилилоксиметил
мкл	микролитр
мкМ	микромолярный
мкмоль	микромоль

СВЭЖХ	сверхэффективная жидкостная хроматография
УФ	ультрафиолет
VEGF	фактор роста сосудистого эндотелия
ДПДВ	детектор с переменной длиной волны
мас.	масса
РПД	рентгеновская порошковая дифракция
°C	градусы по стоградусной шкале

ПРИМЕРЫ

Аналитическое оборудование

Спектры ЯМР записывали на спектрометре Bruker 400 МГц Avance III, оснащенном датчиком BBFO 5 мм, или на спектрометре Bruker 500 МГц Avance III HD, оснащенном датчиком Bruker 5 мм SmartProbeTM. Спектры измеряли при 298 K, если не указано иное, и соотносили с резонансом растворителя. Химические сдвиги записывали в миллионных долях. Данные считывали с помощью программного обеспечения Bruker TopSpin.

Анализ СВЭЖХ/МС проводили на системе Waters Acquity UPLC, используя либо колонку Waters Acquity CSH C18, либо колонку BEH C18 (2,1 x 30 мм), поддерживаемую при температуре 40 °C, и элюировали линейным градиентом ацетонитрила, соответствующим липофильности соединения, в течение 3 или 10 минут при постоянной скорости потока 0,77 мл/мин. Водная часть подвижной фазы представляла собой либо 0,1% муравьиную кислоту (колонка CSH C18), либо 10 мМ бикарбонат аммония, либо 10 мМ аммиак (колонка BEH C18). Хроматограммы ЖХ-УФ записывали с помощью детектора с фотодиодной матрицей (ФДМ) Waters Acquity от 210 до 400 нм. Масс-спектры записывали с помощью детектора Waters Acquity Qda с электрораспылительной ионизацией, переключаемой между режимом положительной и отрицательной ионизации. Концентрацию образца регулировали для получения соответствующего УФ отклика.

Анализ ЖХМС проводили на системе Agilent LCMS, используя либо колонку Waters Acquity CSH C18, либо колонку BEH C18 (4,6 x 30 мм), поддерживаемую при температуре 40 °C, и элюировали линейным градиентом ацетонитрила, соответствующим липофильности соединения, в течение 4 или 15 минут при постоянной скорости потока 2,5 мл/мин. Водная часть подвижной фазы представляла собой либо 0,1% муравьиную кислоту

(колонка CSH C18), либо 10 мМ бикарбонат аммония, либо 10 мМ аммиак (колонка BEH C18). Хроматограммы ЖХ-УФ записывали с помощью ДПДВ или ДМД детектора Agilent при 254 нм. Масс-спектры записывали с помощью МСД детектора Agilent с электрораспылительной ионизацией, переключаемой между режимом положительной и отрицательной ионизации. Концентрацию образца регулировали для получения соответствующего УФ отклика.

Альтернативно, использовали также следующее аналитическое оборудование и методы ЖХМС:

Данные о приборе для ЖХМС/ВЭЖХ				
Система	**Название прибора**	**Детектор ЖХ**	**Детектор ИДС**	**Детектор массы**
2	Agilent LCMS 1200	G1315C DAD	380 ELSD	Agilent G6110A

Подробная информация о методе ЖХМС/ВЭЖХ							
Название метода	**Система растворителей**	**Колонка**	**Градиент**	**УФ диапазон**	**Диапазон массы**	**Т-ра колонки °C**	**Скорость потока, мл/мин**
A	**A)** вода + 10 мМ NH_4HCO_3 **B)** ацетонитрил	Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм)	От 95:5 до 0:100 за 1,6 мин, 0:100 в течение 1,4 мин, от 0:100 до 95:5 за 0,1 мин, 95:5 в течение 0,7 мин	190-400 нм	100-1800 а.е.м.	40	2,0
B	**A)** вода + 0,05% ТФК **B)** ацетонитрил + 0,05% ТФК	Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм	От 95:5 до 0:100 за 1,6 мин, 0:100 в течение 1,4 мин,	190-400 нм	100-1100 а.е.м.	40	2,0

		x 3,5 мкм)	от 0:100 до 95:5 за 0,05 мин, 95:5 в течение 0,7 мин				
C	**A)** вода + 0,05% ТФК	Halo C18 (30 мм x 4,6 мм x 2,7 мкм)	От 95:5 до 0:100 за 0.8 мин, 0:100 в течение 0,4 мин, от 0:100 до 95:5 за 0,01 мин, 95:5 в течение 0,2 мин	190-400 нм	100-1100 а.е.м.	40	3,0
	B) ацетонитрил + 0,05% ТФК						

ДСК

Данные ДСК записывали на дифференциальном сканирующем калориметре PerkinElmer Pyris 6000, оснащенном 45-позиционным держателем образца. Прибор проверяли посредством калибровки по энергии и температуре, используя сертифицированный индий. Заранее определенное количество образца, 0,5-3,0 мг, помещали в алюминиевый тигель с точечным отверстием и нагревали со скоростью 20 °C.мин$^{-1}$ от 30 до 350 °C или изменяли в соответствии с условиями эксперимента. Над образцом поддерживали поток сухого азота со скоростью 20 мл.мин$^{-1}$. Проверку прибора, запись и анализ данных проводили с помощью программного обеспечения Pyris версии 11.1.1 с изменениями H.

ТГА

Данные ТГА записывали на термогравиметрическом анализаторе PerkinElmer Pyris 1, оснащенном 20-позиционным автоматическим пробоотборником. Прибор калибровали по температуре, используя сертифицированную массу и сертифицированный сплав «алюмель»

и Perkalloy. Предварительно определенное количество образца, 1-5 мг, загружали в предварительно тарированный алюминиевый тигель и нагревали со скоростью 20 °C.мин$^{-1}$ от температуры окружающей среды до 400 °C. Над образцом поддерживали поток азота со скоростью 20 мл.мин$^{-1}$. Проверку прибора, запись и анализ данных проводили с помощью программного обеспечения Pyris версии 11.1.1 с изменениями H.

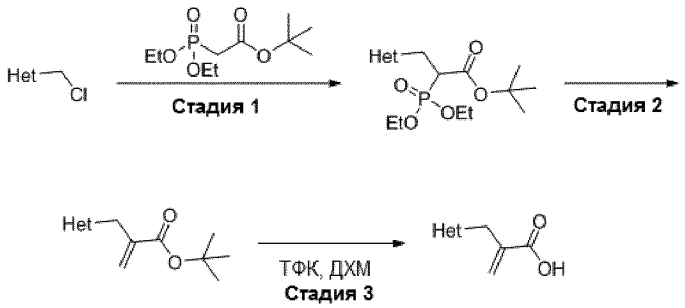
РПД

Профили рентгеновской порошковой дифракции записывали на дифрактометре PANalytical, используя излучение Cu Kα (45 кВ, 40 мА), гониометр θ - θ, фокусирующее зеркало, щель расходимости (1/2 дюйма (1,27 см)), щели Соллера для падающего пучка и расходящегося пучка (4 мм) и детектор PIXcel. Для сбора данных использовали программное обеспечение X'Pert Data Collector версии 2.2f, и для отображения данных использовали X'Pert Data Viewer версии 1.2d. Профили РПД записывали в условиях окружающей среды на предметном столике со пропускающей фольгой (полиимид - Kapton, толщина пленки 12,7 мкм) в условиях окружающей среды, используя прибор PANalytical X'Pert PRO. Использовали диапазон записи данных 2,994 - 35 °2θ со скоростью непрерывного сканирования 0,202004°c^{-1}.

Общие способы

Если не указано иное, все реакционные смеси перемешивали.

Общая методика A



Стадия 1, способ A

Трет-бутилдиэтилфосфоноацетат (1 экв.) по каплям добавляли в раствор гидрида натрия (60% мас. дисперсия в минеральном масле, 1,1 экв.) в NMP (0,6 M) при 0 °C. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. По каплям добавляли раствор хлорметилгетероарена (1,1 экв.) в NMP (1,3 M) и нагревали смесь до 60 °C в течение 2 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, выливали в воду

и экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

Стадия 1, способ B

Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 1,5 экв.) по частям добавляли в раствор трет-бутилдиэтилфосфоноацетата (1,4 экв.) в ТГФ (0,6 М) при 0 °С. Оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Отдельно добавляли иодид натрия (1,1 экв.) к хлорметилгетероарену (1 экв.) в ТГФ (1,8 М) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа, затем добавляли в смесь фосфоноацетата и гидрида натрия. Нагревали реакционную смесь до 70 °С и перемешивали в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, после чего разделяли между EtOAc и водой. Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (x2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

Стадия 1, способ C

Гидрид натрия (1,3 экв.) по частям добавляли в раствор трет-бутилдиэтилфосфоноацетата (1,3 экв.) в ТГФ (0,67 М) при 0 °С. Оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Полученный раствор по каплям добавляли в смесь хлорметилгетероарена (1 экв.) и иодида натрия (1,1 экв.) в ТГФ (0,7 М) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем добавляли воду и концентрировали смесь для удаления ТГФ. Разбавляли смесь водой и EtOAc. Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc, затем объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

Стадия 1, способ D

Суспензию гидрида натрия в минеральном масле (60% мас., 1,2 экв.) добавляли к раствору *трет*-бутил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (1,1 экв.) в ТГФ (0,36 М) при 0 °С и перемешивали смесь при 0 °С в течение 0,5 часа. Затем добавляли хлорметилгетероарен (1 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Гасили смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные

органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией с получением требуемого продукта.

Стадия 2, способ A

Гидрид натрия (60% мас. дисперсия в минеральном масле, 1 экв.) добавляли к раствору фосфоната (1 экв.) в ТГФ (0,2 М) при 0 °С. Через 10 минут добавляли параформальдегид (3 экв.), затем нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 45 минут. Гасили реакцию насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали смесь EtOAc (x3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

Стадия 2, способ B

Параформальдегид (1,1-2,5 экв.) добавляли в смесь фосфоната (1 экв.) и карбоната калия (1,2-2 экв.) в ТГФ (0,15 М). Нагревали смесь до 65 °С и перемешивали в течение 4 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (150 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (x2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали, затем очищали неочищенный продукт хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

Стадия 2, способ C

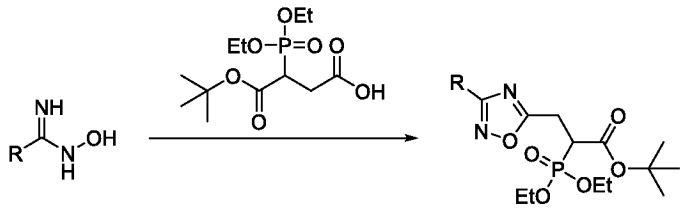
Раствор формальдегида в воде (37% мас., 2-30 экв.) добавляли в смесь фосфоната (1 экв.) и карбоната калия (2-3 экв.) в ТГФ (0,1-0,5 М). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2-5 часов, затем экстрагировали EtOAc (x3) или МТБЭ (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, затем очищали неочищенный продукт хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

Стадия 3

ТФК (10-350 экв.) добавляли к раствору трет-бутилового эфира (1 экв.) в ДХМ (с получением конечной концентрации 30-50% об./об. ТФК). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1-16 часов, затем концентрировали и выпаривали

совместно с толуолом (x2). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле или препаративной ВЭЖХ с получением требуемого соединения.

Общая методика B



Способ A

HATU (1,2-1,5 экв.) и амидоксим (1-1,5 экв.) добавляли к раствору 4-(трет-бутокси)-3-(диэтоксифосфорил)-4-оксобутановой кислоты (1 экв.) и DIPEA (5 экв.) в диметилформамиде (0,2 М). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем нагревали до 90 °C в течение 2 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические фазы промывали 1 М HCl (200 мл), насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

Способ B

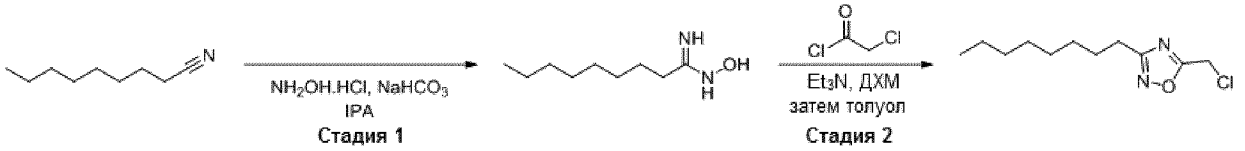
Триэтиламин (2,0-4,0 экв.) добавляли в суспензию амидоксима (1,0-1,3 экв.) и 4-(трет-бутокси)-3-(диэтоксифосфорил)-4-оксобутановой кислоты (1 экв.) в EtOAc или диметилформамиде (0,4-0,8 М) при комнатной температуре. По каплям добавляли раствор T3P (50% мас. в EtOAc или диметилформамиде, 2,0–2,5 экв.) при 0 °C или при комнатной температуре в течение 20 минут. Нагревали смесь до 80 °C и перемешивали 17 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли насыщенным солевым раствором и 1 М HCl и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические фазы промывали 1 М HCl (водн.) (3x), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

Способ C

Триэтиламин (2-3 экв.) добавляли в суспензию амидоксима (1 экв.) и 4-(трет-бутокси)-3-(диэтоксифосфорил)-4-оксобутановой кислоты (1 экв.) в EtOAc или диметилформамиде (0,4 М) при комнатной температуре. По каплям добавляли раствор T3P (50% мас. в EtOAc или диметилформамиде, 2,0-2,5 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3x).

Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток растворяли в ТГФ (0,2 М) и добавляли карбонат цезия (2 экв.). Нагревали смесь до 70 °С и перемешивали в течение 1-5 часов, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

Промежуточное соединение 1. 5-(Хлорметил)-3-октил-1,2,4-оксадиазол



Стадия 1

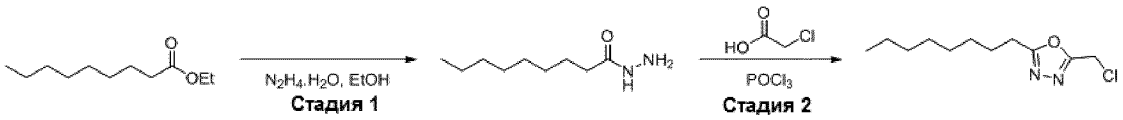
Бикарбонат натрия (11,8 г, 141 ммоль) добавляли в суспензию гидрохлорида гидроксиламина (5,88 г, 85 ммоль) в изопропаноле (100 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли нонаннитрил (10 мл, 57 ммоль) и нагревали смесь до кипения с обратным холодильником в течение 12 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Фильтровали смесь и концентрировали в вакууме с получением N-гидроксинонанимидамида (9,74 г, 52,0 ммоль, чистота 92%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,67 (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 2,03 - 1,87 (м, 2H), 1,58 - 1,43 (м, 2H), 1,39 - 1,17 (м, 10H), 0,90 - 0,83 (м, 3H). (Определен главный таутомер) ЖХМС m/z 173,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 2

Хлорацетилхлорид (3,8 мл, 48 ммоль) по каплям добавляли к раствору N-гидроксинонанимидамида (7,5 г, 44 ммоль) и триэтиламина (6,9 мл, 50 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 0 °С в течение 10 минут. Оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов, затем разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (150 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (150 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Растворяли остаток в толуоле (100 мл) и нагревали до 120 °С в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 часов. Концентрировали реакционную смесь. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (6,79 г, 44 ммоль) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ^{1}H

ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 5,07 (с, 2Н), 2,72 (т, J = 7,4 Гц, 2Н), 1,73 – 1,50 (м, 2Н), 1,41 – 1,21 (м, 10Н), 0,90 – 0,82 (м, 3Н). ЖХМС m/z 231,0/233,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Промежуточное соединение 2. 2-(Хлорметил)-5-октил-1,3,4-оксадиазол



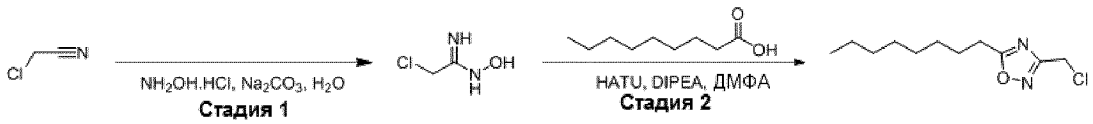
Стадия 1

Смесь этилнонаноата (10 мл, 46 ммоль) и гидразингидрата (50%, 5,8 мл, 92 ммоль) в этаноле (50 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и концентрировали. Остаток выпаривали совместно с толуолом (20 мл), затем суспендировали в МТБЭ (50 мл). Твердое вещество выделяли фильтрацией, промывали МТБЭ (2 х 20 мл) с получением нонангидразида (4,9 г, 28 ммоль) в виде бесцветного твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,89 (с, 1Н), 4,09 (шс, 2Н), 1,99 (т, J = 7,4 Гц, 2Н), 1,63 - 1,41 (м, 2Н), 1,24 (с, 10Н), 0,94 - 0,75 (м, 3Н). ЖХМС m/z 173,6 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 2

Суспензию нонангидразида (1,00 г, 5,8 ммоль), 2-хлоруксусной кислоты (0,55 г, 5,8 ммоль) и оксихлорида фосфора (4 мл, 43 ммоль) нагревали до 80 °С в течение 2 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и концентрировали. Остаток выпаривали совместно с толуолом (2 х 15 мл), затем растворяли в теплой воде (45 °С) и экстрагировали EtOAc (3 х 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,861 г, 3,54 ммоль) в виде светло-розового маслянистого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 5,02 (с, 2Н), 2,88 (т, J = 7,4 Гц, 2Н), 1,75 - 1,61 (м, 2Н), 1,34 - 1,22 (м, 10Н), 0,90 - 0,82 (м, 3Н). ЖХМС m/z 231,0/233,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Промежуточное соединение 3. 3-(Хлорметил)-5-октил-1,2,4-оксадиазол



Стадия 1

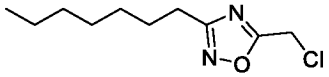
Карбонат натрия (7,02 г, 66,2 ммоль) по частям добавляли к смеси 2-хлорацетонитрила (8,4 мл, 132 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (9,20 г, 132 ммоль) в воде (30 мл) так, чтобы

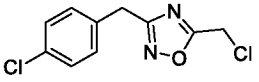
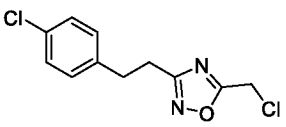
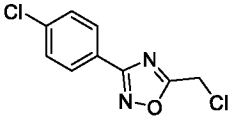
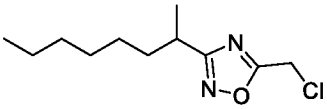
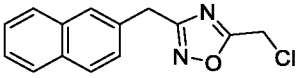
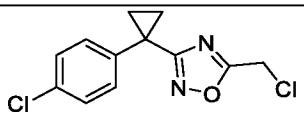
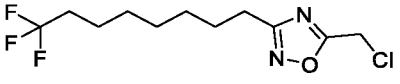
внутренняя температура не поднималась выше 30 °C. Перемешивали реакционную смесь при 30 °C в течение 15 минут, затем экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 2-хлор-N-гидроксиацетимидамида (8,0 г, 67 ммоль) в виде оранжевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,43 (с, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,01 (с, 2H).

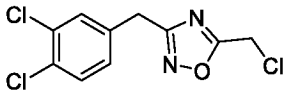
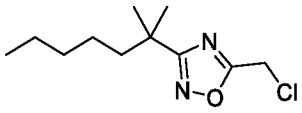
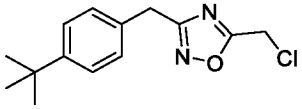
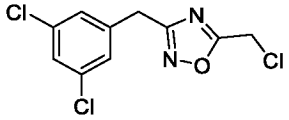
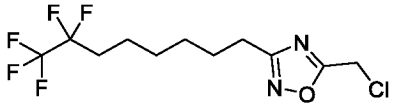
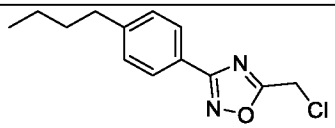
Стадия 2

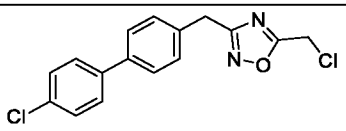
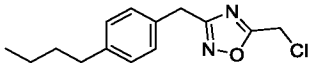
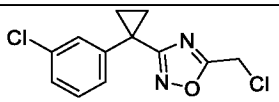
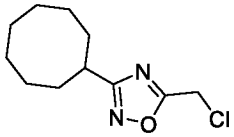
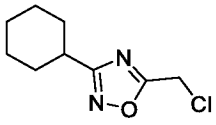
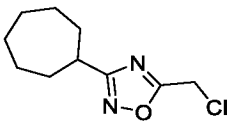
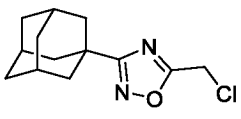
HATU (17,5 г, 46,1 ммоль) добавляли к раствору 2-хлор-N-гидроксиацетимидамида (5,0 г, 46 ммоль), нонановой кислоты (8,0 мл, 46 ммоль) и DIPEA (16 мл, 92 ммоль) в диметилформамиде (50 мл) при 0 °C. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 часов, затем выливали в воду (250 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2 x 40 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток снова растворяли в диметилформамиде (50 мл) и нагревали до 120 °C при перемешивании в течение 16 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и выливали в воду (250 мл), затем экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2 x 100 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,18 г, 11,0 ммоль, чистота 80%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,85 (с, 2H), 2,95 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,78 - 1,68 (м, 2H), 1,35 - 1,21 (м, 10H), 0,88 - 0,84 (м, 3H). ЖХМС m/z 231,0/233,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Следующие соединения синтезировали таким же способом, который использовали для синтеза промежуточного соединения 1.

Номер промежуточного соединения	**Структура / название**	**Характеристические данные**
4	 5-(хлорметил)-3-гептил-1,2,4-оксадиазол	ЖХМС m/z 217,1/219,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 5,07 (с, 2H), 2,72 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,66 (ддд, J = 14,4, 7,9, 4,9

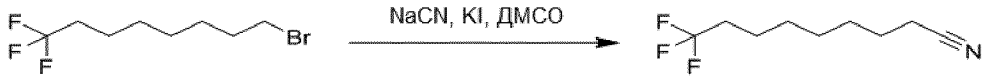
		Гц, 2H), 1,36 – 1,22 (м, 8H), 0,91 – 0,81 (м, 3H).
5	 3-(4-хлорбензил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,44 – 7,38 (м, 2H), 7,38 – 7,32 (м, 2H), 5,07 (с, 2H), 4,15 (с, 2H).
6	 5-(хлорметил)-3-(4-хлорфенэтил)-1,2,4-оксадиазол	ЖХМС m/z 257,4/259,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,36 – 7,31 (м, 2H), 7,30 – 7,24 (м, 2H), 5,08 (с, 2H), 3,10 – 2,97 (м, 4H).
7	 5-(хлорметил)-3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08 – 7,95 (м, 2H), 7,54 – 7,41 (м, 2H), 4,75 (с, 2H).
8	 5-(хлорметил)-3-(октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол	ЖХМС m/z 231,1/233,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 5,08 (с, 2H), 3,03 – 2,90 (м, 1H), 1,73 – 1,49 (м, 2H), 1,31 – 1,09 (м, 11H), 0,91 – 0,78 (м, 3H).
9	 5-(хлорметил)-3-(нафталин-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол	ЖХМС m/z 259,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,92 – 7,86 (м, 3H), 7,86 – 7,83 (м, 1H), 7,53 – 7,49 (м, 2H), 7,46 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,31 (с, 2H).
10	 5-(хлорметил)-3-(1-(4-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,48 – 7,39 (м, 4H), 5,04 (с, 2H), 1,55 – 1,50 (м, 2H), 1,46 – 1,39 (м, 2H).
11		^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 5,07 (с, 2H), 2,73 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,31 – 2,14 (м, 2H), 1,73 –

	5-(хлорметил)-3-(8,8,8-трифтороктил)-1,2,4-оксадиазол	1,62 (м, 2H), 1,52 – 1,42 (м, 2H), 1,38 – 1,27 (м, 6H).
13	 5-(хлорметил)-3-(3,4-дихлорбензил)-1,2,4-оксадиазол	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,70 – 7,54 (м, 2H), 7,33 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,19 (с, 2H).
14	 5-(хлорметил)-3-(2-метилгептан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол	ЖХМС m/z 231,2/233,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 5,08 (с, 2H), 1,64 – 1,58 (м, 2H), 1,52 – 1,46 (м, 1H), 1,39 (дддд, J = 17,2, 11,2, 8,7, 5,0 Гц, 1H), 1,29 (с, 6H), 1,27 – 1,15 (м, 2H), 1,14 – 1,04 (м, 2H), 0,82 (т, J = 7,0 Гц, 3H).
15	 3-(4-(трет-бутил)бензил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол	ЖХМС m/z 265,1/267,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,38 – 7,32 (м, 2H), 7,25 – 7,19 (м, 2H), 5,06 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 1,26 (с, 9H).
16	 5-(хлорметил)-3-(3,5-дихлорбензил)-1,2,4-оксадиазол	ЖХМС m/z 278,5 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
17	 5-(хлорметил)-3-(7,7,8,8,8-пентафтороктил)-1,2,4-оксадиазол	ЖХМС m/z 343,9 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 5,07 (с, 2H), 2,73 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,27 – 2,10 (м, 2H), 1,68 (п, J = 7,4 Гц, 2H), 1,58 – 1,28 (м, 6H).
18	 3-(4-бутилфенил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол	ЖХМС m/z 251,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

19	 3-((4'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол	ЖХМС m/z 342,6 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,73 – 7,60 (м, 4Н), 7,55 – 7,48 (м, 2Н), 7,45 – 7,38 (м, 2Н), 5,08 (с, 2Н), 4,18 (с, 2Н).
20	 3-(4-бутилбензил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 5,06 (с, 2Н), 4,07 (с, 2Н), 2,57 – 2,52 (м, 2Н), 1,60 – 1,44 (м, 2Н), 1,38 – 1,21 (м, 2Н), 0,89 (т, J = 7,3 Гц, 3Н).
21	 5-(хлорметил)-3-(1-(3-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол	ЖХМС m/z 269,0/271,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,50 – 7,46 (м, 1Н), 7,40 – 7,37 (м, 3Н), 5,05 (с, 2Н), 1,55 – 1,51 (м, 2Н), 1,50 – 1,45 (м, 2Н)
82	 5-(хлорметил)-3-циклооктил-1,2,4-оксадиазол	ЖХМС m/z 229,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 5,07 (с, 2Н), 3,11 – 3,00 (м, 1Н), 1,99 – 1,44 (м, 14Н)
83	 5-(хлорметил)-3-циклогексил-1,2,4-оксадиазол	ЖХМС m/z 201,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 5,07 (с, 2Н), 2,91 – 2,77 (м, 1Н), 1,98 – 1,88 (м, 4Н), 1,84 – 1,19 (м, 6Н)
84	 5-(хлорметил)-3-циклогептил-1,2,4-оксадиазол	ЖХМС m/z 215,2/217,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 5,06 (с, 2Н), 3,08 – 2,97 (м, 1Н), 2,04 – 1,91 (м, 2Н), 1,90 – 1,45 (м, 10Н)
85		ЖХМС m/z 253,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 5,07 (с, 2Н), 2,09 – 2,01 (м, 3Н),

	3-(адамантан-1-ил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол	2,01 – 1,91 (м, 6H), 1,82 – 1,62 (м, 6H)

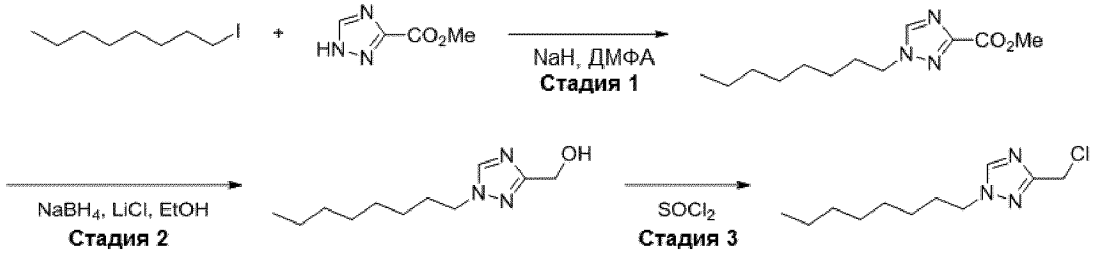
Промежуточное соединение 12. 9,9,9-Трифторнонаннитрил



8-Бром-1,1,1-трифтороктан (5,00 г, 20,2 ммоль) по каплям добавляли к суспензии цианида натрия (1,09 г, 22,3 ммоль) и иодида калия (40,0 мг, 0,24 ммоль) в ДМСО (11 мл) при 40 °C. Перемешивали смесь при 80 °C в течение 1 часа и затем при 120 °C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (30 мл). Экстрагировали раствор МТБЭ (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 9,9,9-трифторнонаннитрила (3,91 г, 20 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 2,50 – 2,46 (м, 2H), 2,31 – 2,16 (м, 2H), 1,60 – 1,42 (м, 4H), 1,41 – 1,26 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -64,79.

Промежуточное соединение 12 преобразовывали в промежуточное соединение 11, используя способы, аналогичные описанным выше.

Промежуточное соединение 22. 3-(Хлорметил)-1-октил-1H-1,2,4-триазол



Стадия 1

Гидрид натрия (60% мас. дисперсия в минеральном масле, 2,05 г, 51,1 ммоль) по частям добавляли к раствору метил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (5,00 г, 39,3 ммоль) в диметилформамиде (25 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь в течение 30 минут, затем по каплям добавляли 1-иодоктан (9,92 г, 7,46 мл, 41,3 ммоль) в течение 10 минут при 0 °C. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением метил-1-октил-1H-

1,2,4-триазол-3-карбоксилата (3,83 г, 16 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 240,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,70 (с, 1Н), 4,24 (т, J = 7,0 Гц, 2Н), 3,84 (с, 3Н), 1,87 – 1,73 (м, 2Н), 1,35 – 1,13 (м, 10Н), 0,91 – 0,80 (м, 3Н).

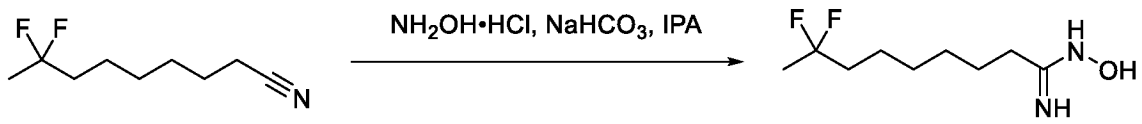
Стадия 2

Боргидрид натрия (3,03 г, 80,0 ммоль) добавляли к суспензии метил-1-октил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (3,83 г, 16,0 ммоль) и хлорида лития (3,39 г, 80,0 ммоль) в этаноле (60 мл) и ТГФ (60 мл) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 18 часов, затем гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл). Перемешивали смесь в течение 30 минут, затем разделяли фазы и экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 х 25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением (1-октил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метанола (2,22 г, 10 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 212,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,39 (с, 1Н), 5,18 (с, 1Н), 4,40 (с, 2Н), 4,10 (т, J = 7,0 Гц, 2Н), 1,80 – 1,68 (м, 2Н), 1,33 – 1,16 (м, 10Н), 0,92 – 0,78 (м, 3Н).

Стадия 3

Тионилхлорид (20 мл, 273 ммоль) осторожно добавляли к (1-октил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метанолу (2,22 г, 10 ммоль). Полученный раствор нагревали до 80 °С в течение 1,5 часа. Концентрировали смесь и растворяли остаток в ДХМ (50 мл), и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2х25 мл), водой (25 мл) и насыщенным солевым раствором (25 мл). Затем органический слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 3-(хлорметил)-1-октил-1Н-1,2,4-триазола (2,40 г, 10 ммоль), который использовали без очистки. ЖХМС m/z 230.2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,51 (с, 1Н), 4,70 (с, 2Н), 4,14 (т, J = 7,0 Гц, 2Н), 1,80 – 1,71 (м, 2Н), 1,29 – 1,19 (м, 10Н), 0,89 – 0,81 (м, 3Н).

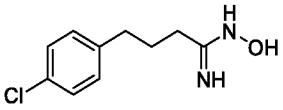
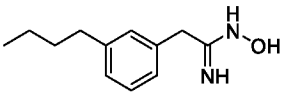
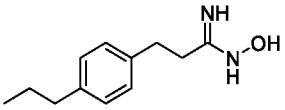
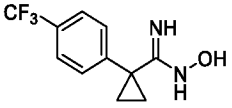
Промежуточное соединение 23. 8,8-Дифтор-N-гидроксинонанимидамид

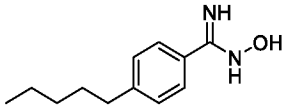
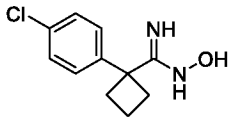
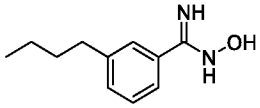
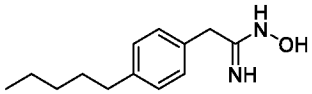
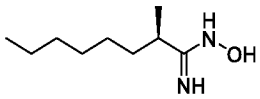
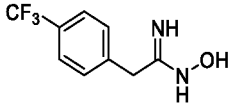


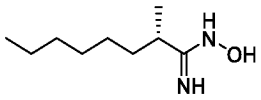
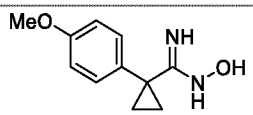
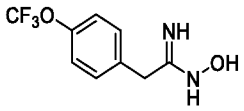
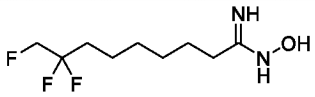
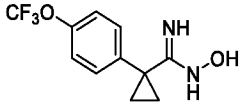
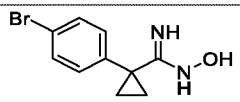
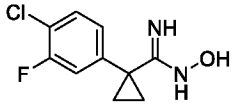
Суспензию гидрохлорида гидроксиламина (1,19 г, 17,1 ммоль) и бикарбоната натрия (2,40 г, 28,5 ммоль) в IPA (14 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли 8,8-дифторнонаннитрил (2,00 г, 11,4 ммоль) и нагревали смесь до 85 °С, и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной

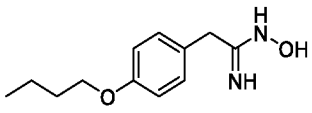
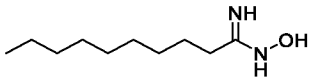
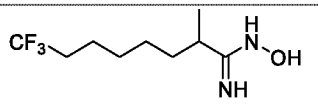
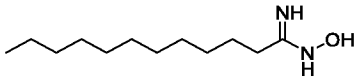
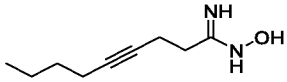
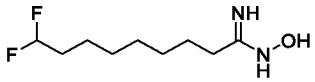
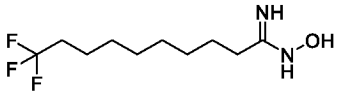
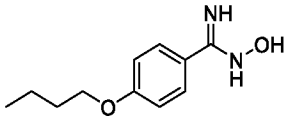
температуры и фильтровали. Концентрировали фильтрат и выпаривали совместно с толуолом (2 x 10 мл). Полученное белое твердое вещество растирали с изогексаном (20 мл) и фильтровали с получением 8,8-дифтор-N-гидроксинонанимидамида (2,08 г, 9,9 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 209,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,69 (с, 1H), 5,34 (с, 2H), 1,94 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 1,90 – 1,76 (м, 2H), 1,58 (т, J = 18,9 Гц, 3H), 1,52 – 1,43 (м, 2H), 1,42 – 1,34 (м, 2H), 1,32 – 1,23 (м, 4H).

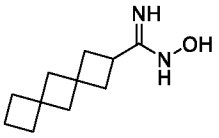
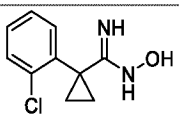
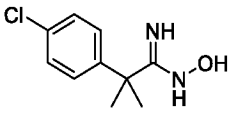
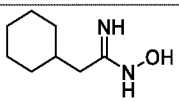
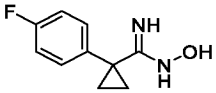
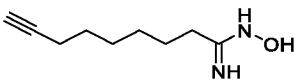
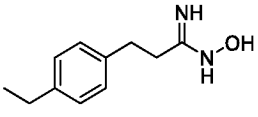
Следующие соединения синтезировали таким же способом.

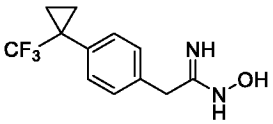
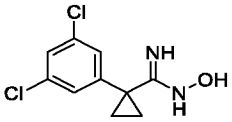
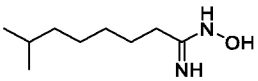
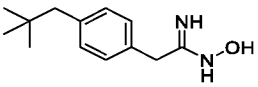
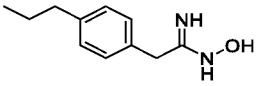
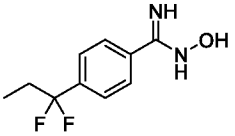
Номер промежуточного соединения	**Структура / название**	**Характеристические данные**
24	 4-(4-хлорфенил)-N-гидроксибутанимидамид	ЖХМС m/z 213,0/215,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$)
25	 2-(3-бутилфенил)-N-гидроксиацетимидамид	ЖХМС m/z 207,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,86 (с, 1H), 7,21 – 7,14 (м, 1H), 7,11 – 7,05 (м, 2H), 7,04 – 7,00 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,22 (с, 2H), 2,57 – 2,52 (м, 2H), 1,54 (п, J = 7,4 Гц, 2H), 1,31 (г, J = 7,3 Гц, 2H), 0,90 (т, J = 7,3 Гц, 3H)
26	 N-гидрокси-3-(4-пропилфенил)пропанимидамид	ЖХМС m/z 207,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,73 (с, 1H), 7,25 – 7,03 (м, 4H), 5,40 (с, 2H), 2,85 – 2,71 (м, 2H), 2,55 – 2,47 (м, 2H), 2,28 – 2,16 (м, 2H), 1,61 – 1,51 (м, 2H), 0,88 (т, J = 7,3 Гц, 3H)
27	 N-гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС m/z 245,5 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,14 (с, 1H), 7,63 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,48 – 7,43 (м, 2H), 5,44 (с, 2H), 1,32 – 1,24 (м, 2H), 1,07 – 0,99 (м, 2H)

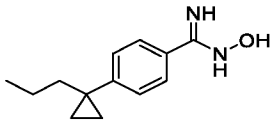
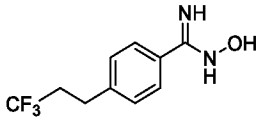
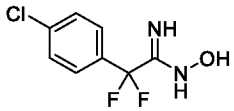
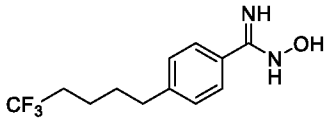
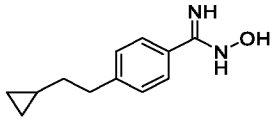
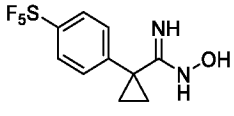
28	 N-гидрокси-4-пентилбензимидамид	ЖХМС m/z 207,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,54 (с, 1H), 7,57 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,17 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 5,74 (с, 2H), 2,57 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,62 – 1,51 (м, 2H), 1,38 – 1,20 (м, 4H), 0,86 (т, *J* = 6,8 Гц, 3H)
29	 1-(4-хлорфенил)-N-гидроксициклобутан-1-карбоксимидамид	ЖХМС m/z 225,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,11 (с, 1H), 7,42 – 7,30 (м, 4H), 5,14 (с, 2H), 2,79 – 2,60 (м, 2H), 2,31 – 2,20 (м, 2H), 1,96 – 1,69 (м, 2H)
30	 3-бутил-N-гидроксибензимидамид	ЖХМС m/z 193,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,56 (с, 1H), 7,55 – 7,41 (м, 2H), 7,27 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,23 – 7,15 (м, 1H), 5,76 (с, 2H), 2,59 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 1,62 – 1,49 (м, 2H), 1,37 – 1,24 (м, 2H), 0,90 (т, J = 7,4 Гц, 3H)
31	 N-гидрокси-2-(4-пентилфенил)ацетимидамид	ЖХМС m/z 221,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,84 (с, 1H), 7,20 – 7,13 (м, 2H), 7,12 – 7,06 (м, 2H), 5,33 (с, 2H), 3,21 (с, 2H), 2,56 – 2,51 (м, 2H), 1,61 – 1,46 (м, 2H), 1,36 – 1,19 (м, 4H), 0,86 (т, J = 7,1 Гц, 3H)
32	 (R)-N-гидрокси-2-метилоктанимидамид	ЖХМС m/z 173,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,63 (с, 1H), 5,20 (с, 2H), 2,16 – 1,98 (м, 1H), 1,59 – 1,44 (м, 2H), 1,43 – 1,15 (м, 8H), 1,03 (т, J = 6,4 Гц, 3H), 0,86 (т, J = 6,5 Гц, 3H)
33	 N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетимидамид	ЖХМС m/z 219,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,95 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,50 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 5,48 (с, 2H), 3,37 (с, 2H)

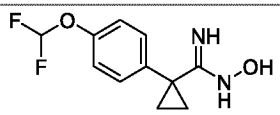
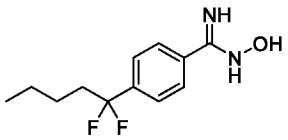
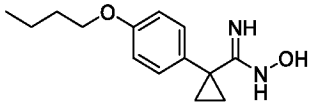
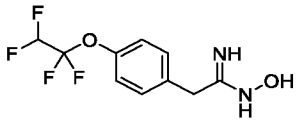
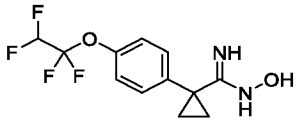
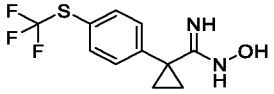
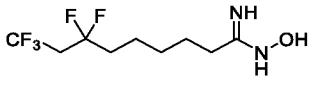
34	 (S)-N-гидрокси-2-метилоктанимидамид	ЖХМС m/z 173,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,63 (с, 1H), 5,20 (с, 2H), 2,17 – 1,95 (м, 1H), 1,61 – 1,43 (м, 2H), 1,38 – 1,12 (м, 8H), 1,03 (т, J = 6,4 Гц, 3H), 0,96 – 0,74 (м, 3H)
35	 N-гидрокси-1-(4-метоксифенил)циклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС m/z 207,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,96 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,84 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 5,17 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 1,20 – 1,11 (м, 2H), 0,88 – 0,82 (м, 2H)
36	 N-гидрокси-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетимидамид	ЖХМС m/z 235,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$)
37	 8,8,9-трифтор-N-гидроксинонанимидамид	ЖХМС m/z 227,5 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$)
38	 N-гидрокси-1-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС m/z 261,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$)
39	 1-(4-бромфенил)-N-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС m/z 255,1/257,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,05 (с, 1H), 7,49 – 7,43 (м, 2H), 7,26 – 7,19 (м, 2H), 5,32 (шс, 2H), 1,27 – 1,16 (м, 2H), 0,99 – 0,86 (м, 2H)
40		ЖХМС m/z 229,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,10 (с, 1H), 7,47 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 11,0, 2,1 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 5,40 (с,

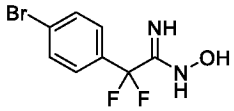
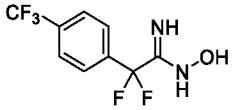
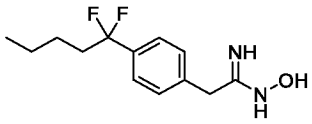
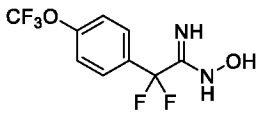
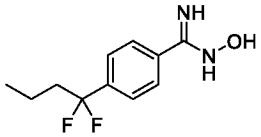
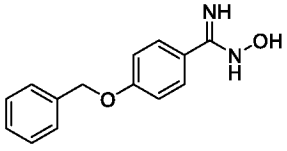
	1-(4-хлор-3-фторфенил)-N-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамид	2H), 1,23 (к, J = 4,5 Гц, 2H), 1,00 (к, J = 4,5 Гц, 2H)
41	 2-(4-бутоксифенил)-N-гидроксиацетимидамид	ЖХМС m/z 223,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$)
42	 N-гидроксидеканимидамид	ЖХМС m/z 187,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,65 (с, 1H), 5,27 (с, 2H), 1,93 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 1,46 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,25 (с, 12H), 0,86 (т, J = 6,6 Гц, 3H)
43	 8,8,8-трифтор-N-гидрокси-2-метилоктанимидамид	ЖХМС m/z 227,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
44	 N-гидроксидодеканимидамид	ЖХМС m/z 215,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$)
45	 N-гидроксинон-4-инимидамид	ЖХМС m/z 169,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$)
46	 9,9-дифтор-N-гидроксинонанимидамид	ЖХМС m/z 209,6 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$)
47	 10,10,10-трифтор-N-гидроксидеканимидамид	ЖХМС m/z 241,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$)
48	 4-бутокси-N-гидроксибензимидамид	ЖХМС m/z 209,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,58 (с, 1H), 7,64 – 7,55 (м, 2H), 6,96 – 6,90 (м, 2H), 5,99 (с, 2H), 3,99 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 1,78 – 1,64 (м,

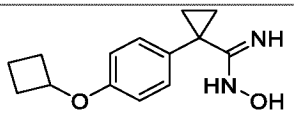
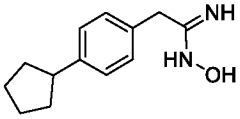
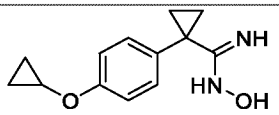
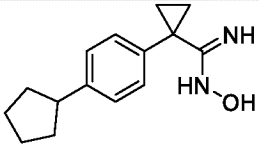
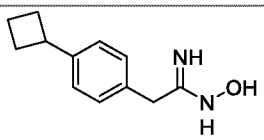
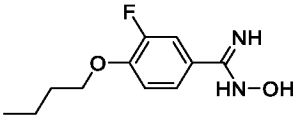
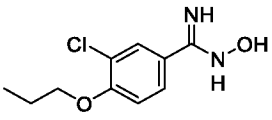
		2H), 1,53 – 1,35 (м, 2H), 0,94 (т, J = 7,4 Гц, 3H)
49	 N-гидроксидиспиро[3.1.3^6.1^4]декан-2-карбоксимидамид	ЖХМС m/z 195,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,77 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 2,77 – 2,67 (м, 1H), 2,13 – 2,05 (м, 2H), 2,04 – 1,96 (м, 4H), 1,92 – 1,85 (м, 6H), 1,80 – 1,72 (м, 2H)
50	 1-(2-хлорфенил)-N-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС m/z 211,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,10 (с, 1H), 7,49 – 7,40 (м, 2H), 7,38 – 7,30 (м, 1H), 7,29 – 7,21 (м, 1H), 4,99 (с, 2H), 1,54 – 1,34 (м, 2H), 1,05 – 0,82 (м, 2H)
51	 2-(4-хлорфенил)-N-гидрокси-2-метилпропанимидамид	ЖХМС m/z 213,5 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,21 (с, 1H), 7,43 – 7,26 (м, 4H), 5,22 (с, 2H), 1,42 (д, J = 1,2 Гц, 6H).
52	 2-циклогексил-N-гидроксиацетимидамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,65 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 1,81 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 1,72 – 1,53 (м, 6H), 1,27 – 1,07 (м, 3H), 0,92 – 0,78 (м, 2H)
53	 1-(4-фторфенил)-N-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС m/z 195,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,02 (с, 1H), 7,37 – 7,28 (м, 2H), 7,13 – 7,04 (м, 2H), 5,28 (шс, 2H), 1,25 – 1,11 (м, 2H), 0,99 – 0,83 (м, 2H)
54	 N-гидроксинон-8-инимидамид	ЖХМС m/z 169,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,66 (с, 1H), 5,28 (с, 2H), 2,73 (т, J = 2,7 Гц, 1H), 2,18 – 2,09 (м, 2H), 1,94 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 1,50 – 1,39 (м, 3H), 1,39 – 1,30 (м, 3H), 1,30 – 1,19 (м, 2H)
55		ЖХМС m/z 193,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,72 (с, 1H), 7,15 – 7,08 (м, 4H), 5,40 (с, 2H), 2,78 – 2,71 (м,

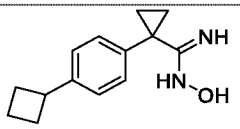
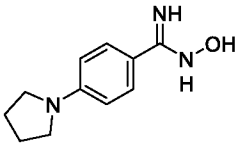
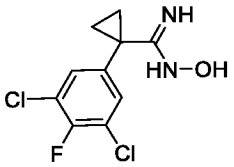
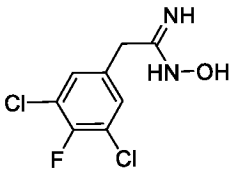
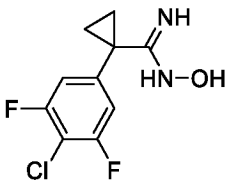
	3-(4-этилфенил)-N-гидроксипропанимидамид	2H), 2,56 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,26 – 2,18 (м, 2H), 1,16 (т, J = 7,6 Гц, 3H)
56	 N-гидрокси-2-(4-(1-(трифторметил)циклопропил)фенил)ацетимидамид	ЖХМС m/z 259,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,88 (с, 1H), 7,41 – 7,34 (м, 2H), 7,32 – 7,24 (м, 2H), 5,40 (с, 2H), 3,26 (с, 2H), 1,37 – 1,27 (м, 2H), 1,13 – 1,04 (м, 2H)
148	 1-(3,5-дихлорфенил)-N-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС m/z 245,1/247,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,13 (с, 1H), 7,42 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 1,9 Гц, 2H), 5,46 (с, 2H), 1,27 – 1,18 (м, 2H), 1,07 – 1,01 (м, 2H)
149	 N-гидрокси-7-метилоктанимидамид	ЖХМС m/z 173,5 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,75 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 2,50 – 2,46 (м, 1H), 1,98 – 1,92 (м, 2H), 1,59 – 1,43 (м, 3H), 1,25 (дк, J = 6,6, 4,6, 3,3 Гц, 3H), 1,19 – 1,11 (м, 2H), 0,87 (д, J = 2,7 Гц, 3H), 0,85 (д, J = 2,7 Гц, 3H)
150	 N-гидрокси-2-(4-неопентилфенил)ацетимидамид	ЖХМС m/z 221,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,85 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,06 – 7,01 (м, 2H), 5,35 (с, 2H), 3,22 (с, 2H), 2,43 (с, 2H), 0,86 (с, 9H)
151	 N-гидрокси-2-(4-пропилфенил)ацетимидамид	ЖХМС m/z 193,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,86 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,12 – 7,07 (м, 2H), 5,35 (с, 2H), 3,21 (с, 2H), 3,18 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 1,62 – 1,50 (м, 2H), 0,88 (т, J = 7,3 Гц, 3H)
86		ЖХМС m/z 214,9 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,77 (с, 1H), 7,78 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 5,89

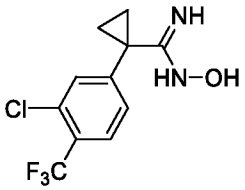
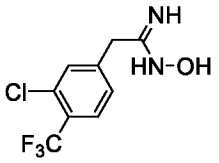
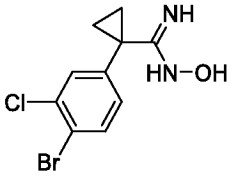
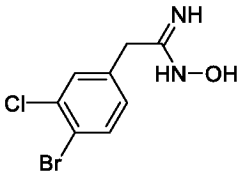
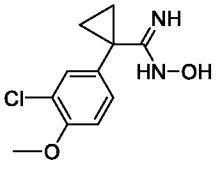
	4-(1,1-дифторпропил)-N-гидроксибензимидамид	(с, 2H), 2,22 (тк, J = 16,7, 7,4 Гц, 2H), 0,91 (т, J = 7,4 Гц, 3H)
87	 N-гидрокси-4-(1-пропилциклопропил)бензимидамид	ЖХМС m/z 219,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,56 (с, 1H), 7,61 – 7,53 (м, 2H), 7,29 – 7,22 (м, 2H), 5,77 (с, 2H), 1,59 – 1,50 (м, 2H), 1,29 – 1,14 (м, 2H), 0,82 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 0,78 – 0,72 (м, 2H), 0,72 – 0,65 (м, 2H)
88	 N-гидрокси-4-(3,3,3-трифторпропил)бензимидамид	ЖХМС m/z 233,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,57 (с, 1H), 7,67 – 7,57 (м, 2H), 7,34 – 7,26 (м, 2H), 5,77 (с, 2H), 2,90 – 2,76 (м, 2H), 2,71 – 2,54 (м, 2H)
89	 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-N-гидроксиацетимидамид	ЖХМС m/z 221,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
90	 N-гидрокси-4-(5,5,5-трифторпентил)бензимидамид	ЖХМС m/z 261,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,56 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,21 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 5,78 (с, 2H), 2,62 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,36 – 2,19 (м, 2H), 1,72 – 1,60 (м, 2H), 1,55 – 1,43 (м, 2H)
91	 4-(2-циклопропилэтил)-N-гидроксибензимидамид	ЖХМС m/z 205,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,53 (с, 1H), 7,57 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,20 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 5,74 (с, 2H), 2,67 (дд, J = 8,8, 6,6 Гц, 2H), 1,47 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 0,75 – 0,63 (м, 1H), 0,44 – 0,34 (м, 2H), 0,10 – -0,01 (м, 2H)
92	 N-гидрокси-1-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)циклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС m/z 303,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,13 (с, 1H), 7,86 – 7,75 (м, 2H), 7,45 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 5,43 (с, 2H), 1,33 – 1,25 (м, 2H), 1,10 – 1,01 (м, 2H)

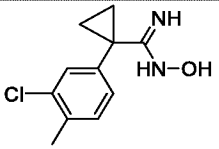
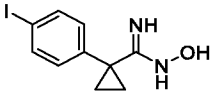
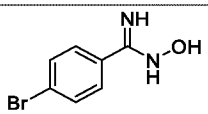
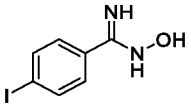
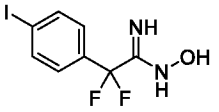
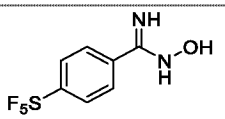
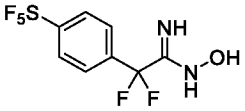
93	 1-(4-(дифторметокси)фенил)-N-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС m/z 243,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,02 (с, 1H), 7,41 – 7,26 (м, 2H), 7,22 – 6,94 (м, 3H), 5,28 (с, 2H), 1,29 – 1,09 (м, 2H), 0,99 – 0,81 (м, 2H)
94	 4-(1,1-дифторпентил)-N-гидроксибензимидамид	ЖХМС m/z 243,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,76 (с, 1H), 7,77 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 5,88 (с, 2H), 2,28 – 2,10 (м, 2H), 1,33 – 1,26 (м, 4H), 0,89 – 0,80 (м, 3H)
95	 1-(4-бутоксифенил)-N-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС m/z 249,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,94 (с, 1H), 7,22 – 7,17 (м, 2H), 6,84 – 6,77 (м, 2H), 5,16 (с, 2H), 3,92 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 1,70 – 1,64 (м, 2H), 1,45 – 1,38 (м, 2H), 1,15 – 1,11 (м, 2H), 0,95 – 0,91 (м, 3H), 0,86 – 0,82 (м, 2H)
96	 N-гидрокси-2-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)ацетимидамид	^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38 – 7,27 (м, 2H), 7,25 – 7,11 (м, 2H), 6,09 – 5,74 (м, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,48 (д, J = 9,3 Гц, 2H)
97	 N-гидрокси-1-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)циклопропан-1-карбоксимидамид	^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,49 – 7,29 (м, 2H), 7,24 – 7,14 (м, 2H), 6,07 – 5,75 (м, 1H), 4,82 (д, J = 49,2 Гц, 2H), 1,67 – 1,46 (м, 2H), 1,22 – 1,07 (м, 2H)
98	 N-гидрокси-1-(4-((трифторметил)тио)фенил)циклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС m/z 277,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,09 (с, 1H), 7,68 – 7,59 (м, 2H), 7,51 – 7,37 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 1,38 – 1,24 (м, 2H), 1,10 – 0,98 (м, 2H)
99		ЖХМС m/z 277,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,66 (с, 1H), 5,29 (с,

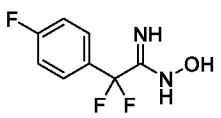
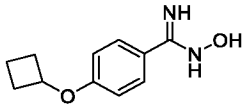
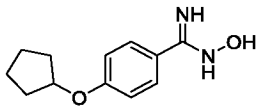
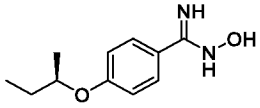
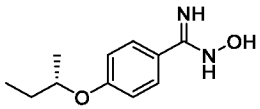
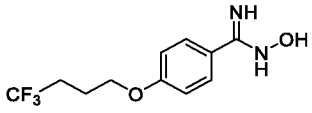
	7,7,9,9,9-пентафтор-N-гидроксинонанимидамид	2H), 2,05 – 1,84 (м, 4H), 1,63 – 1,36 (м, 6H), 1,35 – 1,24 (м, 2H)
100	 2-(4-бромфенил)-2,2-дифтор-N-гидроксиацетимидамид	ЖХМС m/z 265,0/267,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,97 (с, 1H), 7,74 – 7,62 (м, 2H), 7,49 – 7,38 (м, 2H), 6,04 (с, 2H)
101	 2,2-дифтор-N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетимидамид	ЖХМС m/z 255,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,02 (с, 1H), 7,85 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,73 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,12 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −61,39, −96,84.
102	 2-(4-(1,1-дифторпентил)фенил)-N-гидроксиацетимидамид	ЖХМС m/z 257,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,90 (с, 1H), 7,42 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 5,43 (с, 2H), 3,30 (с, 2H), 2,25 – 2,09 (м, 2H), 1,35 – 1,23 (м, 4H), 0,88 – 0,80 (м, 3H).
103	 2,2-дифтор-N-гидрокси-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетимидамид	ЖХМС m/z 271,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,01 (с, 1H), 7,64 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,47 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,07 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −56,76, −95,71.
104	 4-(1,1-дифторбутил)-N-гидроксибензимидамид	ЖХМС m/z 229,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,76 (с, 1H), 7,77 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,54 – 7,47 (м, 2H), 5,88 (с, 2H), 2,26 – 2,10 (м, 2H), 1,40 – 1,29 (м, 2H), 0,90 (т, J = 7,4 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −92,70
105	 4-(бензилокси)-N-гидроксибензимидамид	ЖХМС m/z 243,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,42 (шс, 1H), 7,63 – 7,54 (м, 2H), 7,48 – 7,43 (м, 2H), 7,42 – 7,37 (м, 2H), 7,35 – 7,30 (м, 1H), 7,17 – 6,85 (м, 2H), 5,71 (шс, 2H), 5,13 (с, 2H).

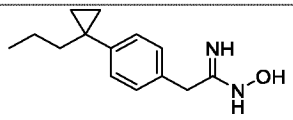
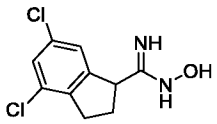
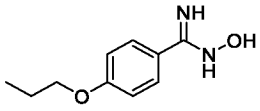
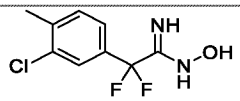
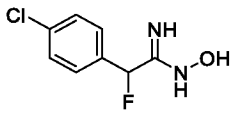
139	 1-(4-циклобутоксифенил)-*N*-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 247,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
141	 2-(4-циклопентилфенил)-*N*-гидроксиацетимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 219,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
144	 1-(4-циклопропоксифенил)-*N*-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 233,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
146	 1-(4-циклопентилфенил)-*N*-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 245,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
153	 2-(4-циклобутилфенил)-*N*-гидроксиацетимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 205,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
155	 4-бутокси-3-фтор-*N*-гидроксибензимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 227,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
157		ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 229,2/231,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

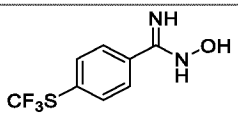
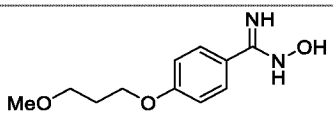
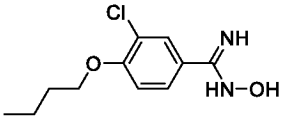
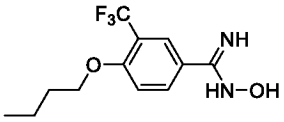
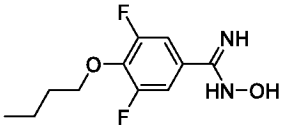
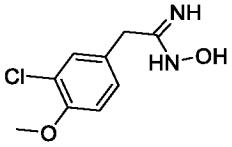
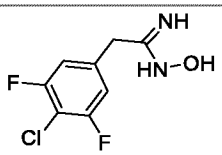
	3-хлор-*N*-гидрокси-4-пропоксибензимидамид	
159	 1-(4-циклобутилфенил)-*N*-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 231,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
160	 *N*-гидрокси-4-(пирролидин-1-ил)бензимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 206,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
162	 1-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-*N*-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 263,1/265,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
163	 2-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-*N*-гидроксиацетимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 237,0/239,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
165	 1-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-*N*-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 247,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

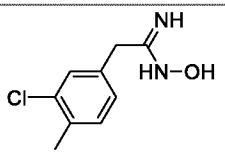
167	 1-(3-хлор-4-(трифторметил) фенил)-*N*-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 279,0/281,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
168	 2-(3-хлор-4-(трифторметил) фенил)-*N*-гидроксиацетимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 253,2/255,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
170	 1-(4-бром-3-хлорфенил)-*N*-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 289,1/291,0/293,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
171	 2-(4-бром-3-хлорфенил)-*N*-гидроксиацетимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 263,1/265,0/267,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
173	 1-(3-хлор-4-метоксифенил)-*N*-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 241,2/243,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

175	 1-(3-хлор-4-метилфенил)-*N*-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 225,2/227,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
176	 N-гидрокси-1-(4-иодфенил)циклопропан-1-карбоксимидамид	ЖХМС m/z 303,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,04 (с, 1H), 7,71 – 7,54 (м, 2H), 7,14 – 7,00 (м, 2H), 5,30 (с, 2H), 1,26 – 1,13 (м, 2H), 1,03 – 0,86 (м, 2H)
177	 4-бром-N-гидроксибензимидамид	ЖХМС m/z 215,2/217,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,73 (с, 1H), 7,65 – 7,52 (м, 4H), 5,87 (с, 2H)
178	 4-иод-N-гидроксибензимидамид	ЖХМС m/z 263,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,72 (с, 1H), 7,79 – 7,68 (м, 2H), 7,51 – 7,39 (м, 2H), 5,85 (с, 2H)
179	 2,2-дифтор-N-гидрокси-2-(4-иодфенил)ацетимидамид	ЖХМС m/z 313,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,96 (с, 1H), 7,87 – 7,80 (м, 2H), 7,31 – 7,25 (м, 2H), 6,03 (с, 2H)
180	 N-гидрокси-4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)бензимидамид	ЖХМС m/z 263,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,98 (с, 1H), 7,94 – 7,84 (м, 4H), 6,00 (с, 2H)
181	 2,2-дифтор-N-гидрокси-2-(4-(пентафтор-λ^6-	ЖХМС m/z 313,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,06 (с, 1H), 8,09 – 7,93 (м, 2H), 7,74 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 6,16 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −97,03

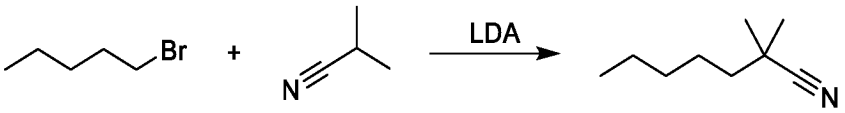
	сульфанил)фенил)ацетимидамид	
182	 2,2-дифтор-N-гидрокси-2-(4-фторфенил)ацетимидамид	ЖХМС m/z 205,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,96 (с, 1H), 7,55 (дд, J = 8,8, 5,4 Гц, 2H), 7,30 (т, J = 8,9 Гц, 2H), 6,02 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −95,04 (д, J = 2,8 Гц), −111,13.
183	 4-циклобутокси-N-гидроксибензимидамид	ЖХМС m/z 207,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,52 (с, 1H), 7,65 – 7,49 (м, 2H), 6,88 – 6,75 (м, 2H), 5,87 (с, 2H), 4,80 – 4,59 (м, 1H), 2,46 – 2,35 (м, 2H), 2,13 – 1,94 (м, 2H), 1,85 – 1,72 (м, 1H), 1,70 – 1,54 (м, 1H)
184	 4-циклопентилокси-N-гидроксибензимидамид	ЖХМС m/z 221,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,64 (с, 1H), 7,63 – 7,52 (м, 2H), 6,97 – 6,84 (м, 2H), 6,15 (с, 2H), 4,89 – 4,76 (м, 1H), 2,04 – 1,84 (м, 2H), 1,79 – 1,50 (м, 6H)
185	 (R)-4-(втор-бутокси)-N-гидроксибензимидамид	ЖХМС m/z 209,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,54 (с, 1H), 7,62 – 7,49 (м, 2H), 6,96 – 6,85 (м, 2H), 5,93 (с, 2H), 4,48 – 4,36 (м, 1H), 1,73 – 1,46 (м, 2H), 1,22 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 0,91 (т, J = 7,4 Гц, 3H).
186	 (S)-4-(втор-бутокси)-N-гидроксибензимидамид	ЖХМС m/z 209,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,67 (с, 1H), 7,63 – 7,49 (м, 2H), 7,00 – 6,89 (м, 2H), 6,21 (с, 2H), 4,49 – 4,38 (м, 1H), 1,76 – 1,44 (м, 2H), 1,22 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 0,92 (т, J = 7,5 Гц, 3H).
187	 N-гидрокси-4-(4,4,4-трифторбутокси)бензимидамид	ЖХМС m/z 263,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,50 (с, 1H), 7,68 – 7,53 (м, 2H), 6,98 – 6,87 (м, 2H), 5,84 (с,

		2H), 4,06 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,48 – 2,34 (м, 2H), 2,01 – 1,73 (м, 2H)
188	 N-гидрокси-2-(4-(1-пропилциклопропил)фенил)ацетимидамид	ЖХМС m/z 233,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,83 (с, 1H), 7,17 (с, 4H), 5,33 (с, 2H), 3,20 (с, 2H), 1,54 – 1,45 (м, 2H), 1,26 – 1,15 (м, 2H), 0,80 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 0,72 – 0,66 (м, 2H), 0,66 – 0,60 (м, 2H)
189	 4,6-дихлор-N-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксимидамид	ЖХМС m/z 245,1/247,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,02 (с, 1H), 7,41 – 7,37 (м, 1H), 7,24 – 7,21 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 3,85 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 2,99 – 2,89 (м, 1H), 2,88 – 2,77 (м, 1H), 2,28 – 2,23 (м, 2H)
190	 N-гидрокси-4-пропоксибензимидамид	ЖХМС m/z 195,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$)
191	 2-(3-хлор-4-метоксифенил)-2,2-дифтор-N-гидроксиацетимидамид	ЖХМС m/z 251,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,95 (с, 1H), 7,51 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 8,7, 2,2 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,01 (с, 2H), 3,90 (с, 3H)
192	 2-(3-хлор-4-метилфенил)-2,2-дифтор-N-гидроксиацетимидамид	ЖХМС m/z 235,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,97 (с, 1H), 7,49 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 2,36 (с, 3H)
193	 2-(4-хлорфенил)-2-фтор-N-гидроксиацетимидамид	ЖХМС m/z 203,1/205,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,53 (с, 1H), 7,66 – 7,28 (м, 4H), 5,86 (д, J = 45,6 Гц, 1H), 5,66 (шс, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -181,53

194	 N-гидрокси-4-((трифторметил)тио)бензимидамид	ЖХМС m/z 237,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,90 (с, 1H), 7,85 – 7,76 (м, 2H), 7,72 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 5,95 (с, 2H)
195	 N-гидрокси-4-(3-метоксипропокси)бензимидамид	ЖХМС m/z 225,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,44 (с, 1H), 7,65 – 7,53 (м, 2H), 6,93 – 6,87 (м, 2H), 5,71 (с, 2H), 4,03 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,46 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,00 – 1,88 (м, 2H)
216	 4-бутокси-3-хлор-*N*-гидроксибензимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 243,2/245,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
218	 4-бутокси-*N*-гидрокси-3-(трифторметил)бензимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 277,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
220	 4-бутокси-3,5-дифтор-*N*-гидроксибензимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 245,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
221	 2-(3-хлор-4-метоксифенил)-*N*-гидроксиацетимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 215,2/217,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
222	 2-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-*N*-гидроксиацетимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 221,2/223,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

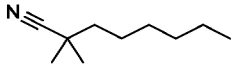
223	 2-(3-хлор-4-метилфенил)-*N*-гидроксиацетимидамид	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 199,2/201,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Промежуточное соединение 57. 2,2-Диметилгептаннитрил

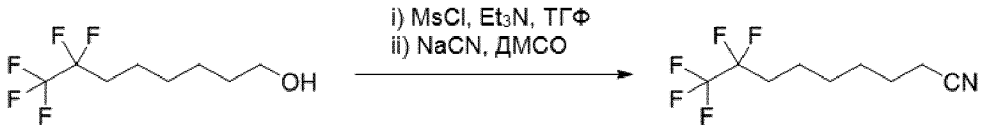


Изобутиронитрил (1,4 мл, 16 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл). По каплям добавляли LDA (2 М, 8 мл, 16 ммоль) при –78 °С и перемешивали раствор в течение 30 минут. Добавляли 1-бромпентан (1,6 мл, 13 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали полученную смесь ДХМ (3х50 мл). Объединенные органические слои сушили (фазоразделитель) и концентрировали. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии.

Следующее соединение синтезировали таким же способом.

Номер промежуточного соединения	**Структура / название**	**Характеристические данные**
58	 2,2-диметилоктаннитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 1,53 – 1,46 (м, 2H), 1,44 – 1,33 (м, 1H), 1,33 – 1,22 (м, 13H), 0,92 – 0,83 (м, 3H)

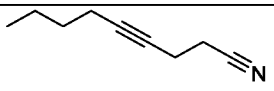
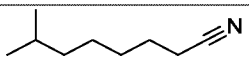
Промежуточное соединение 59. 8,8,9,9,9-Пентафторнонаннитрил



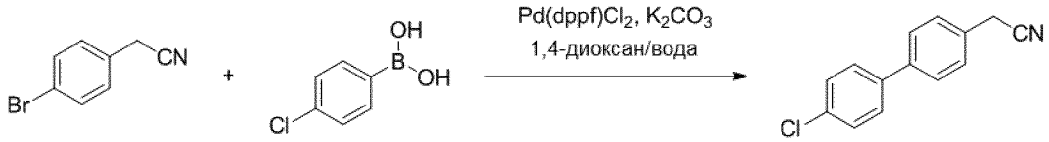
Метансульфонилхлорид (2,6 мл, 34 ммоль) и триэтиламин (6,3 мл, 45 ммоль) по каплям добавляли в охлажденный раствор 7,7,8,8,8-пентафтороктан-1-ола (5,00 г, 22,7 ммоль) в ТГФ (32 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл). Экстрагировали смесь МТБЭ (3×50 мл) и объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Растворяли остаток в ДМСО (32 мл), добавляли цианид натрия (3,34 г, 68 ммоль) и нагревали смесь до 120 °C в течение 24 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли МТБЭ (200 мл) и промывали водой (3×40 мл). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением 8,8,9,9,9-пентафторнонаннитрила (4,58 г, 18 ммоль, чистота 91%) в видежелтоватого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 2,49 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,18 (тт, J = 18,8, 7,9 Гц, 2H), 1,63 – 1,46 (м, 4H), 1,39 (дк, J = 7,4, 3,4 Гц, 4H).

Следующие соединения синтезировали таким же способом.

Номер промежуточного соединения	Структура / название	Характеристические данные
60	 нон-4-иннитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 2,69 – 2,61 (м, 2H), 2,50 – 2,44 (м, 2H), 2,22 – 2,14 (м, 2H), 1,46 – 1,31 (м, 4H), 0,93 – 0,82 (м, 3H)
106	 7-метилоктаннитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 2,48 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 1,60 – 1,46 (м, 3H), 1,39 – 1,23 (м, 4H), 1,20 – 1,12 (м, 2H), 0,86 (д, J = 6,6 Гц, 6H)

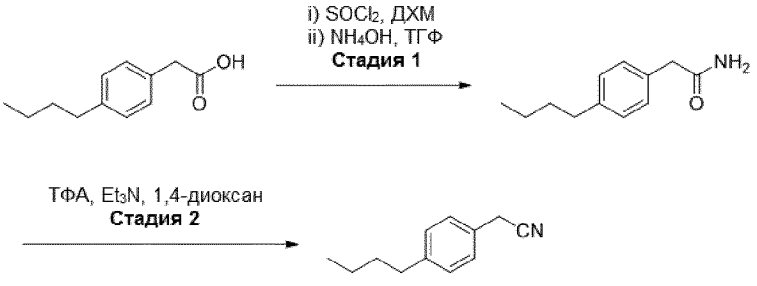
Промежуточное соединение 61. 2-(4'-Хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетонитрил



Аддукт Pd(dppf)Cl_2-ДХМ (1,31 г, 1,60 ммоль) добавляли к дегазированной смеси 2-(4-бромфенил)ацетонитрила (3,13 г, 16,0 ммоль), (4-хлорфенил)бороновой кислоты (2,50 г, 16,0 ммоль) и карбоната калия (6,63 г, 48 ммоль) в смеси воды (11 мл) и 1,4-диоксана (75 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °C в течение 5 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и фильтровали, используя фильтр Whatmans GF/F и промывая EtOAc (10 мл). Концентрировали смесь и очищали неочищенный продукт хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 2-(4'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетонитрила (4,32 г, 13 ммоль, чистота 71%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,75 – 7,66 (м, 4H), 7,55 – 7,49 (м, 2H), 7,48 – 7,41 (м, 2H), 4,09 (с, 2H).

Промежуточное соединение 62. 2-(4-Бутилфенил)ацетонитрил



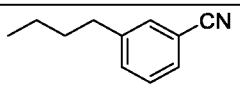
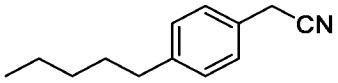
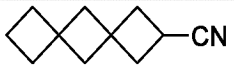
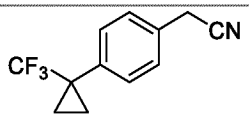
Стадия 1

Тионилхлорид (9,1 мл, 125 ммоль) добавляли к раствору 2-(4-бутилфенил)уксусной кислоты (2,00 г, 10,4 ммоль) в ДХМ (33 мл) при 0 °С. Нагревали реакционную смесь до кипения с обратным холодильником в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Концентрировали смесь и выпаривали остаток совместно с толуолом (2 x 10 мл). Растворяли остаток в ТГФ (14 мл), охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли гидроксид аммония (19,2 мл, 28% мас., 135 ммоль) в течение 10 минут. Нагревали смесь до комнатной температуры и перемешивали еще 2 часа. Затем экстрагировали смесь ДХМ (3 x 25 мл) и сушили объединенные органические слои (фазоразделитель), и концентрировали с получением 2-(4-бутилфенил)ацетамида (1,90 г, 8,9 ммоль, чистота 90%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС m/z 192,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,41 (с, 1Н), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,10 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 6,83 (с, 1Н), 3,31 (с, 2Н), 2,57 – 2,51 (м, 2Н), 1,59 – 1,47 (м, 2Н), 1,37 – 1,21 (м, 2Н), 0,89 (т, J = 7,3 Гц, 3Н).

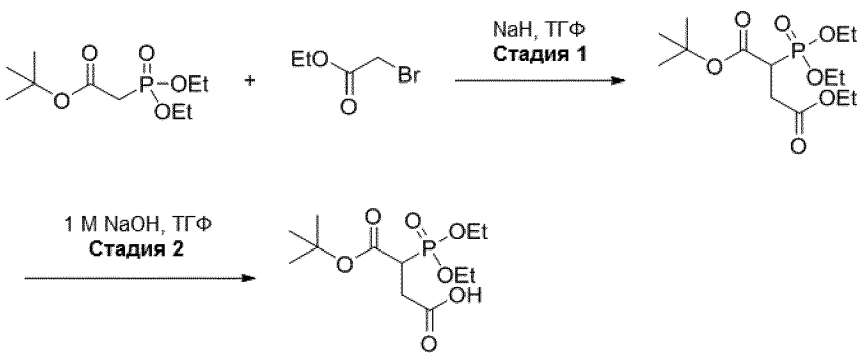
Стадия 2

ТФА (5,5 мл, 40 ммоль) по каплям добавляли к раствору 2-(4-бутилфенил)ацетамида (1,90 г, 9,93 ммоль) и триэтиламина (5,5 мл, 40 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при 0 °С. Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь и выливали в воду (30 мл), затем экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 2-(4-бутилфенил)ацетонитрила (1,75 г, 9,85 ммоль) в виде коричневого маслянистого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,28 – 7,18 (м, 4Н), 3,98 (с, 2Н), 2,61 – 2,53 (м, 2Н), 1,59 – 1,49 (м, 2Н), 1,36 – 1,22 (м, 2Н), 0,89 (т, J = 7,4 Гц, 3Н).

Следующие соединения синтезировали таким же способом.

Номер промежуточного соединения	**Структура / название**	**Характеристические данные**
63	 3-бутилбензонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,70 – 7,61 (м, 2H), 7,59 – 7,54 (м, 1H), 7,49 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 2,69 – 2,58 (м, 2H), 1,63 – 1,48 (м, 2H), 1,37 – 1,22 (м, 2H), 0,90 (т, J = 7,3 Гц, 3H)
64	 2-(4-пентилфенил)ацетонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,27 – 7,19 (м, 4H), 3,98 (с, 2H), 2,61 – 2,52 (м, 2H), 1,64 – 1,48 (м, 2H), 1,36 – 1,21 (м, 4H), 0,86 (т, J = 6,9 Гц, 3H)
65	 диспиро[3.1.3^6.1^4]декан-2-карбонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 3,24 – 3,13 (м, 1H), 2,35 – 2,27 (м, 2H), 2,26 – 2,16 (м, 2H), 2,01 (с, 4H), 1,93 – 1,86 (м, 4H), 1,80 – 1,71 (м, 2H)
66	 2-(4-(1-(трифторметил)циклопропил)фенил)ацетонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,49 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 1,38 – 1,32 (м, 2H), 1,16 – 1,10 (м, 2H)

Промежуточное соединение 67. 4-(Трет-бутокси)-3-(диэтоксифосфорил)-4-оксобутановая кислота



Стадия 1

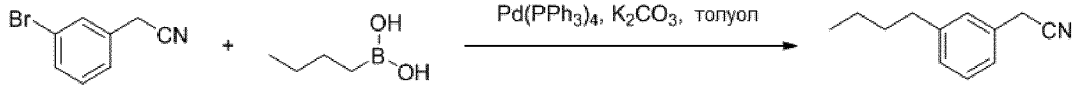
Гидрид натрия (60% мас. дисперсия в минеральном масле, 9,00 г, 225 ммоль) по частям добавляли к раствору трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (50 мл, 213 ммоль) в ТГФ (500 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь в течение 15 минут, затем по каплям добавляли этилбромацетат (23 мл, 210 ммоль). Перемешивали смесь в течение 1 часа, затем гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением 1-(трет-бутил)-4-этил-2-(диэтоксифосфорил)сукцината (77,1 г, 182 ммоль, чистота 80%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 361,2 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,13 – 4,01 (м, 6H), 3,28 (ддд, J = 23,8, 11,3, 3,9 Гц, 1H), 2,78 (ддд, J = 17,2, 11,3, 8,2 Гц, 1H), 2,64 (ддд, J = 17,1, 8,5, 4,0 Гц, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,28 – 1,21 (м, 6H), 1,18 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 2

Водный раствор гидроксида натрия (1 М, 250 мл, 250 ммоль) добавляли к раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-2-(диэтоксифосфорил)сукцината (77,1 г, 182 ммоль, чистота 80%) в ТГФ (250 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Частично концентрировали смесь до примерно 250 мл, затем экстрагировали EtOAc (3x100 мл). Водную фазу подкисляли до pH 1 концентрированной HCl и экстрагировали EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (250 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Растирали остаток с гексаном (300 мл) и собирали полученное твердое вещество фильтрацией с получением 4-(трет-бутокси)-3-(диэтоксифосфорил)-4-оксобутановой кислоты (53,00 г, 0,15 моль, чистота 90%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 333,2 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,44 (с, 1H), 4,11 – 3,99 (м, 4H), 3,22 (ддд, J = 23,7, 11,5, 3,7 Гц, 1H), 2,73 (ддд, J = 17,3, 11,5, 7,6 Гц, 1H), 2,56 (ддд, J = 17,3, 8,6, 3,7 Гц, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,25 (дт, J = 8,3, 7,0 Гц, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО-d6) δ 21,88.

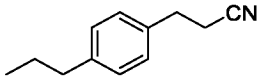
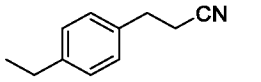
Промежуточное соединение 68. 2-(3-Бутилфенил)ацетонитрил



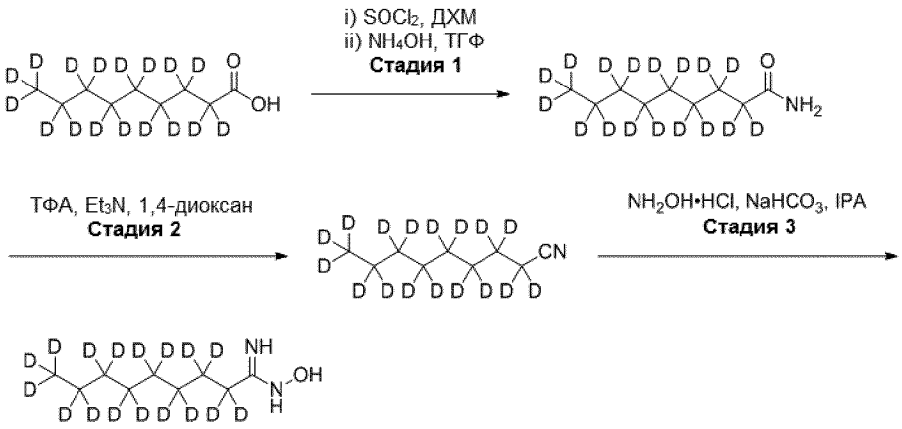
Бутилбороновую кислоту (2,73 г, 26,8 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (206 мг, 0,18 ммоль) и карбонат калия (2,47 г, 17,9 ммоль) добавляли к раствору 2-(3-бромфенил)ацетонитрила (3,50 г, 17,9 ммоль) в толуоле (50 мл). Нагревали реакционную смесь до 110 °C и перемешивали в течение 10 часо, затем при комнатной температуре в течение 18 часов. Разбавляли раствор

EtOAc (100 мл) и промывали водой (100 мл) и насыщенным солевым раствором (100 мл). Органическую фазу сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-(3-бутилфенил)ацетонитрила (2,50 г, 13 ммоль, чистота 90%) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,33 – 7,26 (м, 1H), 7,19 – 7,11 (м, 3H), 4,00 (с, 2H), 2,58 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 1,63 – 1,46 (м, 2H), 1,31 (г, J = 7,3 Гц, 2H), 0,90 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

Следующие соединения синтезировали таким же способом.

Номер промежуточного соединения	**Структура / название**	**Характеристические данные**
69	 3-(4-пропилфенил)пропаннитрил	ЖХМС m/z 174,1 $(M+H)^+$ (ЭР$^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 2,84 (дд, J = 8,1, 4,4 Гц, 2H), 2,81 – 2,75 (м, 2H), 2,56 – 2,50 (м, 2H), 1,64 – 1,51 (м, 2H), 0,89 (т, J = 7,3 Гц, 3H).
70	 3-(4-этилфенил)пропаннитрил	ЖХМС m/z 160,1 $(M+H)^+$ (ЭР$^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,16 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 2,84 (дд, J = 8,0, 4,4 Гц, 2H), 2,81 – 2,74 (м, 2H), 2,58 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 1,17 (т, J = 7,6 Гц, 3H)

Промежуточное соединение 71. N-гидроксинонанимидамид-d17



Стадия 1

Перемешанный раствор нонановой-d17 кислоты (1,00 г, 5,70 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0 °C по каплям обрабатывали тионилхлоридом (2,1 мл, 29 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 15 минут и затем при 40 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и затем выпаривали совместно с толуолом (2x10 мл). Растворяли остаток в ТГФ (10 мл), охлаждали до 0 °C и по каплям обрабатывали гидроксидом аммония (28% водн., 8,0 мл, 57 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Смесь частично концентрировали и экстрагировали ДХМ (3x10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазоразделитель) и концентрировали с получением нонанамида-d17 (844 мг, 4,84 ммоль) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС m/z 175,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

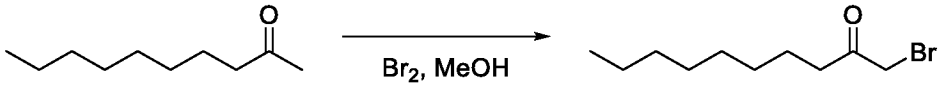
Стадия 2

Перемешанную суспензию нонанамида-d17 (844 мг, 4,84 ммоль) и триэтиламина (2,7 мл, 19 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 0 °C по каплям обрабатывали ТФК (2,0 мл, 14 ммоль). Полученный раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали и выливали остаток в воду (20 мл), и экстрагировали EtOAc (20 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили (фазоразделитель) и концентрировали с получением нонаннитрила-d17 в виде желтого маслянистого вещества (1,2 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки или анализа, предполагая количественный выход.

Стадия 3

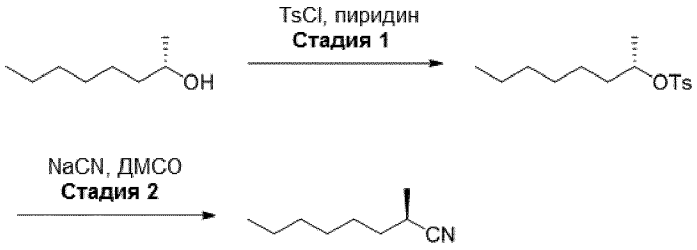
Суспензию гидрохлорида гидроксиламина (685 мг, 9,76 ммоль) в IPA (10 мл) обрабатывали бикарбонатом натрия (1,24 г, 14,8 ммоль) и перемешивали в течение 15 минут. По каплям добавляли раствор нонаннитрила-d17 (примерно 1,2 г, 4,84 ммоль [предположительно]) в IPA (5 мл) и затем перемешивали реакционную смесь при 85 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и фильтровали, промывая EtOAc (50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением N-гидроксинонанимидамида-d17 (1,37 г, 4,84 ммоль [предположительно]) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, предполагая количественный выход. ЖХМС m/z 190,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Промежуточное соединение 72. 1-Бромдекан-2-он



Бром (1,65 мл, 32 ммоль) по каплям добавляли к раствору декан-2 она (6,1 мл, 32 ммоль) в MeOH (23 мл) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 1,5 часа, затем добавляли водный раствор карбоната калия (1 M, 100 мл). Концентрировали смесь при пониженном давлении и экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали раствором карбоната калия (1 M, 2x20 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток растворяли в ТГФ (150 мл) и серной кислоте (1 M, 100 мл). Энергично перемешивали смесь при 70 °C в течение 1,5 часа. Концентрировали смесь и экстрагировали EtOAc (3x25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2x20 мл), насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 1-бромдекан-2-она (7,50 г, 31,5 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,33 (с, 2H), 2,57 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,53 – 1,44 (м, 2H), 1,28 – 1,21 (м, 10H), 0,89 – 0,83 (м, 3H).

Промежуточное соединение 73. (R)-2-метилоктаннитрил



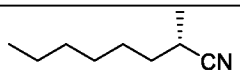
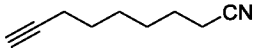
Стадия 1

p-TsCl (8,1 г, 42 ммоль) по частям добавляли к смеси (S)-октан-2-ола (5,0 г, 38 ммоль) в пиридине (11 мл) при −5 °C. Оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Гасили смесь льдом и затем добавляли воду (100 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические слои промывали 10% лимонной кислотой (3x100 мл), водой (100 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением (S)-октан-2-ил-4-метилбензолсульфоната (9,86 г, 33 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,84 – 7,73 (м, 2H), 7,48 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,63 – 4,46 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,56 – 1,37 (м, 2H), 1,25 – 0,95 (м, 11H), 0,83 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

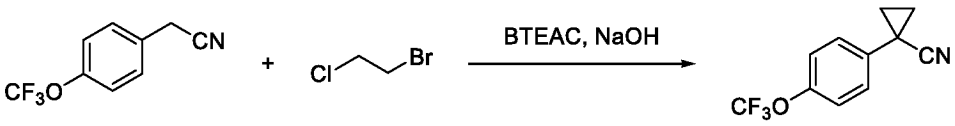
Стадия 2

Цианид натрия (1,78 г, 36,2 ммоль) добавляли к раствору (S)-октан-2-ил-4-метилбензолсульфоната (9,86 г, 33 ммоль) в ДМСО (50 мл) при 50 °C. Перемешивали смесь в течение 18 часов при 50 °C и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (500 мл), разделяли фазы и экстрагировали водную фазу ДХМ (3x100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (3x100 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением (R)-2-метилоктаннитрила (3,47 г, 22 ммоль) в прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,67 – 2,53 (м, 1H), 1,70 – 1,12 (м, 13H), 0,97 – 0,81 (м, 3H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,84 – 7,73 (м, 2H), 7,48 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,63 – 4,46 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,56 – 1,37 (м, 2H), 1,25 – 0,95 (м, 11H), 0,83 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Следующие соединения синтезировали таким же способом.

Номер промежуточного соединения	**Структура / название**	**Характеристические данные**
74	 (S)-2-метилоктаннитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,70 – 2,52 (м, 1H), 1,74 – 1,23 (м, 13H), 0,98 – 0,78 (м, 3H)
75	 нон-8-иннитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 2,75 (т, J = 2,7 Гц, 1H), 2,48 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,16 (тд, J = 6,9, 2,7 Гц, 2H), 1,60 – 1,50 (м, 2H), 1,49 – 1,42 (м, 2H), 1,41 – 1,31 (м, 4H).

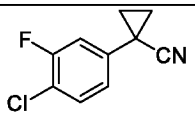
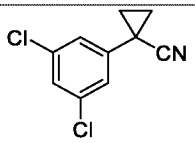
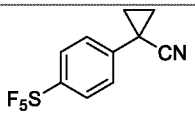
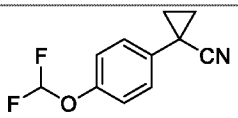
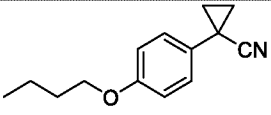
Промежуточное соединение 76. 1-(4-(Трифторметокси)фенил)циклопропан-1-карбонитрил

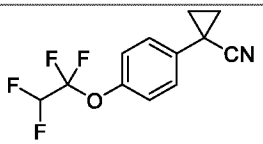
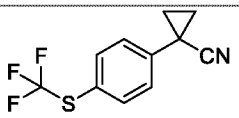
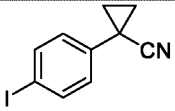


Раствор NaOH (5,97 г, 149 ммоль) в воде (8 мл) по каплям добавляли в смесь 2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетонитрила (5,00 г, 25 ммоль), 1-бром-2-хлорэтана (3,1 мл, 37,3 ммоль) и хлорида бензил(триэтил)аммония (113 мг, 0,5 ммоль) при 50 °C. Перемешивали смесь при 50 °C в течение 16 часов, затем при комнатной температуре в течение 3 дней. Разбавляли смесь водой (200 мл) и экстрагировали ДХМ (3x75 мл). Объединенные органические фазы промывали 1 М раствором HCl (2x100 мл), водой (100 мл), сушили

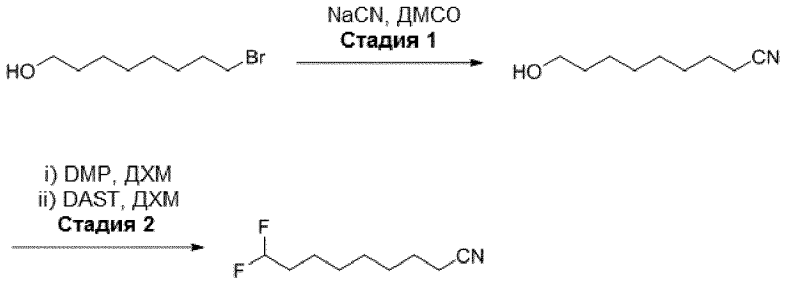
($MgSO_4$) и концентрировали с получением 1-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропан-1-карбонитрила (5,42 г, 21 ммоль, чистота 86%) в виде оранжевого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38 – 7,33 (м, 2H), 7,25 – 7,18 (м, 2H), 1,84 – 1,70 (м, 2H), 1,51 – 1,36 (м, 2H).

Следующие соединения синтезировали таким же способом.

Номер промежуточного соединения	**Структура / название**	**Характеристические данные**
77	 1-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропан-1-карбонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,62 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 10,7, 2,3 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 1,86 – 1,75 (м, 2H), 1,66 – 1,52 (м, 2H)
107	 1-(3,5-дихлорфенил)циклопропан-1-карбонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,58 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 1,83 – 1,78 (м, 2H), 1,68 – 1,63 (м, 2H)
108	 1-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)циклопропан-1-карбонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,98 – 7,85 (м, 2H), 7,55 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 1,99 – 1,77 (м, 2H), 1,75 – 1,56 (м, 2H)
109	 1-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропан-1-карбонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,47 – 6,98 (м, 5H), 1,78 – 1,70 (м, 2H), 1,53 – 1,44 (м, 2H)
110	 1-(4-бутоксифенил)циклопропан-1-карбонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,28 – 7,22 (м, 2H), 6,97 – 6,89 (м, 2H), 3,96 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 1,73 – 1,64 (м, 4H), 1,48 – 1,37 (м, 4H), 0,93 (т, J = 7,4 Гц, 3H)

111	 1-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)циклопропан-1-карбонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40 – 7,28 (м, 2H), 7,27 – 7,16 (м, 2H), 5,91 (тт, J = 53,1, 2,9 Гц, 1H), 1,79 – 1,68 (м, 2H), 1,48 – 1,36 (м, 2H)
112	 1-(4-((трифторметил)тио)фенил)циклопропан-1-карбонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,77 – 7,70 (м, 2H), 7,52 – 7,44 (м, 2H), 1,89 – 1,77 (м, 2H), 1,69 – 1,57 (м, 2H)
196	 1-(4-иодфенил)циклопропан-1-карбонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,89 – 7,62 (м, 2H), 7,25 – 7,08 (м, 2H), 1,91 – 1,67 (м, 2H), 1,54 – 1,40 (м, 2H)

Промежуточное соединение 78. 9,9-Дифторнонаннитрил



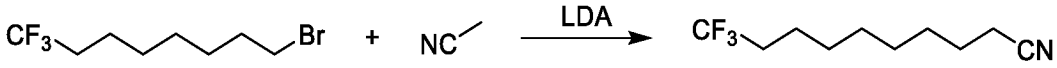
Стадия 1

Цианид натрия (0,84 г, 17,2 ммоль) добавляли к раствору 8-бромоктан-1-ола (3,00 г, 14,4 ммоль) в ДМСО (24 мл) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 18 часов при комнатной температуре, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2x100 мл). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 9-гидроксинонаннитрила (1,45 г, 9,1 ммоль) в виде полупрозрачного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,32 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 3,38 (тд, J = 6,5, 5,1 Гц, 2H), 2,48 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 1,61 – 1,48 (м, 2H), 1,47 – 1,21 (м, 10H).

Стадия 2

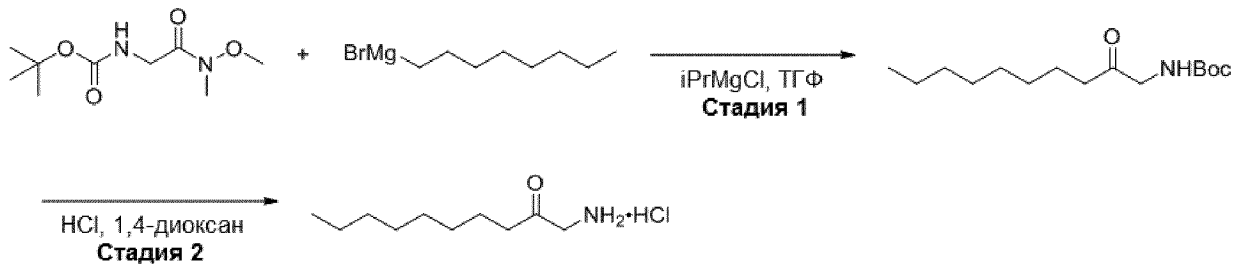
DMP (5,54 г, 13,1 ммоль) по частям добавляли в раствор 9-гидроксинонаннитрила (1,45 г, 9,1 ммоль) в ДХМ (14 мл) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 45 минут. Гасили реакционную смесь насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ (15 мл). Промывали органический слой насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (15 мл). Экстрагировали водный слой ДХМ (3х30 мл). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 9-оксононаннитрила, который напрямую разбавляли в ДХМ (35 мл), затем охлаждали до 0 °С. По каплям добавляли трифторид диэтиламиносеры (2,46 мл, 18,6 ммоль). Оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Гасили реакционную смесь насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до pH 7. Экстрагировали водную фазу ДХМ (3х30 мл). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 9,9-дифторнонаннитрила (0,490 г, 2,5 ммоль, чистота 90%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,05 (тт, J = 56,9, 4,5 Гц, 1H), 2,48 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 1,89 – 1,69 (м, 2H), 1,61 – 1,48 (м, 2H), 1,46 – 1,18 (м, 8H).

Промежуточное соединение 79. 10,10,10-Трифтордеканнитрил



н-Бутиллитий (1,6 М в гексанах, 12 мл, 19 ммоль) добавляли к раствору диизопропиламина (2,8 мл, 19 ммоль) в ТГФ (19 мл) при –78 °С. Перемешивали раствор в течение 15 минут при 0 °С, затем охлаждали до –78 °С. Добавляли раствор ацетонитрила (1,0 мл, 19 ммоль) в ТГФ (16 мл) и перемешивали смесь в течение 30 минут при –78 °С. Добавляли 8-бром-1,1,1-трифтороктан (4,8 г, 19 ммоль). Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 часов, затем гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл). Экстрагировали водную фазу этилацетатом (3Х20 мл), объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 2,48 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,30 – 2,14 (м, 2H), 1,60 – 1,42 (м, 3H), 1,41 – 1,22 (м, 9H).

Промежуточное соединение 80. Гидрохлорид 1-аминодекан-2-она



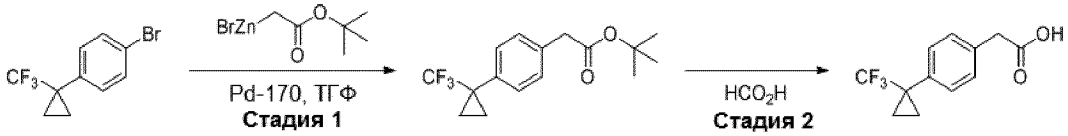
Стадия 1

Изопропилмагнийхлорид (2 М в ТГФ, 33 мл, 66 ммоль) по каплям добавляли к суспензии трет-бутил-(2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (14,5 г, 66 ммоль) в ТГФ (150 мл) при 0 °С. По каплям добавляли октилмагнийбромид (2 М в ТГФ, 42 мл, 84 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и гасили 1 М раствором HCl (100 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водный слой EtOAc (2x100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2x100 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-40 % МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-(2-оксодецил)карбамата (16,5 г, 55 ммоль, чистота 90%) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,02 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 2,37 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,49 – 1,41 (м, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,27 – 1,19 (м, 10H), 0,93 – 0,80 (м, 3H).

Стадия 2

HCl (4 М в 1,4-диоксане, 46 мл, 0,18 моль) по каплям добавляли к раствору трет-бутил-(2-оксодецил)карбамата (16,5 г, 56 ммоль, чистота 90%) в 1,4-диоксане (100 мл) при 0 °С. Перемешивали реакционную смесь в течение 18 часов при комнатной температуре. Добавляли HCl (4 М в 1,4-диоксане, 18 мл, 72 ммоль) и перемешивали смесь еще 2 часа при комнатной температуре. Концентрировали смесь с получением гидрохлорида 1-аминодекан-2-она (13,0 г, 53 ммоль, чистота 85%) в виде бледно-коричневого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,98 (с, 3H), 3,91 (с, 2H), 2,53 – 2,48 (м, 2H), 1,55 – 1,46 (м, 2H), 1,34 – 1,15 (м, 10H), 0,95 – 0,75 (м, 3H).

Промежуточное соединение 81. 2-(4-(1-(Трифторметил)циклопропил)фенил)уксусная кислота



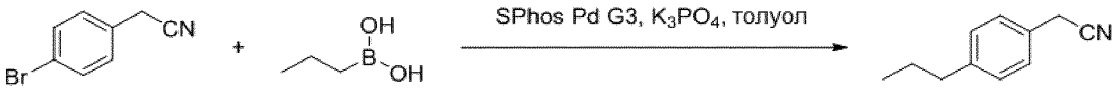
Стадия 1

Раствор 1-бром-4-(1-(трифторметил)циклопропил)бензола (1,00 г, 3,77 ммоль) и Pd-170 (50 мг, 75 мкмоль) в ТГФ (20 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. По каплям добавляли раствор бромида (2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)цинка (II) (0,45 М в ТГФ, 9,2 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа, затем нагревали до 75 °С и перемешивали в течение 16 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и выливали в воду (20 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водный слой EtOAc (3х20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(4-(1-(трифторметил)циклопропил)фенил)ацетата (0,653 г, 2,2 ммоль) в виде прозрачного желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,31 – 7,20 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,35 – 1,30 (м, 2H), 1,14 – 1,08 (м, 2H).

Стадия 2

Смесь трет-бутил-2-(4-(1-трифторметил)циклопропил)фенил)ацетата (0,653 г, 2,2 ммоль) и муравьиной кислоты (4,1 мл, 109 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Концентрировали смесь и выпаривали остаток совместно с толуолом (2х10 мл) с получением 2-(4-(1-(трифторметил)циклопропил)фенил)уксусной кислоты (0,625 г, 2,1 ммоль, чистота 84%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,37 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,28 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 1,36 – 1,29 (м, 2H), 1,14 – 1,07 (м, 2H).

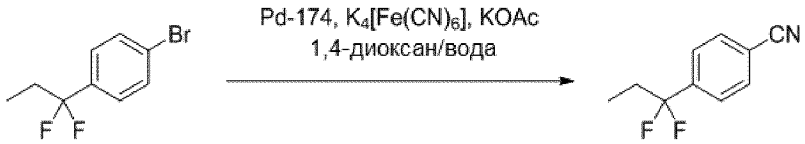
Промежуточное соединение 113. 2-(3-Пропилфенил)ацетонитрил



В колбу загружали 2-(4-бромфенил)ацетонитрил (1,5 г, 7,7 ммоль), пропилбороновую кислоту (1,0 г, 11 ммоль) и фосфат калия (3,2 г, 15 ммоль), и SPhos Pd G3 (0,12 г, 0,15 ммоль). Колбу вакуумировали/наполняли азотом (3х). Добавляли толуол (20 мл) и нагревали смесь до 90 °С в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры,

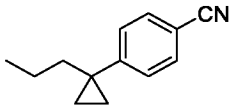
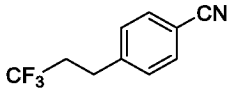
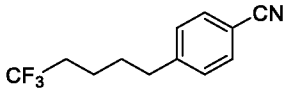
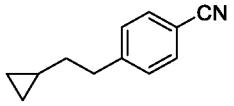
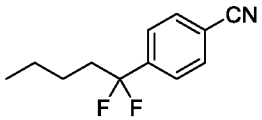
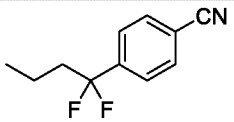
фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/изогексан) с получением 2-(4-пропилфенил)ацетонитрила (0,98 г, 5,8 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,26 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,21 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 2,58 – 2,53 (м, 2H), 1,66 – 1,48 (м, 2H), 0,88 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 114. 4-(1,1-Дифторпропил)бензонитрил



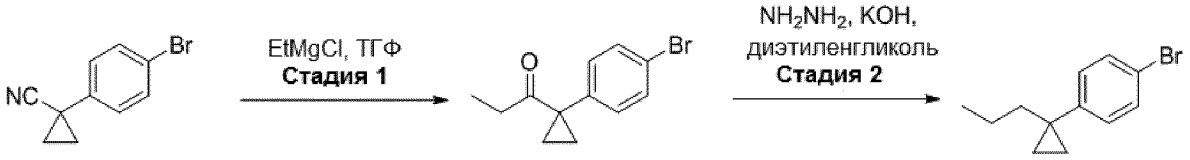
Смесь ацетата калия (209 мг, 2,1 ммоль), ферроцианида калия (783 мг, 2,1 ммоль) и 1-бром-4-(1,1-дифторпропил)бензола (1,00 г, 4,3 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (10 мл) продували азотом в течение 10 минут, затем добавляли Pd-174 (153 мг, 210 мкмоль). Продувание продолжали еще 2 минуты и нагревали смесь до 100 °C в течение 1 часа. Охлаждали смесь до комнатной температуры и выливали в воду (50 мл), и экстрагировали EtOAc (35 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2x35 мл) и промывали объединенные органические фазы насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/изогексан) с получением 4-(1,1-дифторпропил)бензонитрила (0,780 г, 3,3 ммоль, чистота 77%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,04 – 7,96 (м, 2H), 7,77 – 7,71 (м, 2H), 2,25 (тк, J = 17,0, 7,4 Гц, 2H), 0,91 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

Следующие соединения синтезировали таким же способом.

Номер промежуточного соединения	**Структура / название**	**Характеристические данные**
115	 4-(1-пропилциклопропил)бензонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,75 – 7,71 (м, 2H), 7,46 – 7,42 (м, 2H), 1,62 – 1,55 (м, 2H), 1,26 – 1,16 (м, 2H), 0,85 – 0,75 (м, 7H)
116	 4-(3,3,3-трифторпропил)бензонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,79 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,53 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 2,97 – 2,89 (м, 2H), 2,72 – 2,58 (м, 2H)
117	 4-(5,5,5-трифторпентил)бензонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,81 – 7,69 (м, 2H), 7,43 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 2,70 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 2,37 – 2,17 (м, 2H), 1,66 (п, J = 7,6 Гц, 2H), 1,48 (тт, J = 9,6, 6,3 Гц, 2H)
118	 4-(2-циклопропилэтил)бензонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,73 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 2,78 – 2,71 (м, 2H), 1,48 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 0,73 – 0,61 (м, 1H), 0,43 – 0,33 (м, 2H), 0,08 – -0,03 (м, 2H)
119	 4-(1,1-дифторпентил)бензонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,99 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,74 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 2,31 – 2,14 (м, 2H), 1,36 – 1,23 (м, 4H), 0,89 – 0,80 (м, 3H)
120	 4-(1,1-дифторбутил)бензонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,99 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,79 – 7,71 (м, 2H), 2,29 – 2,12 (м, 2H), 1,41 – 1,28 (м, 2H), 0,89 (т, J = 7,4 Гц,

		3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −94,17

Промежуточное соединение 121. 1-Бром-4-(1-пропилциклопропил)бензол



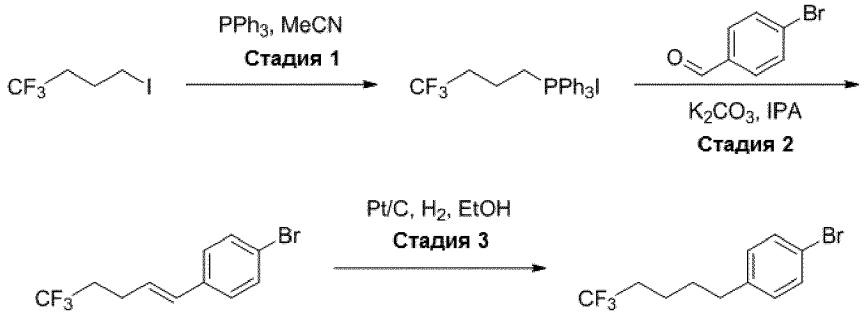
Стадия 1

Раствор этилмагнийхлорида (2 М в ТГФ, 14 мл, 28 ммоль) по каплям добавляли к раствору 1-(4-бромфенил)циклопропан-1-карбонитрила (5,00 г, 22,5 ммоль) в ТГФ (40 мл) при комнатной температуре. Затем перемешивали смесь при 70 °C в течение 4 часов, охлаждали до комнатной температуры и выливали в насыщенный раствор NH_4Cl (75 мл). Добавляли разбавленную H_2SO_4 (1 М, 15 мл) и перемешивали смесь в течение 10 минут, затем экстрагировали EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/изогексан) с получением 1-(1-(4-бромфенил)циклопропил)пропан-1-она (4,61 г, 18,2 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,57 – 7,51 (м, 2H), 7,39 – 7,32 (м, 2H), 2,25 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 1,50 – 1,42 (м, 2H), 1,17 – 1,10 (м, 2H), 0,82 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 2

Раствор 1-(1-(4-бромфенил)циклопропил)пропан-1-она (4,61 г, 18,2 ммоль), гидразингидрата (2,7 мл, 54,6 ммоль) и гидроксида калия (3,07 г, 54,6 ммоль) в диэтиленгликоле (35 мл) нагревали до 200 °C в течение 3 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и выливали в воду (100 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (3x50 мл) и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/изогексан) с получением 1-бром-4-(1-пропилциклопропил)бензола (3,73 г, 15 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,48 – 7,42 (м, 2H), 7,25 – 7,19 (м, 2H), 1,55 – 1,49 (м, 2H), 1,26 – 1,15 (м, 2H), 0,81 (т, J = 7,4 Гц, 3H), 0,75 – 0,71 (м, 2H), 0,71 – 0,66 (м, 2H).

Промежуточное соединение 122. 1-Бром-4-(5,5,5-трифторпентил)бензол



Стадия 1

Смесь 1,1,1-трифтор-4-иодбутана (2,7 мл, 21 ммоль) и трифенилфосфана (5,50 г, 21 ммоль) в MeCN (20 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 18 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и концентрировали. Остаток суспендировали в толуоле (15 мл) и перемешивали при 85 °C в течение 10 минут. Охлаждали смесь до комнатной температуры и собирали осадок фильтрацией. Промывали твердое вещество толуолом (2x20 мл) с получением иодида трифенил(4,4,4-трифторбутил)фосфония (10,5 г, 19 ммоль, чистота 90%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 373,0 $(M-I)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,94 – 7,80 (м, 9H), 7,80 – 7,68 (м, 6H), 4,15 – 4,00 (м, 2H), 2,79 – 2,64 (м, 2H), 2,05 – 1,83 (м, 2H).

Стадия 2

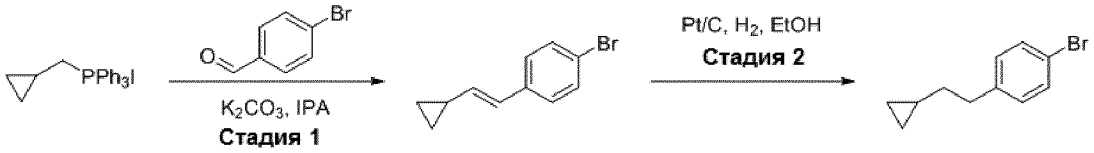
Карбонат калия (4,66 г, 33,7 ммоль) добавляли к раствору 4-бромбензальдегида (3,40 г, 18,3 ммоль) и иодида трифенил(4,4,4-трифторбутил)фосфония (10,2 г, 18,3 ммоль, чистота 90%) в IPA (100 мл). Нагревали смесь до 80 °C и перемешивали в течение 17 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и концентрировали. Полученное твердое вещество суспендировали в ДХМ (100 мл), фильтровали и концентрировали фильтрат. Очищали неочищенный продукт хроматографией на силикагеле (0-10% ДХМ/изогексан) с получением (E)-1-бром-4-(5,5,5-трифторпент-1-ен-1-ил)бензола (4,81 г, 16 ммоль) в виде прозрачного и бесцветного маслянистого вещества в форме смеси изомеров 83:17. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,54 – 7,48 (м, 2H), 7,39 – 7,31 (м, 2H), 6,53 – 6,47 (м, 1H), 6,36 – 6,31 (м, 1H), 2,49 – 2,37 (м, 4H) [данные соответствуют (E)-изомеру].

Стадия 3

Суспензию (E)-1-бром-4-(5,5,5-трифторпент-1-ен-1-ил)бензола (4,81 г, 16 ммоль) и 1% Pt/C (влажность 50%, 950 мг) в EtOH (75 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 бар) в течение 2 часов. Фильтровали и концентрировали смесь. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (100% изогексан) с

получением 1-бром-4-(5,5,5-трифторпентил)бензола (4,33 г, 14 ммоль, чистота 90%) в виде бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,50 – 7,44 (м, 2H), 7,20 – 7,15 (м, 2H), 2,59 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,36 – 2,18 (м, 2H), 1,69 – 1,55 (м, 2H), 1,54 – 1,43 (м, 2H).

Промежуточное соединение 123. 1-Бром-4-(2-циклопропилэтил)бензол



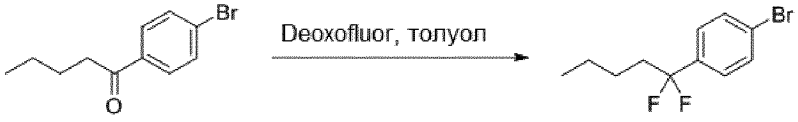
Стадия 1

Карбонат калия (5,70 г, 41,2 ммоль) добавляли к раствору 4-бромбензальдегида (4,05 г, 21,9 ммоль) и иодида трифенил(циклопропилметил)фосфония (9,72 г, 21,9 ммоль) в IPA (100 мл). Нагревали смесь до 80 °C и перемешивали в течение 17 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и концентрировали. Полученное твердое вещество суспендировали в ДХМ (100 мл), фильтровали и концентрировали фильтрат. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% ДХМ/изогексан) с получением (E)-1-бром-4-(2-циклопропилвинил)бензола (4,28 г, 18 ммоль) в виде белого твердого вещества в форме смеси изомеров 76:24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,49 – 7,42 (м, 2H), 7,33 – 7,26 (м, 2H), 6,44 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 5,89 (дд, J = 15,9, 9,1 Гц, 1H), 1,63 – 1,46 (м, 1H), 0,87 – 0,74 (м, 2H), 0,58 – 0,46 (м, 2H) [данные соответствуют (E)-изомеру].

Стадия 2

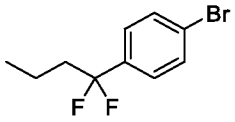
Суспензию (E)-1-бром-4-(2-циклопропилвинил)бензола (4,28 г, 18 ммоль) и 1% Pt/C (влажность 50%, 800 мг) в EtOH (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 бар) в течение 6 часов. Фильтровали и концентрировали смесь. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (100% изогексан) с получением 1-бром-4-(2-циклопропилэтил)бензола (4,46 г, 12 ммоль, чистота 61%) в виде прозрачной и бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,49 – 7,39 (м, 2H), 7,22 – 7,13 (м, 2H), 2,68 – 2,58 (м, 2H), 1,49 – 1,44 (м, 1H), 0,90 – 0,81 (м, 1H), 0,72 – 0,59 (м, 1H), 0,43 – 0,29 (м, 2H), 0,09 – -0,03 (м, 2H).

Промежуточное соединение 124. 1-Бром-4-(1,1-дифторпентил)бензол

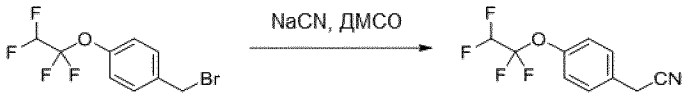


В колбу из ПТФЭ загружали 1-(4-бромфенил)пентан-1-он (2,50 г, 10,4 ммоль). По каплям добавляли Deoxofluor (50% мас. в толуоле, 19 мл, 52 ммоль) при комнатной температуре. Нагревали смесь до 80 °C в течение 16 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (70 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/изогексан) с получением 1-бром-4-(1,1-дифторпентил)бензола (1,96 г, 7,2 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,74 – 7,67 (м, 2H), 7,52 – 7,44 (м, 2H), 2,27 – 2,11 (м, 2H), 1,37 – 1,23 (м, 4H), 0,90 – 0,81 (м, 3H).

Следующее соединение синтезировали таким же способом.

Номер промежуточного соединения	**Структура / название**	**Характеристические данные**
125	 1-бром-4-(1,1-дифторбутил)бензол	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,70 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,47 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 2,25 – 2,07 (м, 2H), 1,39 – 1,27 (м, 2H), 0,89 (т, J = 7,4 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −92,91.

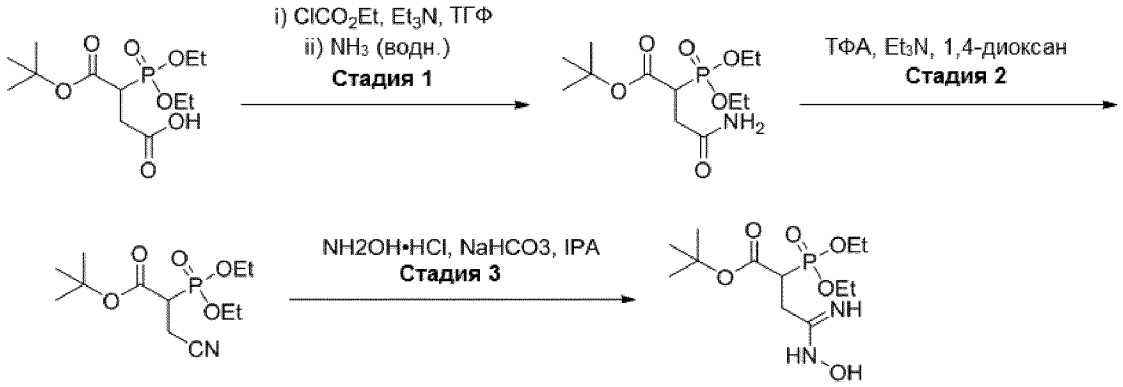
Промежуточное соединение 126. 2-(4-(1,1,2,2-Тетрафторэтокси)фенил)ацетонитрил



Цианид натрия (1,54 г, 31,4 ммоль) добавляли к раствору 1-(бромметил)-4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)бензола (6,00 г, 20,9 ммоль) в ДМСО (30 мл) и нагревали смесь до 90 °C в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Разделяли смесь между EtOAc (150 мл) и 1:1 об./об. смесью вода/насыщенный солевой раствор (150 мл). Промывали органический слой 1:1 об./об. смесью вода/насыщенный солевой раствор (2x150 мл). Объединенные водные промывочные растворы экстрагировали EtOAc (150 мл). Объединенные органические экстракты промывали 1:1 об./об. смесью вода/насыщенный солевой раствор (150 мл), сушили

(Na_2SO_4) и концентрировали с получением 2-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)ацетонитрила (4,76 г, 20 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42 – 7,32 (м, 2H), 7,24 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,91 (тт, J = 53,0, 2,8 Гц, 1H), 3,77 (с, 2H).

Промежуточное соединение 127. Трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-4-(гидроксиамино)-4-иминобутаноат



Стадия 1

Этилхлорформиат (8,1 мл, 85 ммоль) по каплям добавляли к раствору 4-(трет-бутокси)-3-(диэтоксифосфорил)-4-оксобутановой кислоты (25,0 г, 80,6 ммоль) и триэтиламина (12,0 мл, 86 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь в течение 30 минут, затем добавляли дополнительное количество триэтиламина (3,0 мл, 22 ммоль) и этилхлорформиата (2,0 мл, 21 ммоль). Через 1 час по каплям добавляли аммиак (30% водный раствор, 25 мл, 0,39 моль). Перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре, затем концентрировали до примерно 50 мл. Разбавляли смесь водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc (5x200 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (400 мл), насыщенным солевым раствором (400 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток растирали с МТБЭ (200 мл) и выделяли полученное твердое вещество фильтрацией с получением трет-бутил-4-амино-2-(диэтоксифосфорил)-4-оксобутаноата (10.66 г, 34 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 254.2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ЭР$^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,41 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,10 – 3,97 (м, 4H), 3,21 (ддд, J = 23,3, 11,5, 3,4 Гц, 1H), 2,69 (ддд, J = 16,3, 11,5, 7,2 Гц, 1H), 2,39 (ддд, J = 16,4, 9,6, 3,4 Гц, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,24 (к, J = 7,2 Гц, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО-d6) δ 23,19.

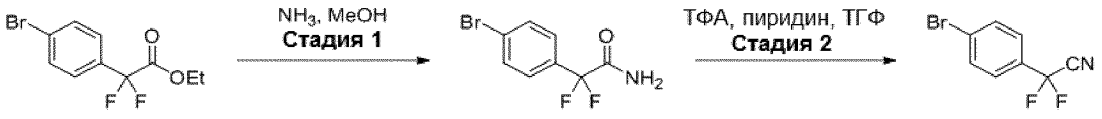
Стадия 2

Трифторуксусный ангидрид (17,9 мл, 129 ммоль) по частям добавляли при 0 °C к перемешанному раствору трет-бутил-4-амино-2-(диэтоксифосфорил)-4-оксобутаноата (12,85 г, 41,6 ммоль) и триэтиламина (18,0 мл, 129 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 60 часов. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и частично концентрировали смесь. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2x150 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-циано-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (6,63 г, 22 ммоль) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 236,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,14 – 4,03 (м, 4Н), 3,59 (ддд, J = 23,8, 8,1, 5,9 Гц, 1Н), 2,90 – 2,75 (м, 2Н), 1,44 (с, 9Н), 1,29 – 1,22 (м, 6Н).

Стадия 3

Смесь гидрохлорида гидроксиламина (2,30 г, 33,1 ммоль) и бикарбоната натрия (2,78 г, 33,1 ммоль) в 2-пропаноле (45 мл) перемешивали в течение 15 минут, затем добавляли трет-бутил-3-циано-2-(диэтоксифосфорил)пропаноат (6,63 г, 22,1 ммоль) и перемешивали смесь при кипении с обратным холодильником в течение 18 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и фильтровали. Концентрировали фильтрат. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH/ДХМ) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-4-(гидроксиамино)-4-иминобутаноата (4,83 г, 15 ммоль) в виде воскообразного бледно-зеленого вещества. ЖХМС m/z 325,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,93 (с, 1Н), 5,40 (с, 2Н), 4,10 – 3,96 (м, 4Н), 3,25 (ддд, J = 23,0, 11,8, 3,1 Гц, 1Н), 2,57 (ддд, J = 15,9, 11,7, 6,8 Гц, 1Н), 2,37 (ддд, J = 15,9, 10,2, 3,1 Гц, 1Н), 1,38 (с, 9Н), 1,24 (к, J = 7,0 Гц, 6Н).

Промежуточное соединение 128. 2-(4-Бромфенил)-2,2-дифторацетонитрил



Стадия 1

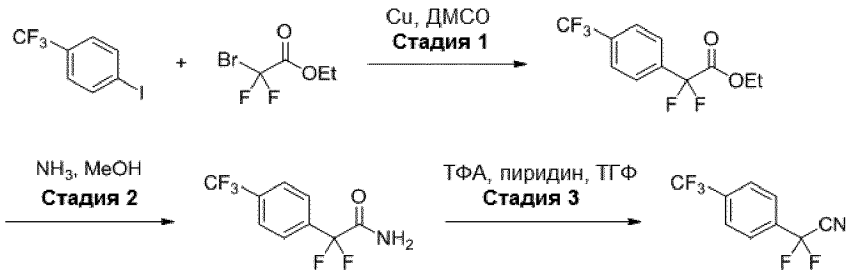
Смесь этил-2-(4-бромфенил)-2,2-дифторацетата (3,5 г, 13 ммоль) и аммиака (7 М в метаноле, 20 мл, 0,92 моль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Концентрировали смесь с получением 2-(4-бромфенил)-2,2-дифторацетамида (3,0 г, 10

ммоль, чистота 90%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,38 (шс, 1H), 8,05 (шс, 1H), 7,80 – 7,70 (м, 2H), 7,57 – 7,47 (м, 2H).

Стадия 2

ТФА (1,2 мл, 8,6 ммоль) по каплям добавляли к раствору 2-(4-бромфенил)-2,2-дифторацетамида (2,0 г, 7,2 ммоль, чистота 90%) и пиридина (1,7 мл, 22 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали еще 20 минут. Выливали смесь в воду (80 мл) и экстрагировали EtOAc (3x80 мл). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением 2-(4-бромфенил)-2,2-дифторацетонитрила (1,9 г, 7,2 ммоль, чистота 90%) в виде прозрачного бледно-оранжевого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,93 - 7,84 (м, 2H), 7,82 - 7,73 (м, 2H).

Промежуточное соединение 129. 2,2-Дифтор-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетонитрил



Стадия 1

1-Иод-4-(трифторметил)бензол (8,0 мл, 54,4 ммоль) и этил-2-бром-2,2-дифторацетат (7,0 мл, 54,4 ммоль) добавляли к суспензии меди (8,99 г, 142 ммоль) в ДМСО (100 мл). Нагревали смесь до 60 °C и перемешивали в течение 18 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (200 мл) и EtOAc (200 мл). Фильтровали смесь и разделяли фазы. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2x100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-20% МТБЭ/изогексан) с получением этил-2,2-дифтор-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетата (13,17 г, 45 ммоль, чистота 92%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,95 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,85 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,32 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 1,23 (т, J = 7,1 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −61,64, −102,28.

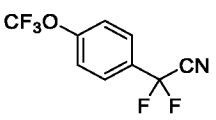
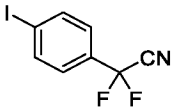
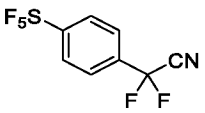
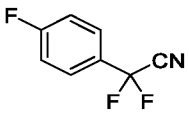
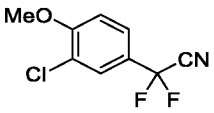
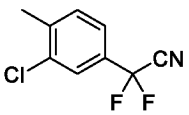
Стадия 2

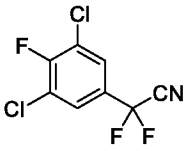
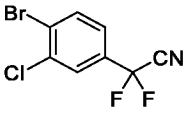
Получали в соответствии со способом, описанным для промежуточного соединения 128, стадия 1, из этил-2,2-дифтор-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетата (8,00 г, 29,8 ммоль) с получением 2,2-дифтор-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида (5,25 г, 22 ммоль) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (шс, 1H), 8,12 (шс, 1H), 7,93 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,82 (д, J = 8,2 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −61,49, −102,79.

Стадия 3

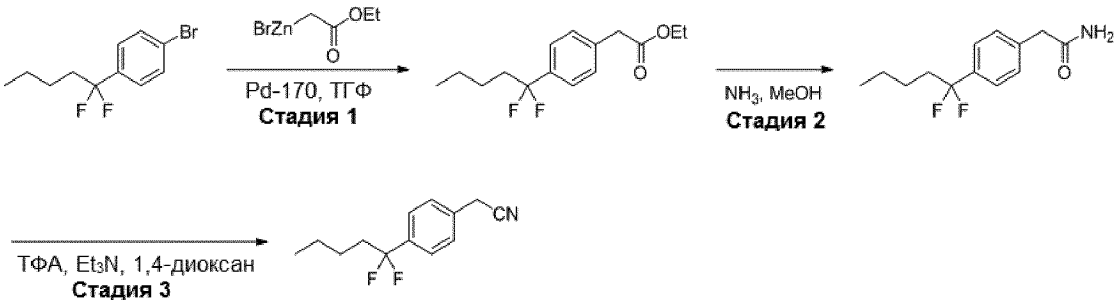
Получали в соответствии со способом, описанным для промежуточного соединения 128, стадия 2, из 2,2-дифтор-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетамида (5,25 г, 22 ммоль) с получением 2,2-дифтор-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетонитрила (3,35 г, 15 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,07 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 8,04 (д, J = 8,8 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −61,90, −83,33.

Следующие соединения синтезировали таким же способом.

Номер промежуточного соединения	**Структура / название**	**Характеристические данные**
130	 2,2-дифтор-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,09 – 7,90 (м, 2H), 7,73 – 7,56 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −56,82, −81,95
197	 2,2-дифтор-2-(4-иодфенил)ацетонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,12 – 7,97 (м, 2H), 7,65 – 7,51 (м, 2H)
198	 2,2-дифтор-2-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)ацетонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 – 8,17 (м, 2H), 8,14 – 8,05 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −83,43
199	 2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,03 – 7,82 (м, 2H), 7,51 (т, J = 8,8 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −81,05 (д, J = 3,6 Гц), −105,97
200	 2-(3-хлор-4-метоксифенил)-2,2-дифторацетонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,99 – 7,87 (м, 1H), 7,82 – 7,73 (м, 1H), 7,39 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H)
201	 2-(3-хлор-4-метилфенил)-2,2-дифторацетонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,91 – 7,88 (м, 1H), 7,74 – 7,68 (м, 1H), 7,65 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H)

202	 2-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-2,2-дифторацетонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,81 – 7,95 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −82,95 (д, J = 3,3 Гц), −109,72
203	 2-(4-бром-3-хлорфенил)-2,2-дифтор-N-гидроксиацетимидамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,19 – 8,12 (м, 1H), 8,07 (дд, J = 8,4, 1,0 Гц, 1H), 7,73 (ддд, J = 8,4, 2,3, 1,1 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −83,06
204	 2,2-дифтор-2-(4-((трифторметил)тио)фенил)ацетонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,03 – 7,97 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −41,22, −82,99.

Промеужточное соединение 131. 2-(4-(1,1-Дифторпентил)фенил)ацетонитрил



Стадия 1

Раствор 1-бром-4-(1,1-дифторпентил)бензола (1,00 г, 3,80 ммоль) и Pd-170 (51 мг, 76 мкмоль) в ТГФ (20 мл) продували азотом в течение 10 минут. По каплям добавляли бромид (2-этокси-2-оксоэтил)цинка (II) (0,34 М в ТГФ, 25 мл, 8,4 ммоль). Нагревали смесь до 75 °C и перемешивали в течение 16 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (20 мл). Разделяли смесь и экстрагировали водный слой EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/изогексан) с получением этил-2-(4-(1,1-дифторпентил)фенил)ацетата (0,651 г, 2,4 ммоль) в виде прозрачного желтого маслянистого

вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,46 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,09 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,26 – 2,10 (м, 2H), 1,34 – 1,25 (м, 4H), 1,18 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 0,87 – 0,81 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −92,45.

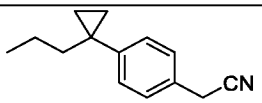
Стадия 2

В большой сосуд для микроволновой обработки Biotage загружали этил-2-(4-(1,1-дифторпентил)фенил)ацетат (0,65 г, 2,4 ммоль) и аммиак (7 М в MeOH, 6,9 мл, 48 ммоль). Закрывали сосуд и нагревали до 75 °C в течение 16 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и концентрировали. В сосуд снова загружали аммиак (7 М в MeOH, 6,9 мл, 48 ммоль) и нагревали при 75 °C в течение 16 часов. Концентрировали смесь. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением 2-(4-(1,1-дифторпентил)фенил)ацетамида (0,471 г, 1,9 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 242,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,50 (с, 1H), 7,43 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,35 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,91 (с, 1H), 3,42 (с, 2H), 2,25 – 2,09 (м, 2H), 1,35 – 1,25 (м, 4H), 0,88 – 0,81 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −92,25.

Стадия 3

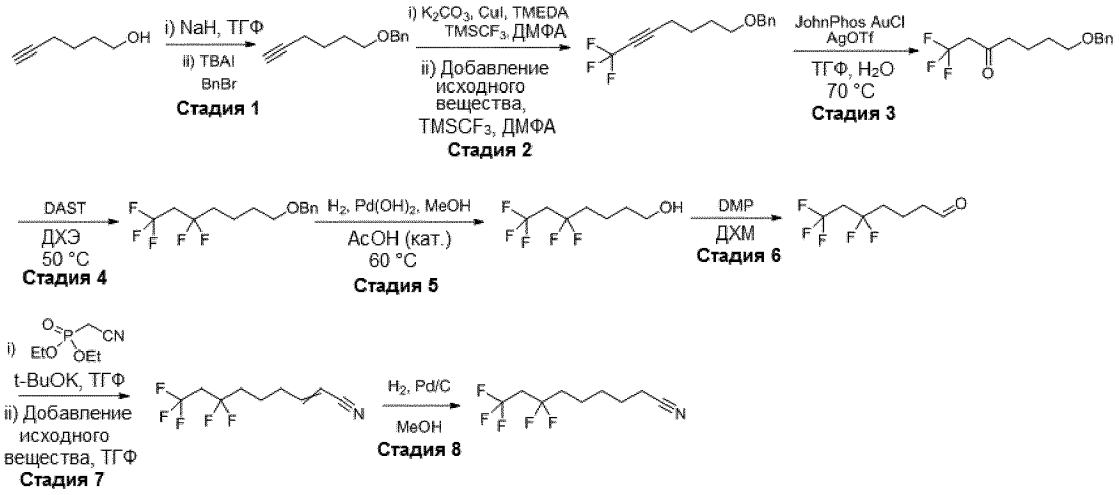
Получали в соответствии со способом, описанным для промежуточного соединения 62, стадия 2, из 2-(4-(1,1-дифторпентил)фенил)ацетамида (0,471 г, 1,9 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% 0-10% EtOAc/изогексан) с получением 2-(4-(1,1-дифторпентил)фенил)ацетонитрила (0,394 г, 1,7 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,54 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,11 (с, 2H), 2,26 – 2,10 (м, 2H), 1,34 – 1,22 (м, 4H), 0,90 – 0,80 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −92,67.

Следующее соединение синтезировали таким же способом.

Номер промежуточного соединения	**Структура / название**	**Характеристические данные**
205	 2-(4-(1-пропилциклопропил)фенил)ацетонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,30 – 7,22 (м, 4H), 3,97 (с, 2H), 1,55 – 1,49 (м, 2H), 1,26 – 1,14 (м, 2H), 0,81 (т, J = 7,3 Гц,

		3H), 0,75 – 0,70 (м, 2H), 0,69 – 0,64 (м, 2H)

Промежуточное соединение 132. 7,7,9,9,9-Пентафторнонаннитрил



Стадия 1

Суспензию NaH в минеральном масле (60% мас., 16 г, 408 ммоль) добавляли к раствору гекс-5-ин-1-ола (40 г, 408 ммоль) в ТГФ (340 мл) при 0 °C и перемешивали смесь до прекращения выделения газа. Добавляли иодид тетрабутиламмония (12,6 г, 34 ммоль) и бензилбромид (58,2 г, 340 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали реакционную смесь Et_2O. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (120 г диоксида кремния, 10-20% EtOAc/петролейный эфир) с получением ((гекс-5-ин-1-илокси)метил)бензола (70 г, 372 ммоль, 91%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 189,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 2

Смесь CuI (15,2 г, 79,8 ммоль), K_2CO_3 (36 г, 266 ммоль) и *N,N,N',N'*-тетраметилэтилендиамина (9,4 г, 79,8 ммоль) в диметилформамиде (540 мл) энергично перемешивали при комнатной температуре в атмосфере сухого воздуха в течение 15 минут. Добавляли $TMSCF_3$ (15,2 г, 106 ммоль) и перемешивали полученную темно-зеленую смесь еще 5 минут, затем охлаждали до 0 °C. Затем одной порцией добавляли раствор ((гекс-5-ин-1-илокси)метил)бензола (10 г, 53,2 ммоль) и $TMSCF_3$ (15,2 г, 106 ммоль) в

диметилформамиде (540 мл), предварительно охлажденный до 0 °C. Через 30 минут при 0 °C реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 часов в атмосфере сухого воздуха. Затем добавляли воду и экстрагировали смесь Et_2O. Объединенные органические фазы промывали водой и насыщенным солевым раствором, затем сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (120 г диоксида кремния, 10-20% EtOAc/петролейный эфир) с получением (((7,7,7-трифторгепт-5-ин-1-ил)окси)метил)бензола (6,8 г, 26,5 ммоль, 50%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод А) m/z 274,4 $(M+NH_4)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 3

К раствору (((7,7,7-трифторгепт-5-ин-1-ил)окси)метил)бензола (2,5 г, 9,8 ммоль) в смеси ТГФ (13,5 мл) и H_2O (1,5 мл) добавляли JohnPhos AuCl (CAS: 854045-93-5) (265 мг, 0,5 ммоль) и трифторметансульфонат серебра (128 мг, 0,5 ммоль) и оборачивали колбу алюминиевой фольгой, и нагревали при 70 °C. Через 18 часов охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (x3). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (80 г диоксида кремния, 10-30% EtOAc/петролейный эфир) с получением 7-(бензилокси)-1,1,1-трифторгептан-3-она (2,0 г, 7,3 ммоль, 75%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод А) m/z 275,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 4

Раствор 7-(бензилокси)-1,1,1-трифторгептан-3-она (6,0 г, 21,9 ммоль) и DAST (50 г, 313 ммоль) в ДХЭ (60 мл) перемешивали при 50 °C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в лед (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (80 г диоксида кремния, 10-40% EtOAc/петролейный эфир) с получением (((5,5,7,7,7-пентафторгептил)окси)метил)бензола (5,5 г, 18,6 ммоль, 85%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,39-7,25 (м, 5H), 4,50 (с, 2H), 3,49 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,81-2,62 (м, 2H), 2,07-1,88 (м, 2H), 1,73-1,57 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ: -61,93 (т, J = 8,9 Гц), -95,16 (к, J = 8,9 Гц).

Стадия 5

К раствору (((5,5,7,7,7-пентафторгептил)окси)метил)бензола (7,0 г, 23,6 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли катализатор 5% $Pd(OH)_2/C$ (50% мас. в воде, 3,5 г) и AcOH (0,5 мл) и перемешивали реакционную смесь при 60 дС в течение ночи в атмосфере H_2. Фильтровали реакционную смесь через целит и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C с получением 5,5,7,7,7-пентафторгептан-1-ола (4,8 г, 23,3 ммоль, 98%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии.

Стадия 6

К раствору 5,5,7,7,7-пентафторгептан-1-ола (4,8 г, 23,3 ммоль) в дихлорметане (80 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (14,8 г, 35 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Гасили смесь водным раствором $Na_2S_2O_3$ (100 мл), разбавляли дихлорметаном (50 мл) и разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 x 50 мл) и промывали объединенные органические фазы водой (2 x 60 мл) и насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (40 г диоксида кремния, 10-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением 5,5,7,7,7-пентафторгептаналя (3,6 г, 17,6 ммоль, 75%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 9,78 (с, 1H), 2,83-2,65 (м, 2H), 2,60-2,51 (м, 2H), 2,08-1,92 (м, 2H), 1,92-1,82 (м, 2H).

Стадия 7

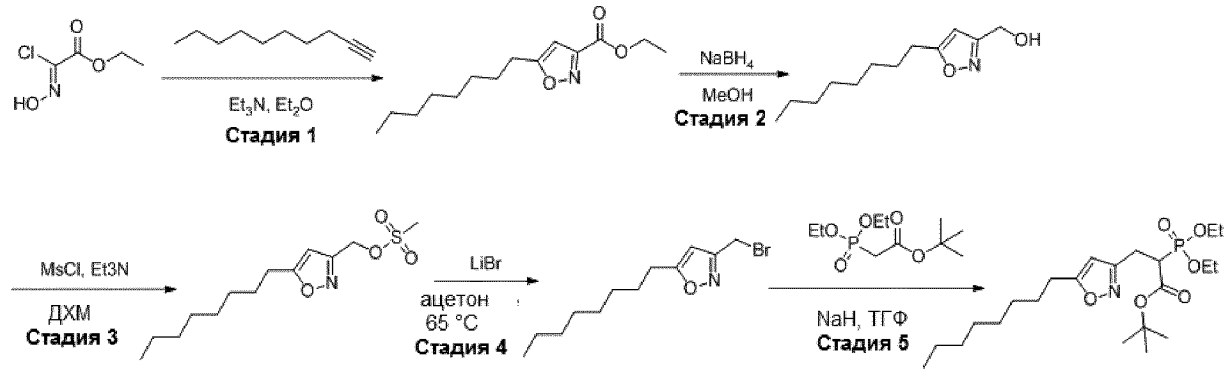
Раствор *трет*-бутоксида калия в ТГФ (20% мас., 15,0 г, 26,4 ммоль) по каплям добавляли к раствору диэтилцианометилфосфоната (4,7 г, 26,4 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при 0 °C. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры в течение 30 минут, затем охлаждали до 0 °C и добавляли раствор 5,5,7,7,7-пентафторгептаналя (3,6 г, 17,6 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Гасили смесь водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (40 г диоксида кремния, 10-40% EtOAc/петролейный эфир) с получением 7,7,9,9,9-пентафторнон-2-еннитрила (3,5 г, 15,4 ммоль, 88%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ:

6,75-6,63 (м, 0,4H), 6,52-6,41 (м, 0,6H), 5,43-5,32 (м, 1H), 2,83-2,64 (м, 2H), 2,55-2,45 (м, 1H), 2,36-2,25 (м, 1H), 2,08-1,89 (м, 2H), 1,79-1,66 (м, 2H). Смесь *E*/*Z*-изомеров.

Стадия 8

Смесь 7,7,9,9,9-пентафторнон-2-еннитрила (3,5 г, 15,4 ммоль) и 20% Pd/C (50% мас. в воде, 700 мг) в EtOAc (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере H_2. Фильтровали реакционную смесь через целит и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C с получением 7,7,9,9,9-пентафторнонаннитрила (3,1 г, 13,5 ммоль, 88%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 2,82-2,64 (м, 2H), 2,37 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,06-1,89 (м, 2H), 1,75-1,65 (м, 2H), 1,64-1,47 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ: -61,97 (т, *J* = 8,9 Гц), -95,23 (к, *J* = 8,9 Гц).

Промежуточное соединение 133. *Трет*-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(5-октилизоксазол-3-ил)пропаноат



Стадия 1

К раствору этил-2-хлор-2-(гидроксиимино)ацетата (2,00 г, 13,2 ммоль) и дец-1-ина (5,48 г, 39,7 ммоль) в Et_2O (25 мл) при 0 °C добавляли триэтиламин (1,79 мл, 13,2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 30 минут, затем при комнатной температуре в течение 12 часов. Гасили реакцию водой (40 мл), разделяли фазы и экстрагировали водную фазу этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 35 °C и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (1:50-1:10 EtOAc/петролейный эфир) с получением этил-5-октилизоксазол-3-карбоксилата (3 г, 11,8 ммоль, 90%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 286,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 2

К раствору этил-5-октилизоксазол-3-карбоксилата (3 г, 11,8 ммоль) в MeOH (30 мл) при 0 °C добавляли $NaBH_4$ (887 мг, 23,7 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Гасили смесь водой (20 мл), концентрировали для удаления метанола и экстрагировали остаток этилацетатом (4 x 10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 30 °C и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (40 г диоксида кремния, 0-30% МТБЭ/петролейный эфир) с получением (5-октилизоксазол-3-ил)метанола (2 г, 9,47 ммоль, 80%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 212,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 3

К раствору (5-октилизоксазол-3-ил)метанола (750 мг, 3,6 ммоль) и триэтиламина (1 мл, 7,2 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °C добавляли метансульфонилхлорид (0,41 мл, 5,4 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Концентрировали смесь при пониженном давлении при 30 °C с получением неочищенного (5-октилизоксазол-3-ил)метилметансульфоната (878 мг, 3,0 ммоль, 84%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 290,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 4

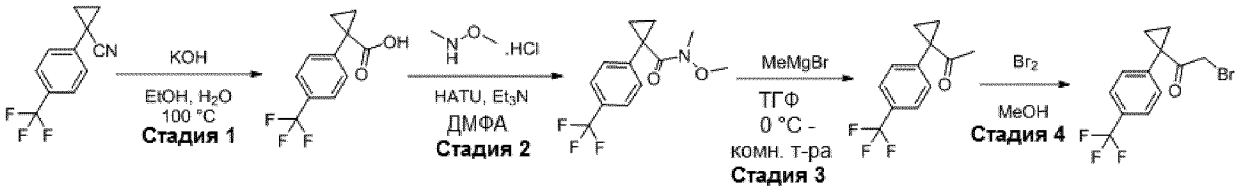
К раствору (5-октилизоксазол-3-ил)метилметансульфоната (878 мг, 3,0 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли LiBr (779 мг, 9,0 ммоль) и перемешивали смесь при 65 °C в течение 2 часов. Гасили смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 x 10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (25 г диоксида кремния, 0-30% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 3-(бромметил)-5-октилизоксазола (600 мг, 2,2 ммоль, 73%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 274,2/276,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 5

К раствору *трет*-бутил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (553 мг, 2,2 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °C добавляли суспензию NaH в минеральном масле (60% мас., 96 мг, 2,4 ммоль) и перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. Затем добавляли раствор 3-(бромметил)-

5-октилизоксазола (600 мг, 2,2 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Гасили смесь водой (20 мл), разделяли фазы и экстрагировали водную фазу этилацетатом(4 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (25 г диоксида кремния, 0-80% МТБЭ/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(5-октилизоксазол-3-ил)пропаноата (500 мг, 1,1 ммоль, 50%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 446,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Промежуточное соединение 134. 2-Бром-1-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)этан-1-он



Стадия 1

Раствор 1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-карбонитрила (3,00 г, 14,2 ммоль) и KOH (2,38 г, 42,6 ммоль) в EtOH (15 мл) и H_2O (15 мл) перемешивали при 100 °C в течение 16 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении при 35 °C и промывали остаток EtOAc (2 x 20 мл). Водный слой доводили до pH = 4 с помощью разбавленного водного раствора HCl (1 M), затем экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 35 °C с получением 1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (3,2 г, 13,9 ммоль, 94%) в виде желтого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,50 (ш, 1H), 7,66 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,55 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 1,49 (к, J = 4,0 Гц, 2H), 1,20 (к, J = 4,0 Гц, 2H).

Стадия 2

К раствору 1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (3,2 г, 13,9 ммоль), гидрохлорида *N,O*-диметилгидроксиламина (4,07 г, 41,7 ммоль) и HATU (10,56 г, 27,8 ммоль) в диметилформамиде (70 мл) при 0 °C добавляли Et_3N (9,83 г, 97,3 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, затем гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл).

Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 35 °C. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (20-33% EtOAc/петролейный эфир) с получением *N*-метокси-*N*-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-карбоксамида (3,5 г, 12,8 ммоль, 92%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 274,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

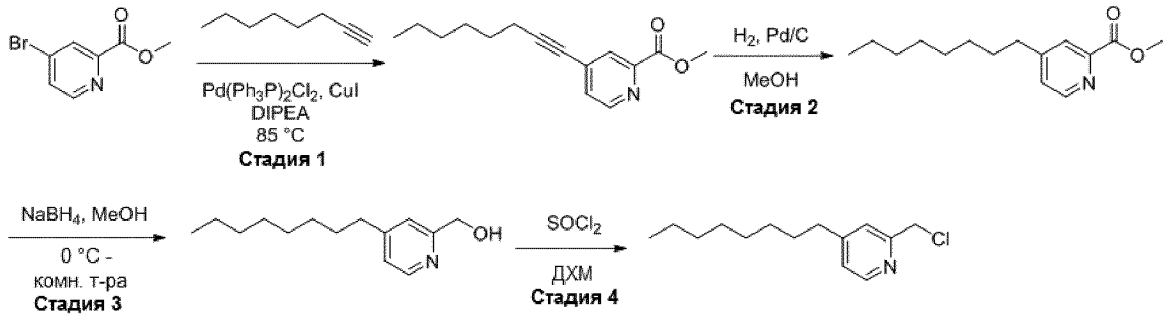
Стадия 3

К смеси *N*-метокси-*N*-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-карбоксамида (3,00 г, 11,0 ммоль) в ТГФ (55 мл) при 0 °C добавляли раствор метилмагнийбромида в диэтиловом эфире (3 М, 5,1 мл, 15,3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Гасили реакционную смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 30 °C. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (25 г диоксида кремния, 0-10% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 1-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)этан-1-она (2,5 г, 11,0 ммоль, 99%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 229,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 4

К раствору 1-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)этан-1-она (2,2 г, 9,64 ммоль) в MeOH (50 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли Br_2 (2,31 г, 14,46 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Доводили реакционную смесь до pH = 7 с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и затем концентрировали при пониженном давлении при 30 °C для удаления MeOH. Остаточную водную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл) и объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 35 °C. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (40 г диоксида кремния, 0-10% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 2-бром-1-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)этан-1-она (1,4 г, 4,56 ммоль, 47%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 7,72 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,67 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 4,22 (с, 2H), 1,65 (к, *J* = 4,1 Гц, 2H, 1,35 (к, *J* = 4,2 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 135. 2-(Хлорметил)-4-октилпиридин



Стадия 1

Смесь метил-4-бромпиколината (2,80 г, 13,0 ммоль), окт-1-ина (5,70 г, 51,8 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,92 г, 1,30 ммоль) и CuI (492 мг, 2,60 ммоль) в DIPEA (65 мл) перемешивали при 85 °C в течение 3 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, фильтровали и разбавляли фильтрат водой (60 мл), и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали разбавленным водным раствором HCl (0,5 M, 3 x 30 мл), водой (2 x 30 мл) и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (120 г диоксида кремния, 0-30% EtOAc/петролейный эфир) с получением метил-4-(окт-1-ин-1-ил)пиколината (2,40 г, 9,78 ммоль, 75%) в виде темного маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 246,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 2

Смесь метил-4-(окт-1-ин-1-ил)пиколината (2,40 г, 9,78 ммоль) и катализатора Pd/C (10% мас., 240 мг) в MeOH (20 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 12 часов. Фильтровали смесь и концентрировали при пониженном давлении при 40 °C. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (80 г диоксида кремния, 0-30% EtOAc/петролейный эфир) с получением метил-4-октилпиколината (2,20 г, 8,82 ммоль, 90%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 250,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 3

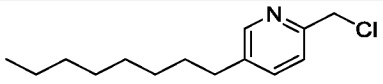
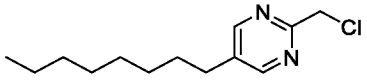
К раствору метил-4-октилпиколината (2,20 г, 8,82 ммоль) в MeOH (44 мл) при 0 °C добавляли $NaBH_4$ (3,35 г, 88,2 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой (40 мл) и концентрировали при пониженном давлении при 40 °C для удаления MeOH. Водный остаток экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл) и объединенные органические фазы

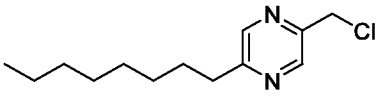
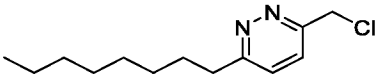
промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении 40 °C и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (40 г диоксида кремния, 0-30% EtOAc/петролейный эфир) с получением (4-октилпиридин-2-ил)метанола (1,20 г, 5,42 ммоль, 61%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 222,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 4

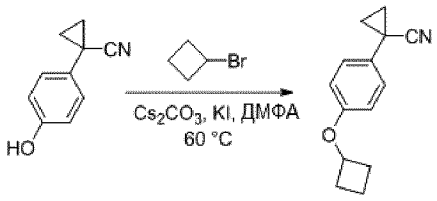
К раствору (4-октилпиридин-2-ил)метанола (1,20 г, 5,42 ммоль) в ДХМ (27 мл) при комнатной температуре добавляли $SOCl_2$ (1,90 г, 16,3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем удаляли растворитель при пониженном давлении при 30 °C и разбавляли остаток H_2O (10 мл), доводили до pH = 4 с помощью разбавленного водного раствора HCl (2 M) и экстрагировали МТБЭ (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (2 x 2 мл) и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 30 °C. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (20 г диоксида кремния, 0-30% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 2-(хлорметил)-4-октилпиридина (1,30 г, 5,42 ммоль, 100%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 240,4/242,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 8,44 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,05 (дд, J = 5,1, 1,7 Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 2,62 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 1,68-1,57 (м, 2H), 1,37-1,20 (м, 10H), 0,88 (т, J = 6,8 Гц, 3H).

Следующие соединения получали аналогичным способом:

Номер промежуточного соединения	**Структура / название**	**Характеристические данные**
136	 2-(хлорметил)-5-октилпиридин	ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 240,4/242,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
137	 2-(хлорметил)-5-октилпиримидин	ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 241,4/243,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

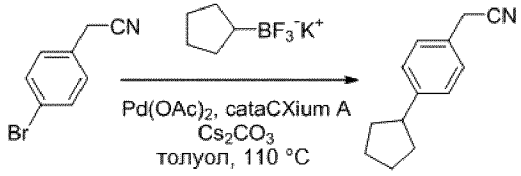
142	 2-(хлорметил)-5-октилпиразин	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 241,3/243,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).
147	 3-(хлорметил)-6-октилпиридазин	ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 241,4/243,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Промежуточное соединение 138. 1-(4-Циклобутоксифенил)циклопропан-1-карбонитрил



Смесь 1-(4-гидроксифенил)циклопропан-1-карбонитрила (1,20 г, 7,54 ммоль), Cs_2CO_3 (7,35 г, 22,6 ммоль), KI (125 мг, 0,75 ммоль) и бромциклобутана (4,04 г, 30,2 ммоль) в диметилформамиде (14 мл) перемешивали при 60 °C в течение ночи. Охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (2 x 30 мл) и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (40 г диоксида кремния, 0-20% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 1-(4-циклобутоксифенил)циклопропан-1-карбонитрила (1,10 г, 5,16 ммоль, 68%) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 214,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Промежуточное соединение 140. 2-(4-Циклопентилфенил)ацетонитрил

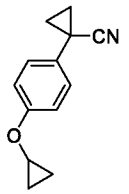


Смесь 2-(4-бромфенил)ацетонитрила (1,00 г, 5,10 ммоль), циклопентилтрифторбората калия (988 мг, 5,61 ммоль), ацетата палладия (II) (115 мг, 0,51 ммоль), cataCXium A (CAS: 321921-71-5) (366 мг, 1,02 ммоль) и карбоната цезия (3,32 г, 10,2 ммоль) в толуоле (25 мл)

перемешивали при 110 °C в течение ночи. Охлаждали смесь до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (25 г диоксида кремния, 0-10% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2-(4-циклопентилфенил)ацетонитрила (470 мг, 2,54 ммоль, 50%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

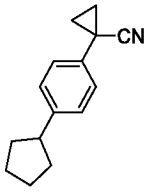
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,26-7,22 (м, 4H), 3,71 (с, 2H), 3,06-2,92 (м, 1H), 2,13-1,99 (м, 2H), 1,88-1,75 (м, 2H), 1,75-1,63 (м, 2H), 1,63-1,49 (м, 2H).

Промежуточное соединение 143. 1-(4-Циклопропоксифенил)циклопропан-1-карбонитрил



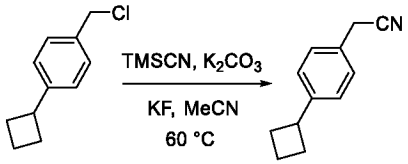
Получали аналогично промежуточному соединению 138, за исключением того, что реакционную смесь нагревали до 200 °C в микроволновом реакторе в течение 1,5 часа. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 200,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Промежуточное соединение 145. 1-(4-Циклопентилфенил)циклопропан-1-карбонитрил



Получали аналогично промежуточному соединению 140. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 212,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

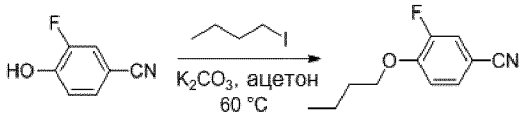
Промежуточное соединение 152. 2-(4-Циклобутилфенил)ацетонитрил



К раствору 1-(хлорметил)-4-циклобутилбензола (2,7 г, 15 ммоль), K_2CO_3 (3,1 г, 22,5 моль) и KF (1,3 г, 22,5 ммоль) в MeCN (50 мл) при комнатной температуре медленно, по каплям добавляли TMSCN (2,2 г, 22,5 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 60 °C в течение 6 часов. Затем реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и МТБЭ (20 мл),

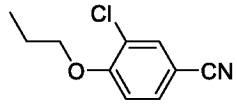
разделяли фазы и экстрагировали водный слой МТБЭ (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 35 °C. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (40 г диоксида кремния, 0-15% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 2-(4-циклобутилфенил)ацетонитрила (1,9 г, 11,1 ммоль, 74%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 172,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Промежуточное соединение 154. 4-Бутокси-3-фторбензонитрил



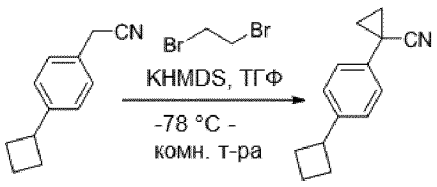
Смесь 3-фтор-4-гидроксибензонитрила (1,00 г, 7,29 ммоль), K_2CO_3 (2,01 г, 14,6 ммоль) и 1-иодбутана (2,01 г, 10,94 ммоль) в ацетоне (15 мл) перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (40 г диоксида кремния, 20-40% EtOAc/петролейный эфир) с получением 4-бутокси-3-фторбензонитрила (1,20 г, 6,21 ммоль, 85%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 194,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Промежуточное соединение 156. 3-Хлор-4-пропоксибензонитрил



Получали аналогично промежуточному соединению 154, используя 3-хлор-4-гидроксибензонитрил (1,40 г, 9,12 ммоль) и 1-иодпропан (1,69 г, 10,0 ммоль). Выход: 1,50 г, 7,67 ммоль, 84%. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 196,3/198,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

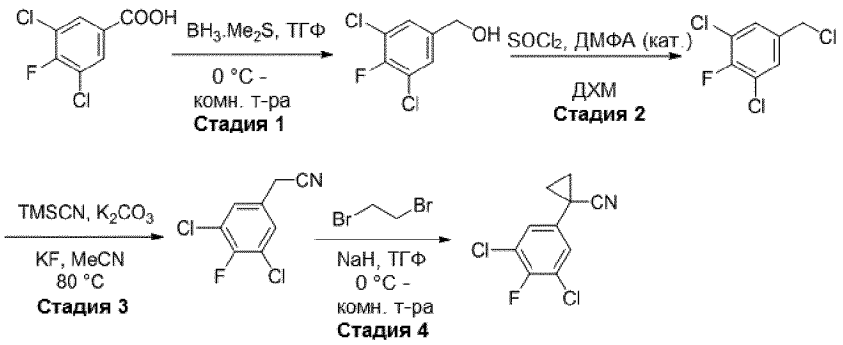
Промежуточное соединение 158. 1-(4-Циклобутилфенил)циклопропан-1-карбонитрил



К раствору 2-(4-циклобутилфенил)ацетонитрила (промежуточное соединение 152, 1,00 г, 5,84 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78 °C добавляли раствор KHMDS в ТГФ (1 М, 13,4 мл, 13,4 ммоль) и перемешивали полученную смесь при -78 °C в течение 1 часа. Затем добавляли раствор 1,2-дибромэтана (1,21 г, 6,42 ммоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивали смесь при

комнатной температуре в течение ночи. Гасили реакционную смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл), разделяли фазы и экстрагировали водный слой МТБЭ (2 х 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 30 °С. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (25 г диоксида кремния, 0-10% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 1-(4-циклобутилфенил)циклопропан-1-карбонитрила (350 мг, 1,77 ммоль, 30%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 198,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,25-7,16 (м, 4Н), 3,59-3,46 (м, 1Н), 2,40-2,27 (м, 2Н), 2,20-1,93 (м, 3Н), 1,91-1,78 (м, 1Н), 1,73-1,65 (м, 2Н), 1,41-1,33 (м, 2Н).

Промежуточное соединение 161. 1-(3,5-Дихлор-4-фторфенил)циклопропан-1-карбонитрил



Стадия 1

К раствору 3,5-дихлор-4-фторбензойной кислоты (9,00 г, 43,1 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С добавляли раствор комплекса $BH_3.Me_2S$ в ТГФ (2 М, 130 мл, 260 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Гасили реакционную смесь MeOH (20 мл), концентрировали при пониженном давлении при 30 °С и разбавляли остаток МТБЭ (30 мл) и водой. Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу МТБЭ (3 х 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (80 г диоксида кремния, 0-40% МТБЭ/петролейный эфир) с получением (3,5-дихлор-4-фторфенил)метанола (8,00 г, 41,0 ммоль, 95%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,32 (д, J = 6,2 Гц, 2Н), 4,64 (с, 2Н). Один протон, способный к обмену, был не виден.

Стадия 2

К раствору (3,5-дихлор-4-фторфенил)метанола (8,00 г, 41,0 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 0 °С добавляли $SOCl_2$ (24,2 г, 205 ммоль) и три капли диметилформамида и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Гасили смесь водой (40 мл), разделяли фазы и экстрагировали водную фазу ДХМ (4 х 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (80 г диоксида кремния, 0-5% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 1,3-дихлор-5-(хлорметил)-2-фторбензола (7,60 г, 35,6 ммоль, 87%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,35 (д, J = 6,1 Гц, 2Н), 4,48 (с, 2Н).

Стадия 3

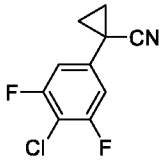
Смесь 1,3-дихлор-5-(хлорметил)-2-фторбензола (7,20 г, 33,7 ммоль), TMSCN (5,00 г, 50,6 ммоль), K_2CO_3 (7,00 г, 50,6 ммоль) и KF (2,90 г, 50,6 ммоль) в MeCN (80 мл) перемешивали при 80 °С в течение 12 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении при 40 °С, разбавляли остаток ДХМ (30 мл) и водой (20 мл), разделяли фазы и экстрагировали водный слой ДХМ (3 х 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (80 г диоксида кремния, 0-20% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 2-(3,5-дихлор-4-фторфенил)ацетонитрила (3,20 г, 15,7 ммоль, 46%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,31 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 3,71 (с, 2Н).

Стадия 4

К раствору 2-(3,5-дихлор-4-фторфенил)ацетонитрила (1,00 г, 4,90 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С добавляли суспензию гидрида натрия в минеральном масле (60% мас., 431 мг, 10,8 ммоль) и перемешивали смесь при 0 °С в теченип 30 минут. Добавляли 1,2-дибромэтан (1,00 г, 5,39 ммоль) и перемешивали полученную суспензию при комнатной температуре в течение 16 часов. Гасили смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл), разделяли фазы и экстрагировали водную фазу МТБЭ (3 х 20 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (2 х 20 мл) и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (25 г диоксида кремния, 0-20% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 1-(3,5-дихлор-4-фторфенил)циклопропан-1-карбонитрила (800 мг, 3,48

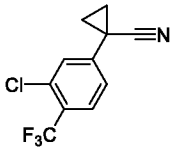
ммоль, 71%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,25 (д, *J* = 6,2 Гц, 2H),1,80-1,74 (м, 2H), 1,43-1,36 (м, 2H).

Промежуточное соединение 164. 1-(4-Хлор-3,5-дифторфенил)циклопропан-1-карбонитрил



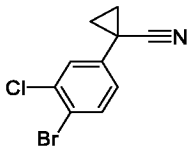
Получали аналогично промежуточному соединению 161, исходя из 4-хлор-3,5-дифторбензойной кислоты (2,00 г, 10,39 ммоль), за исключением того, что стадию 2 проводили при нагревании при 40 °C в течение 2 часов. Выход: 400 мг. Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 6,96-6,89 (м, 2H), 1,86-1,78 (м, 2H), 1,46-1,37 (м, 2H).

Промежуточное соединение 166. 1-(3-Хлор-4-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-карбонитрил



Получали аналогично промежуточному соединению 161, стадия 2 – стадия 4, исходя из (3-хлор-4-(трифторметил)фенил)метанола (5,8 г, 27,5 ммоль), за исключением того, что стадию 2 проводили при перемешивании при комнатной температуре в течение ночи, а стадию 4 проводили при перемешивании при комнатной температуре в течение 3 часов. Выход: 480 мг. Почти белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,67 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,39 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 1,89-1,82 (м, 2H), 1,52-1,45 (м, 2H).

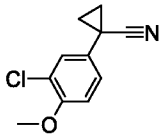
Промежуточное соединение 169. 1-(4-Бром-3-хлорфенил)циклопропан-1-карбонитрил



Получали аналогично промежуточному соединению 161, Стадия 2 – стадия 4, исходя из (4-бром-3-хлорфенил)метанола (6,00 г, 27,2 ммоль), за исключением того, что стадию 2 проводили при перемешивании при 0 °C в течение 2 часов, а стадию 4 проводили при перемешивании при комнатной температуре в течение 3 часов. Выход: 1,0 г. Белое твердое

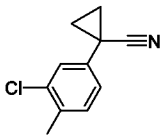
вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,59 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,36 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,06 (дд, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 1,81 – 1,74 (м, 2H), 1,44 – 1,37 (м, 2H).

Промежуточное соединение 172. 1-(3-Хлор-4-метоксифенил)циклопропан-1-карбонитрил



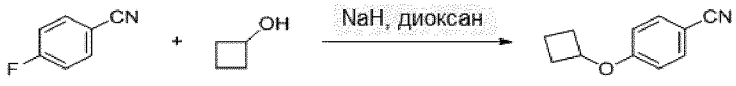
Получали аналогично промежуточному соединению 161, стадия 2 – стадия 4, исходя из (3-хлор-4-метоксифенил)метанола (3,30 г, 19,1 ммоль), за исключением того, что стадию 2 проводили при перемешивании при комнатной температуре в течение 2 часов, а стадию 4 проводили при перемешивании при комнатной температуре в течение 3 часов. Выход: 425 мг. Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,26 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,22 (дд, *J* = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,89 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 1,72-1,65 (м, 2H),1,37-1,30 (м, 2H).

Промежуточное соединение 174. 1-(3-Хлор-4-метилфенил)циклопропан-1-карбонитрил



Получали аналогично промежуточному соединению 161, стадия 2 – стадия 4, исходя из (3-хлор-4-метилфенил)метанола (8,50 г, 54,3 ммоль). Выход: 800 мг. Желтое маслянистое вещество. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 192,2/194,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

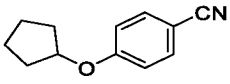
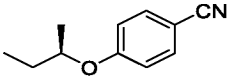
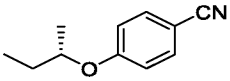
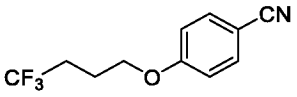
Промежуточное соединение 206. 4-Циклобутоксибензонитрил



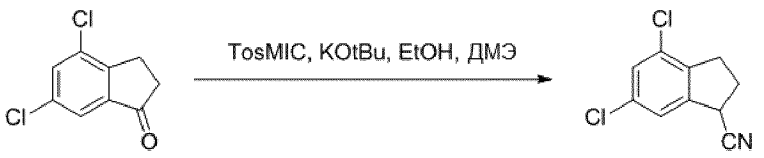
Циклобутанол (1,2 мл, 15 ммоль) по каплям добавляли в суспензию NaH (60% суспензия в минеральном масле, 0,69 г, 17 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл). Перемешивали смесь в течение 30 минут, затем добавляли 4-фторбензонитрил (0,50 г, 4,1 ммоль) и нагревали смесь при 100 °C в течение 30 минут, затем охлаждали до комнатной температуры. Гасили смесь EtOH (1 мл), затем разбавляли насыщенным солевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-20% МТБЭ/изогексан) с получением 4-циклобутоксибензонитрила (0,74 г, 3,8 ммоль, чистота 90%) в виде

прозрачного и бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,80 – 7,68 (м, 2H), 7,05 – 6,98 (м, 2H), 4,84 – 4,72 (м, 1H), 2,49 – 2,39 (м, 2H), 2,11 – 1,98 (м, 2H), 1,86 – 1,73 (м, 1H), 1,71 – 1,58 (м, 1H).

Следующие соединения синтезировали таким же способом.

Номер промежуточного соединения	**Структура / название**	**Характеристические данные**
207	 4-циклопентилоксибензонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,79 – 7,66 (м, 2H), 7,14 – 6,99 (м, 2H), 4,98 – 4,86 (м, 1H), 2,05 – 1,85 (м, 2H), 1,78 – 1,49 (м, 6H)
208	 (R)-4-(втор-бутокси)бензонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,82 – 7,62 (м, 2H), 7,15 – 7,02 (м, 2H), 4,63 – 4,43 (м, 1H), 1,76 – 1,50 (м, 2H), 1,24 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 0,91 (т, J = 7,4 Гц, 3H)
209	 (S)-4-(втор-бутокси)бензонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,82 – 7,62 (м, 2H), 7,15 – 7,02 (м, 2H), 4,63 – 4,43 (м, 1H), 1,76 – 1,50 (м, 2H), 1,24 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 0,91 (т, J = 7,4 Гц, 3H)
210	 4-(4,4,4-трифторбутокси)бензонитрил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,84 – 7,67 (м, 2H), 7,18 – 7,04 (м, 2H), 4,21 – 4,03 (м, 2H), 2,45 – 2,33 (м, 2H), 2,03 – 1,85 (м, 2H)

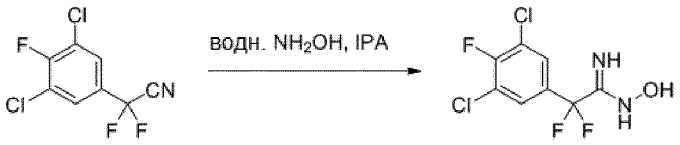
Промежуточное соединение 211. 4,6-Дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрил



Трет-бутоксид калия (1,67 г, 14,9 ммоль) по частям добавляли к раствору 4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (1,00 г, 4,97 ммоль) и TosMIC (2,91 г, 14,9 ммоль) в ДМЭ (50 мл) и этаноле (2 мл) при 0 °C. Нагревали смесь до комнатной температуры и перемешивали в

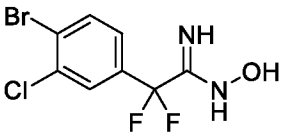
течение 1 часа. Добавляли воду (30 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3x15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/изогексан) с получением 4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрила (0,207 г, 0,93 ммоль) в виде оранжевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,58 – 7,54 (м, 1H), 7,52 – 7,48 (м, 1H), 4,65 – 4,56 (м, 1H), 3,08 – 2,98 (м, 1H), 2,96 – 2,86 (м, 1H), 2,63 – 2,52 (м, 1H), 2,37 – 2,26 (м, 1H).

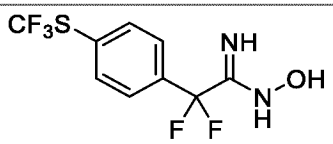
Промежуточное соединение 212. 2-(3,5-Дихлор-4-фторфенил)-2,2-дифтор-N-гидроксиацетимидамид



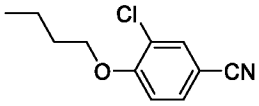
Гидроксиламин (50% в воде, 1,0 мл, 17,6 ммоль) добавляли к раствору 2-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-2,2-дифторацетонитрила (2,818 г, 11,74 ммоль) в IPA (20 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Концентрировали смесь и выпаривали остаток совместно с толуолом (3x10 мл) с получением 2-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-2,2-дифтор-N-гидроксиацетимидамида (3,06 г, 11 ммоль) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС m/z 273,0/275,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7 10,09 (с, 1H), 7,74 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 6,16 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -96,06 (д, J = 2,5 Гц), -113,42 – -116,00 (м).

Следующие соединения синтезировали таким же способом.

Номер промежуточного соединения	**Структура / название**	**Характеристические данные**
213	 2-(4-бром-3-хлорфенил)-2,2-дифтор-N-гидроксиацетимидамид	ЖХМС m/z 299,1/301,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,03 (с, 1H), 7,89 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 6,12 (с, 2H)

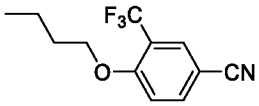
214	 2,2-дифтор-N-гидрокси-2-(4-((трифторметил)тио)фенил)ацетимидамид	ЖХМС m/z 287,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,02 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,69 – 7,63 (м, 2H), 6,11 (с, 2H)

Промежуточное соединение 215. 4-Бутокси-3-хлорбензонитрил



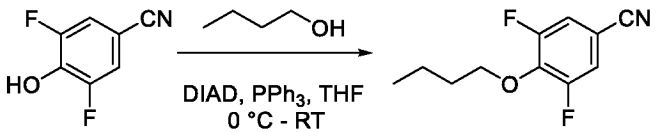
Получали аналогично промежуточному соединению 154, используя 3-хлор-4-гидроксибензонитрил (1,00 г, 6,54 ммоль). Выход: 1,20 г, 5,72 ммоль, 88%. ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 210,3/212,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Промежуточное соединение 217. 4-Бутокси-3-(трифторметил)бензонитрил



Получали аналогично промежуточному соединению 154, используя 4-гидрокси-3-(трифторметил)бензонитрил (1,40 г, 7,48 ммоль). Выход: 1,50 г, 6,17 ммоль, 82%. ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 244,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

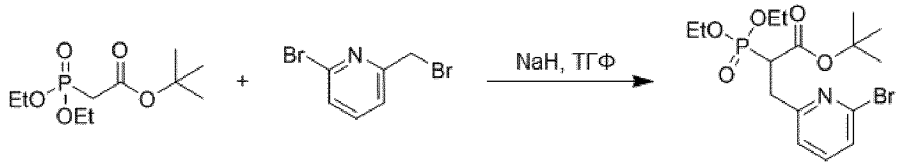
Промежуточное соединение 219. 4-Бутокси-3,5-дифторбензонитрил



К раствору 3,5-дифтор-4-гидроксибензонитрила (750 мг, 4,84 ммоль), бутан-1-ола (393 мг, 5,32 ммоль) и PPh_3 (2,54 г, 9,68 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °С добавляли DIAD (1,96 г, 9,68 ммоль) и перемешивали полученную бледно-желтую смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Гасили реакцию водой (10 мл), разделяли фазы и экстрагировали водный слой этилацетатом (3 х 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °С. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (25 г диоксида кремния, 0-2% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 4-бутокси-3,5-

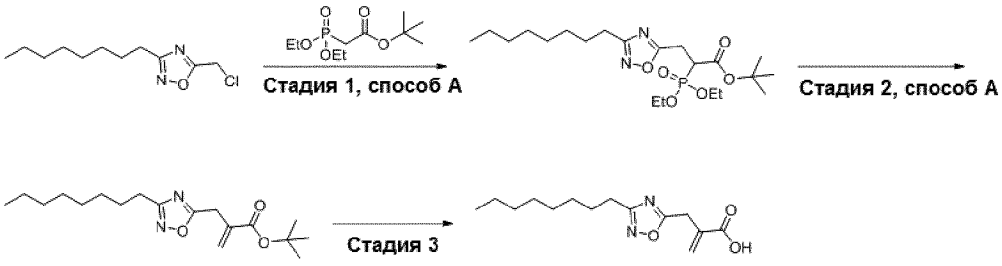
дифторбензонитрила (750 мг, 3,55 ммоль, 73%) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 212,3 $(M+H)^+$ $(ЭР^+)$.

Промежуточное соединение 220. Трет-бутил-3-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноат



Трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)ацетат (0,94 мл, 4,0 ммоль) по каплям добавляли к суспензии NaH (60% мас., 0,18 г, 4,5 ммоль) в ТГФ (12 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. По частям добавляли 2-бром-6-(бромметил)пиридин (1,0 г, 4,0 ммоль) и затем нагревали смесь до 60 °С в течение 1 часа. Охлаждали смесь до комнатной температуры, затем выливали в насыщенный солевой раствор (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на обращенно-фазовой флэш-колонке С18 (5-75% (0,1% муравьиной кислоты в MeCN) / (0,1% муравьиной кислоты в воде)) с получением трет-бутил-3-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,07 г, 2,4 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: m/z 442,2/444,4 $(M+H)^+$ $(ЭР^+)$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,67 (т, J = 7,7 Гц, 1Н), 7,48 (д, J = 7,8 Гц, 1Н), 7,38 (д, J = 7,5 Гц, 1Н), 4,15 – 3,99 (м, 4Н), 3,54 – 3,37 (м, 1Н), 3,29 – 3,19 (м, 1Н), 3,18 – 3,06 (м, 1Н), 1,32 (с, 9Н), 1,29 – 1,20 (м, 6Н).

Пример 1. 2-((3-Октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 1, способ А, из 5-(хлорметил)-3-октил-1,2,4-оксадиазола (промежуточное соединение 1, 0,60 г, 2,6 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,413 г, 0,92 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,15 -

4,04 (м, 4H), 3,56 (ддд, J = 23,4, 11,1, 4,4 Гц, 1H), 3,41 - 3,32 (м, 1H), 3,28 - 3,17 (м, 1H), 2,64 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,71 - 1,55 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,32 - 1,19 (м, 16H), 0,90 - 0,82 (м, 3H). ЖХМС m/z 469,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$).

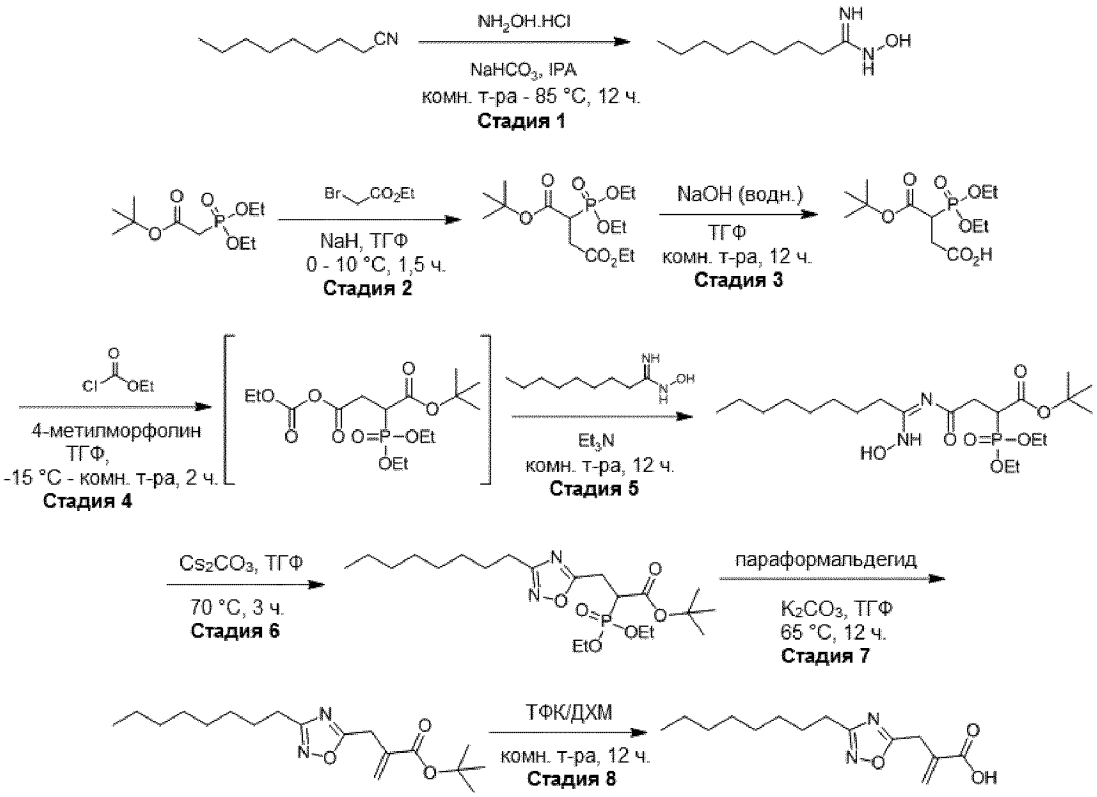
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ A, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,413 г, 0,93 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,105 г, 0,322 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,23 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,93 - 5,86 (м, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,64 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,68 - 1,57 (м, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,28 - 1,21 (м, 10H), 0,91 - 0,78 (м, 3H). ЖХМС m/z 323,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,105 г, 0,33 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,059 г, 0,22 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,81 (с, 1H), 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,94 - 5,83 (м, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,64 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,66 - 1,56 (м, 2H), 1,33 - 1,19 (м, 10H), 0,90 - 0,81 (м, 3H). ЖХМС m/z 267,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Пример 1 также может быть получен следующим способом:



Стадия 1

К раствору гидрохлорида гидроксиламина (72,9 г, 1,05 моль) в изопропаноле (420 мл) одной порцией добавляли $NaHCO_3$ (150 г, 1,78 моль). Перемешивали смесь в течение 10 минут при комнатной температуре и затем в смесь одной порцией добавляли нонаннитрил (73,0 г, 524 ммоль). Нагревали смесь до 85 °C и перемешивали в течение 12 часов. Фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре изопропанолом (2 x 200 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 45 °C с получением неочищенного *N*-гидроксинонанимидамида (80 г, 464 ммоль, 89%) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 8,65 (с, 1H), 5,27 (с, 2H), 1,92 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,51-1,40 (м, 2H), 1,31-1,19 (м, 10H), 0,86 (т, J = 6,0 Гц, 3H).

Стадия 2

Параллельно проводили пять реакций. К раствору *трет*-бутил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (300 г, 1,19 моль) в ТГФ (3 л) по частям добавляли суспензию NaH в минеральном масле (60% мас., 50,4 г, 1,26 моль) при 0 °C. Перемешивали смесь в течение 0,5 часа при 0 °C, затем в смесь по каплям добавляли этил-2-бромацетат (179 г, 1,07 моль) с такой скоростью, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже 10 °C. Перемешивали смесь в течение 1 часа при 10 °C, затем одной порцией выливали в водный раствор NH_4Cl (2 л) при 0 - 10 °C. Объединяли пять партий реакционных смесей и

экстрагировали объединенную смесь этилацетатом (3 х 2 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 45 °C с получением 1-(*трет*-бутил)-4-этил-2-(диэтоксифосфорил)сукцината (1,80 кг, 5,32 моль, 89% неочищенного) в виде бесцветного маслянистого вещества. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 4,12-3,98 (м, 6H), 3,34-3,21 (м, 1H), 2,84-2,71 (м, 1H), 2,68-2,57 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,29-1,14 (м, 9H).

Стадия 3

Параллельно проводили четыре реакции. К раствору 1-(*трет*-бутил)-4-этил-2-(диэтоксифосфорил)сукцината (300 г, 887 ммоль) в тетрагидрофуране (1,48 л) одной порцией добавляли водный раствор NaOH (1 М, 1,21 л, 1,21 моль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Объединяли четыре реакционные смеси для выделения продукта. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении при 45 °C для удаления тетрагидрофурана и экстрагировали остаток этилацетатом (2 х 500 мл). pH водной фазы доводили до 1 с помощью концентрированного водного раствора HCl (12 М), и экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 х 2 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (5 л), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 45 °C. Неочищенный продукт растирали с изопропиловым эфиром (1,1 л) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Фильтровали суспензию и промывали осадок на фильтре изопропиловым эфиром (2 х 300 мл), и сушили под вакуумом с получением 4-(*трет*-бутокси)-3-(диэтоксифосфорил)-4-оксобутановой кислоты (840 г, 2,70 моль, 76%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,04 (шс, 1H), 4,22-4,08 (м, 4H), 3,43-3,29 (м, 1H), 3,08-2,94 (м, 1H), 2,85-2,73 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,37-1,27 (м, 6H).

Стадии 4 и 5

К раствору 4-(*трет*-бутокси)-3-(диэтоксифосфорил)-4-оксобутановой кислоты (100 г, 322 ммоль) в ТГФ (600 мл) одной порцией добавляли 4-метилморфолин (32,6 г, 322 ммоль) при комнатной температуре. Охлаждали смесь до -15 °C и по каплям добавляли в смесь этилхлорформиат (35,0 г, 322 ммоль) с такой скоростью, чтобы поддерживать внутреннюю температуру между -15 и -10 °C. Перемешивали смесь в течение 2 часов при температуре от -15 до -10 °C, затем по каплям добавляли *N*-гидроксинонанимидамид (55,5 г, 322 ммоль) и триэтиламин (54,5 г, 538 ммоль) при температуре от -15 до -10 °C. Перемешивали смесь

при комнатной температуре в течение 12 часов, затем гасили, добавляя разбавленный водный раствор HCl (1 М, 500 мл) при комнатной температуре. Экстрагировали смесь этилацетатом (3 х 500 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 45 °С с получением коричневого маслянистого вещества. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния (5-100% этилацетат/н-гептан) с получением *трет*-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-4-((1-(гидроксиамино)нонилиден)амино)-4-оксобутаноата (140 г, 301 ммоль, 94%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 465,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 6,35 (с, 1Н), 4,12-3,98 (м, 4Н), 3,45-3,33 (м, 1Н), 2,97-2,83 (м, 1Н), 2,79-2,66 (м, 1Н), 2,06-1,95 (м, 2Н), 1,57-1,44 (м, 2Н), 1,39 (с, 9Н), 1,31-1,19 (м, 16Н), 0,89-0,81 (м, 3Н). Один протон, способный к обмену, был не виден.

Стадия 6

К раствору *трет*-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-4-((1-(гидроксиамино)нонилиден)амино)-4-оксобутаноата (140 г, 301 ммоль) в ТГФ (840 мл) одной порцией добавляли Cs_2CO_3 (196 г, 603 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 3 часов при 70 °С, затем гасили, добавляя воду (1 л) при комнатной температуре. Экстрагировали смесь этилацетатом (3 х 1 л), и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 45 °С с получением коричневого маслянистого вещества. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния (5-100% этилацетат/н-гептан) с получением *трет*-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (109 г, 244 ммоль, 81%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 469,2 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 4,14-4,04 (м, 4Н), 3,60-3,48 (м, 1Н), 3,39-3,28 (м, 1Н), 3,27-3,17 (м, 1Н), 2,62 (т, J = 7,6 Гц, 2Н), 1,66-1,55 (м, 2Н), 1,36 (с, 9Н), 1,29-1,20 (м, 16Н), 0,87-0,82 (м, 3Н).

Стадия 7

К раствору *трет*-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (100 г, 192 ммоль) в ТГФ (600 мл) одной порцией добавляли K_2CO_3 (79,9 г, 578 ммоль) и параформальдегид (3,30 г, 193 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 12 часов при 65 °С, затем концентрировали смепсь при пониженном давлении при 45°С с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния (5-100% этил-

ацетат/н-гептан) с получением *трет*-бутил-2-((3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (48 г, 149 ммоль, 61%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 323,1 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 6,22 (с, 1Н), 5,89 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 3,90 (с, 2Н), 2,63 (т, J = 7,2 Гц, 2Н), 1,67-1,55 (м, 2Н), 1,34 (с, 9Н), 1,31-1,18 (м, 10Н), 0,85 (т, J = 7,2 Гц, 3Н).

Стадия 8

К раствору *трет*-бутил-2-((3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (48 г, 149 ммоль) в ДХМ (160 мл) по частям добавляли ТФК (170 г, 1,49 моль). Перемешивали смесь в течение 12 часов при комнатной температуре и затем концентрировали при пониженном давлении при 45 °С. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18, 10 мкм, 100x250 мм; система растворителя: MeCN/(0,1% ТФК/вода), градиент: 40-70% MeCN) с получением продукта, который лиофилизировали при комнатной температуре под вакуумом. Продукт, который все еще содержал небольшое количество MeCN, три раза выпаривали совместно с МТБЭ (100 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении при 45 °С в течение 3 часов с получением 2-((3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (28 г, 105 ммоль, 69%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 267,1 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,8 (с, 1Н), 6,27 (с, 1Н), 5,90 (д, J = 0,8 Гц, 1Н), 3,90 (с, 2Н), 2,67-2,60 (м, 2Н), 1,66-1,56 (м, 2Н), 1,32-1,18 (м, 10Н), 0,85 (т, J = 6,8 Гц, 3Н).

Выделение трометаминной (TRIS) соли примера 1

Пример 1 (38,4 мг, 1 мол. экв.) загружали в колбу и растворяли в ACN (400 мкл). В полученный раствор добавляли трометамин (17,5 мг, 0,99 мол. экв.) и оставляли перемешиваться при 300 об./мин. на 2 часа при комнатной температуре. Полученный раствор выпаривали под потоком азота с получением твердого вещества. Проводили его анализ с помощью РПД, ДСК, ТГА и ^{1}Н ЯМР. Тпл. 122 °С. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 5,88 (с, 1Н), 5,23 (с, 1Н), 3,73 (с, 2Н), 3,45 (с, 6Н), 2,59 (т, *J* = 7,4 Гц, 2Н), 1,63-1,53 (м, 2Н), 1,27-1,12 (м, 10Н), 0,80 (т, *J* = 6,6 Гц, 3Н). Шесть протонов, способных к обмену, были не видны.

Данные РПД для трометаминной соли примера 1 представлены в таблице 1.

Таблица 1: Данные РПД для трометаминной соли примера 1

Полож. [°2 тета]	**Высота [отсч.]**	**ПШПВ [°2 тета]**	**расстояние d [Å]**	**Отн. инт. [%]**
3,7277	1255,77	0,2047	23,70352	45,05
4,1046	2787,67	0,1023	21,52752	100,00
5,5701	155,33	0,4093	15,86655	5,57
9,6096	313,57	0,1023	9,20393	11,25
12,0097	158,60	0,0768	7,36943	5,69
12,9001	594,82	0,0768	6,86271	21,34
13,4570	388,74	0,1023	6,57992	13,94
15,2042	171,30	0,1535	5,82752	6,14
17,0522	687,67	0,1023	5,19989	24,67
17,4190	55,27	0,8187	5,09122	1,98
18,0641	591,39	0,1279	4,91084	21,21
18,7952	383,84	0,1023	4,72143	13,77
19,3351	321,64	0,1023	4,59080	11,54
19,9096	2309,21	0,1023	4,45959	82,84
20,1410	821,66	0,0768	4,40890	29,47
20,6383	564,19	0,1023	4,30377	20,24
21,0239	575,90	0,1023	4,22570	20,66
21,7207	194,70	0,1023	4,09168	6,98
22,4506	162,45	0,1023	3,96028	5,83
23,0003	778,19	0,1023	3,86685	27,92
23,3863	890,68	0,1023	3,80389	31,95
23,6201	651,89	0,1023	3,76677	23,38
24,2091	106,02	0,1535	3,67645	3,80
25,1306	120,09	0,2558	3,54368	4,31
25,8429	164,59	0,1023	3,44761	5,90
26,2850	208,98	0,1023	3,39062	7,50
27,8176	64,07	0,2558	3,20720	2,30
28,6608	53,08	0,1535	3,11473	1,90
29,3303	330,96	0,1279	3,04514	11,87
29,5878	261,29	0,1279	3,01923	9,37
30,7211	64,62	0,2047	2,91038	2,32

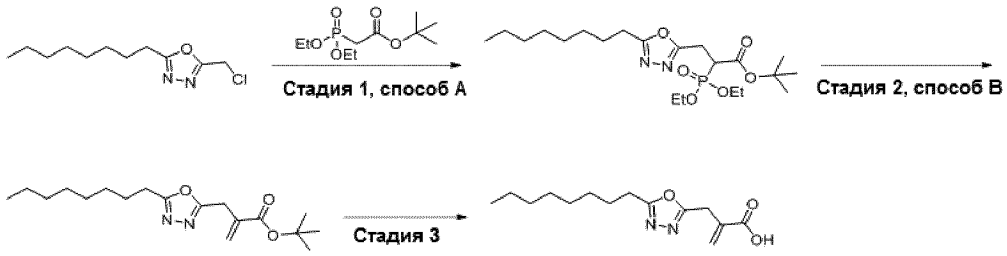
31,3887	70,70	0,1535	2,84999	2,54
32,1096	126,84	0,1023	2,78763	4,55
32,6267	87,90	0,2047	2,74462	3,15
33,1134	53,21	0,1535	2,70538	1,91
34,3527	87,71	0,1535	2,61057	3,15

Данные ТГА (фиг. 1) демонстрируют потерю массы ~0,037% в интервале 25-100 °C. Анализ ДСК (фиг. 1) демонстрирует начало плавления при 122 °C.

Выделение трометаминной соли примера 1 масштабировали следующим образом:

Пример 1 (2 г, 1 мол. экв.) загружали в круглодонную колбу и растворяли в ACN (20 мл). TRIS (0,91 г, 1 мол. экв.) растворяли в воде (5 мл) и затем добавляли в раствор, содержащий пример 1. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ~1 часа, и в это время растворился весь материал. Полученный раствор сначала выпаривали на ротационном испарителе и выделяли маслянистое вещество. В полученное маслянистое вещество добавляли ACN (10 мл). Перемешивали систему в течение 10 минут и наблюдали белое твердое вещество. Полученный материал выделяли и анализировали с помощью ^{1}H ЯМР. Спектр ^{1}H ЯМР показал образование трометаминной соли примера 1, и соотношение пример 1:соль составило 1:1,04, соответственно. Изомеризация вокруг двойной связи не обнаружена. Профиль РПД кристаллической трометаминной соли примера 1 представлен на фиг. 2, а ^{1}H ЯМР спектр кристаллической трометаминной соли примера 1 представлен на фиг. 3.

Пример 2. 2-((5-Октил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 1, способ A, из 2-(хлорметил)-5-октил-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение 2, 0,86 г, 3,7 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(5-октил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропаноата (1,23 г, 1,1

ммоль, чистота 40%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 469,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$).

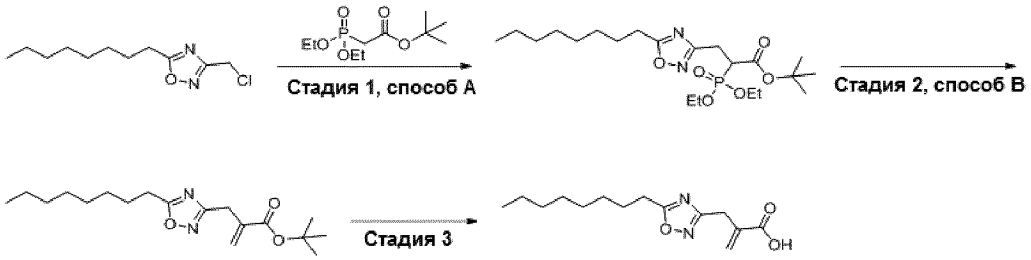
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(5-октил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропаноата (1,23 г, 1,1 ммоль, чистота 40%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((5-октил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акрилата (0,197 г, 0,60 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,20 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,87 – 5,79 (м, 1H), 3,86 – 3,76 (м, 2H), 2,80 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,70 – 1,57 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,34 – 1,20 (м, 10H), 0,93 – 0,80 (м, 3H). ЖХМС m/z 323,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((5-октил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акрилата (0,197 г, 0,6 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,132 г, 0,49 ммоль) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,78 (с, 1H), 6,25 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,86 – 5,80 (м, 1H), 3,83 (с, 2H), 2,80 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,71 – 1,60 (м, 2H), 1,34 – 1,23 (м, 10H), 0,90 – 0,83 (м, 3H). ЖХМС m/z 267,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Пример 3. 2-((5-Октил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 1, способ А, из 3-(хлорметил)-5-октил-1,2,4-оксадиазола (промежуточное соединение 3, 3,18 г, 13,8 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(5-октил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропаноата (3,70 г, 7,3 ммоль, чистота 88%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)

δ 4,14 – 4,03 (м, 4H), 3,42 – 3,33 (м, 1H), 3,24 – 3,12 (м, 1H), 3,07 – 2,98 (м, 1H), 2,89 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,73 – 1,65 (м, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,29 – 1,22 (м, 16H), 0,89 – 0,83 (м, 3H). ЖХМС m/z 469,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$).

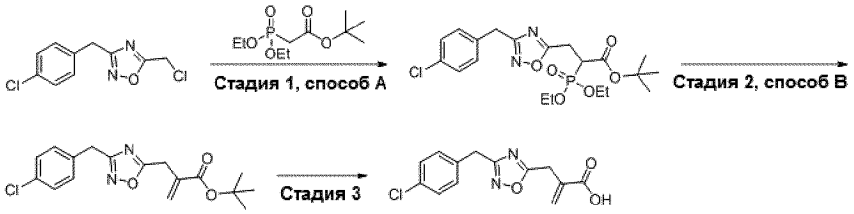
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(5-октил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропаноата (3,70 г, 7,3 ммоль, чистота 88%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((5-октил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акрилата (1,75 г, 5,4 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,78 – 5,70 (м, 1H), 3,68 (с, 2H), 2,88 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,74 – 1,64 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,34 – 1,19 (м, 10H), 0,89 – 0,81 (м, 3H). ЖХМС m/z 267,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((5-октил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акрилата (1,65 г, 5,12 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,32 г, 4,9 ммоль) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,57 (с, 1H), 6,22 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,75 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 3,68 (с, 2H), 2,88 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,78 – 1,59 (м, 2H), 1,37 – 1,18 (м, 10H), 0,93 – 0,78 (м, 3H). ЖХМС m/z 267,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Пример 4. 2-((3-(4-Хлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 1, способ А, из 3-(4-хлорбензил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазола (промежуточное соединение 5, 5,65 г, 23,2 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(4-хлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-

(диэтоксифосфорил)пропаноата (7,27 г, 9,0 ммоль, чистота 57%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 481,2/483,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$).

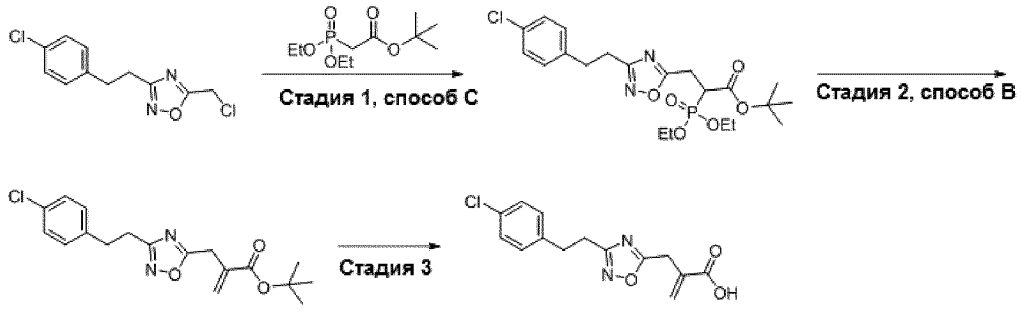
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-3-(3-(4-хлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (7,27 г, 9,0 ммоль, чистота 57%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-хлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,468 г, 1,40 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 279,1/281,0 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,42 – 7,35 (м, 2H), 7,35 – 7,26 (м, 2H), 6,21 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,94 – 5,84 (м, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 1,25 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-хлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,468 г, 1,40 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(4-хлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,265 г, 0,94 ммоль) в виде бесцветного смолистого вещества. ЖХМС m/z 279,5/281,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,80 (с, 1H), 7,44 – 7,35 (м, 2H), 7,35 – 7,28 (м, 2H), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,95 – 5,87 (м, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,91 (с, 2H).

Пример 5. 2-((3-(4-Хлорфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 1, способ С, из 5-(хлорметил)-3-(4-хлорфенэтил)-1,2,4-оксадиазола (промежуточное соединение 6, 2,11 г, 8,21 ммоль), за исключением того, что реакционную смесь не нагревали выше комнатной температуры. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан)

с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(5-октил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропаноата (1,87 г, 1,7 ммоль, чистота 44%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 495,1/497,1 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,35 – 7,20 (м, 4Н), 4,15 – 4,01 (м, 4Н), 3,64 – 3,49 (м, 1Н), 3,41 – 3,32 (м, 1Н), 3,29 – 3,19 (м, 1Н), 2,98 – 2,96 (м, 4Н), 1,37 (с, 9Н), 1,27 – 1,22 (м, 6Н).

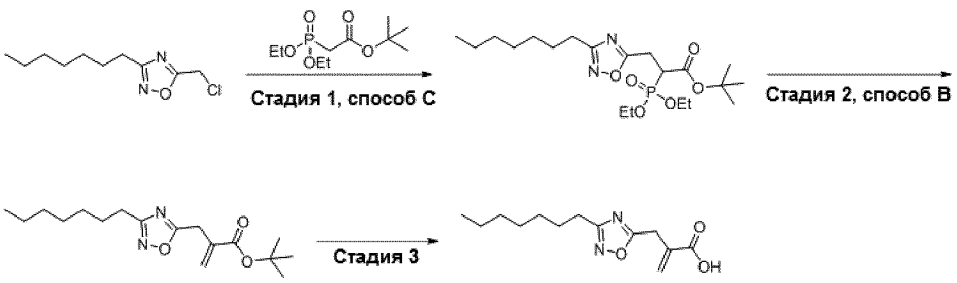
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-3-(3-(4-хлорфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,87 г, 1,7 ммоль, чистота 44%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-пентил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,413 г, 1,2 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 293,1/295,1 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,36 – 7,29 (м, 2Н), 7,29 – 7,22 (м, 2Н), 6,24 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 5,92 – 5,85 (м, 1Н), 3,92 (с, 2Н), 2,97 (с, 4Н), 1,34 (с, 9Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-хлорфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,41 г, 1,18 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(4-хлорфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,275 г, 0,93 ммоль) в виде бесцветного смолистого вещества. ЖХМС m/z 293,1/295,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,83 (с, 1Н), 7,37 – 7,28 (м, 2Н), 7,27 – 7,19 (м, 2Н), 6,29 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 5,97 – 5,86 (м, 1Н), 3,92 (с, 2Н), 2,97 (м, 4Н).

Пример 6. 2-((3-Гептил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 1, способ С, из 5-(хлорметил)-3-гептил-1,2,4-оксадиазола (промежуточное соединение 4, 7,00 г, 31 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-70% EtOAc/изогексан) с получением

трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-гептил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (5,84 г, 13 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 455,2 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,15 – 4,05 (м, 4H), 3,56 (ддд, J = 23,3, 11,1, 4,4 Гц, 1H), 3,40 – 3,29 (м, 1H), 3,23 (ддд, J = 16,8, 8,6, 4,3 Гц, 1H), 2,64 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,68 – 1,56 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,31 – 1,20 (м, 14H), 0,90 – 0,83 (м, 3H).

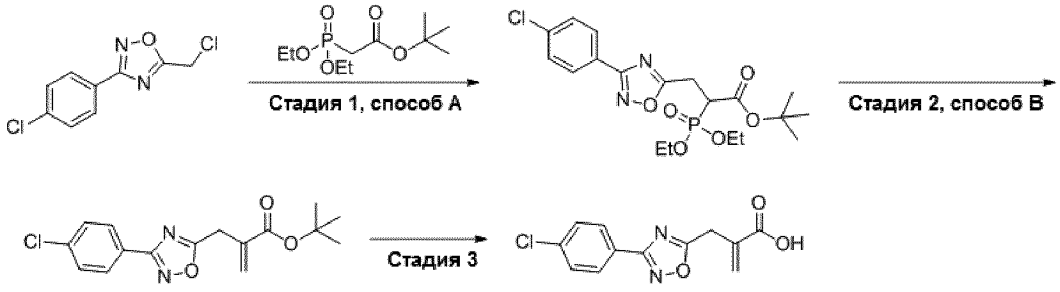
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-гептил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (5,84 г, 13,5 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-гептил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (3,42 г, 11 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 253,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,23 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,64 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,62 (с, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,30 – 1,21 (м, 8H), 0,89 – 0,82 (м, 3H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-гептил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (1,00 г, 3,24 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-гептил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,746 г, 2,9 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 253,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,79 (шс, 1H), 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,65 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,71 – 1,54 (м, 2H), 1,35 – 1,19 (м, 8H), 0,95 – 0,78 (м, 3H).

Пример 7. 2-((3-(4-Хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 1, способ A, используя ТГФ вместо NMP, из 5-(хлорметил)-3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазола (промежуточное соединение 7,

4,00 г, 17 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на обращенно-фазовой флэш-колонке C18 (5-75% MeCN/вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением трет-бутил-3-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (3,06 г, 6,2 ммоль, чистота 90%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,03 – 7,95 (м, 2H), 7,71 – 7,62 (м, 2H), 4,17 – 4,05 (м, 4H), 3,75 – 3,61 (м, 1H), 3,53 – 3,34 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,27 (к, J = 6,8 Гц, 6H). ЖХМС m/z 445,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

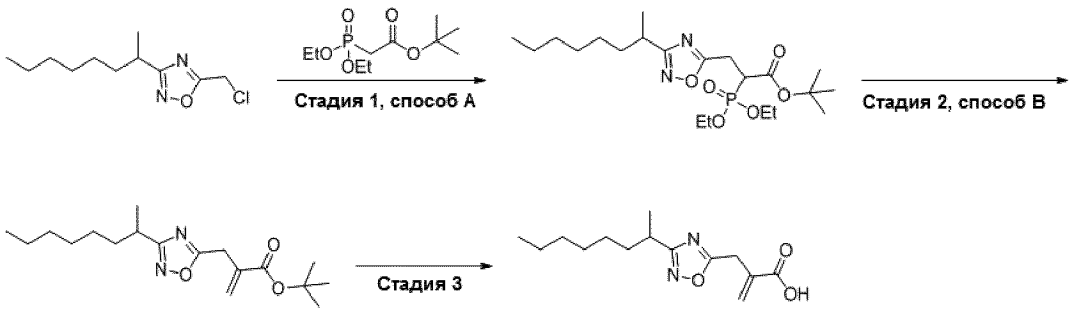
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (3,06 г, 6,2 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на обращенно-фазовой флэш-колонке C18 (5-75% MeCN/вода, 0,1% муравьиной кислоты), затем хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,30 г, 0,89 ммоль) в виде прозрачного и бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 265,1 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,04 – 7,94 (м, 2H), 7,69 – 7,60 (м, 2H), 6,29 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,03 – 5,95 (м, 1H), 4,05 (с, 2H), 1,34 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,300 г, 0,89 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на обращенно-фазовой флэш-колонке C18 (5-75% MeCN/вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением 2-((3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,232 г, 0,83 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 265,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,88 (шс, 1H), 8,07 – 7,91 (м, 2H), 7,70 – 7,56 (м, 2H), 6,33 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,07 – 5,90 (м, 1H), 4,04 (с, 2H).

Пример 8. 2-((3-(Октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 1, способ А, используя ТГФ вместо NMP, из 5-(хлорметил)-3-(октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазола (промежуточное соединение 8, 1,16 г, 4,78 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,62 г, 1,2 ммоль, чистота 90%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 469,1 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,14 – 4,03 (м, 4Н), 3,63 – 3,47 (м, 1Н), 3,40 – 3,32 (м, 1Н), 3,28 – 3,16 (м, 1Н), 2,94 – 2,82 (м, 1Н), 1,68 – 1,44 (м, 2Н), 1,37 (с, 9Н), 1,32 – 1,08 (м, 17Н), 0,84 (т, J = 6,8 Гц, 3Н).

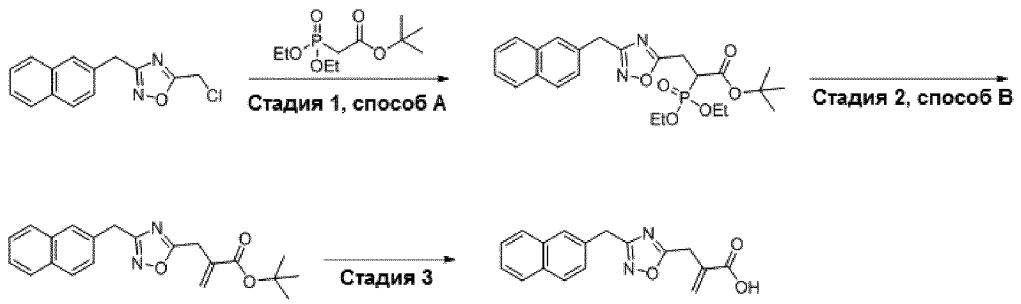
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,62 г, 1,2 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,36 г, 1,1 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 267,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,25 – 6,21 (м, 1Н), 5,92 – 5,88 (м, 1Н), 3,92 (с, 2Н), 2,97 – 2,81 (м, 1Н), 1,69 – 1,45 (м, 2Н), 1,34 (с, 9Н), 1,29 – 1,09 (м, 11Н), 0,90 – 0,80 (м, 3Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,38 г, 1,1 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,32 г, 1,1 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 267,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,80 (шс, 1Н), 6,30 – 6,26 (м, 1Н), 5,92 – 5,88 (м, 1Н), 3,91 (с, 2Н), 3,02 – 2,81 (м, 1Н), 1,69 – 1,57 (м, 1Н), 1,57 – 1,46 (м, 1Н), 1,33 – 1,06 (м, 11Н), 0,91 – 0,79 (м, 3Н).

Пример 9. 2-((3-(Нафталин-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 1, способ A, используя ТГФ вместо NMP, из 5-(хлорметил)-3-(нафталин-2-илметил)-1,2,4-оксадиазола (промежуточное соединение 9, 1,00 г, 3,7 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(нафталин-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,01 г, 1,8 ммоль, чистота 84%) в виде оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 497,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$).

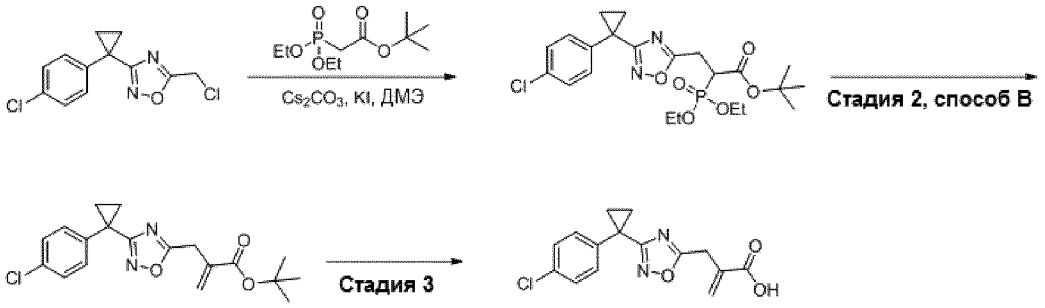
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(нафталин-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,01 г, 1,8 ммоль, чистота 84%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(нафталин-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,30 г, 0,85 ммоль) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 295,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,92 – 7,83 (м, 3H), 7,81 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,54 – 7,45 (м, 2H), 7,42 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 6,20 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,88 (т, J = 1,2 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 1,20 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(нафталин-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,30 г, 0,85 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(нафталин-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (180 мг, 0,58 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 295,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,82 (с, 1H), 7,93 – 7,84 (м, 3H), 7,80 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,54 – 7,46 (м, 2H), 7,43 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 6,26 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,91 (с, 2H).

Пример 10. 2-((3-(1-(4-Хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)ацетат (1,92 мл, 8,17 ммоль) добавляли к суспензии 5-(хлорметил)-3-(1-(4-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазола (промежуточное соединение 10, 2,00 г, 7,43 ммоль) и карбоната цезия (2,66 г, 8,17 ммоль) в ДМЭ (20 мл) при комнатной температуре. Нагревали реакционную смесь до 80 °C и перемешивали в течение 18 часов. Добавляли иодид калия (123 мг, 0,74 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 1 часа при 80 °C. Охлаждали смесь до комнатной температуры и выливали в воду (50 мл), и экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-60% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(1-(4-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,12 г, 1,6 ммоль, чистота 71%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 507,1 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,40 (с, 4Н), 4,15 – 3,99 (м, 4Н), 3,52 (ддд, J = 23,3, 10,9, 4,4 Гц, 1Н), 3,37 – 3,28 (м, 1Н), 3,20 (ддд, J = 16,8, 8,8, 4,4 Гц, 1Н), 1,56 – 1,37 (м, 4Н), 1,36 (с, 9Н), 1,25 (к, J = 6,8 Гц, 6Н).

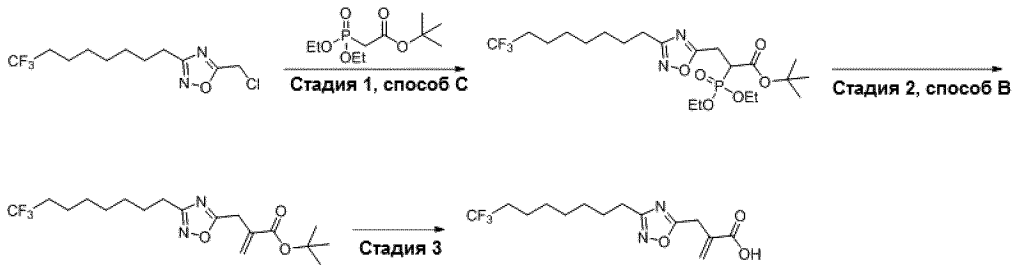
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-3-(3-(1-(4-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,12 г, 1,6 ммоль, чистота 71%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(1-(4-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (396 мг, 1,1 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 305,1/307,1 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,40 (с, 4Н), 6,21 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 5,88 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 3,89 (с, 2Н), 1,50 – 1,41 (м, 2Н), 1,41 – 1,34 (м, 2Н), 1,33 (с, 9Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(1-(4-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,394 г, 1,1 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-60% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(1-(4-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (206 мг, 0,67 ммоль) в виде бесцветного смолистого вещества. ЖХМС m/z 305,1/307,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,82 (с, 1H), 7,60 – 7,27 (м, 4H), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 3,89 (с, 2H), 1,51 – 1,34 (м, 4H).

Пример 11. 2-((3-(8,8,8-Трифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 1, способ C, из 5-(хлорметил)-3-(8,8,8-трифтороктил)-1,2,4-оксадиазола (промежуточное соединение 11, 4,30 г, 15,1 ммоль), за исключением того, что реакционную смесь не нагревали выше комнатной температуры. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-60% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(8,8,8-трифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (4,30 г, 1,7 ммоль, чистота 44%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 523,2 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,21 – 3,90 (м, 4H), 3,69 – 3,48 (м, 1H), 3,39 – 3,30 (м, 1H), 3,23 (ддд, J = 16,8, 8,7, 4,4 Гц, 1H), 2,69 – 2,60 (м, 2H), 2,29 – 2,13 (м, 2H), 1,68 – 1,55 (м, 2H), 1,50 – 1,42 (м, 2H), 1,41 – 1,14 (м, 21H)

Стадия 2

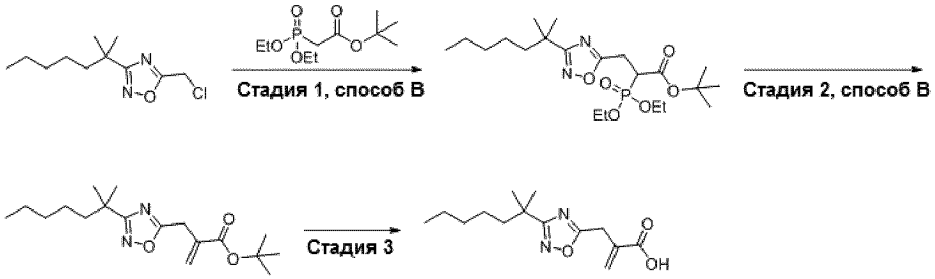
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(8,8,8-трифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (4,30 г, 8,59 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(8,8,8-трифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (1,84 г, 4,6 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 321,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,23 (д, J =

1,2 Гц, 1H), 5,92 – 5,86 (м, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,65 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,29 – 2,12 (м, 2H), 1,69 – 1,57 (м, 2H), 1,49 – 1,41 (м, 2H), 1,36 – 1,28 (м, 15H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(8,8,8-трифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (1,84 г, 4,89 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(8,8,8-трифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (1,39 г, 4,33 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 321,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,80 (с, 1H), 6,30 – 6,25 (м, 1H), 5,94 – 5,87 (м, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,65 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,30 – 2,15 (м, 2H), 1,68 – 1,56 (м, 2H), 1,51 – 1,40 (м, 2H), 1,37 – 1,25 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -64,76.

Пример 12. 2-((3-(2-Метилгептан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 1, способ B, из 5-(хлорметил)-3-(2-метилгептан-2-ил)-1,2,4-оксадиазола (0,60 г, 2,5 ммоль), за исключением того, что не использовали иодид натрия и не нагревали реакционную смесь выше комнатной температуры. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(2-метилгептан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,55 г, 1,1 ммоль, чистота 90%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 447,4 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,15 – 4,03 (м, 4H), 3,54 (ддд, J = 23,3, 11,1, 4,3 Гц, 1H), 3,40 – 3,32 (м, 1H), 3,31 – 3,17 (м, 1H), 1,60 – 1,52 (м, 2H), 1,37 (с, 10H), 1,31 – 1,12 (м, 16H), 1,08 (ддд, J = 13,8, 7,5, 5,3 Гц, 1H), 0,82 (т, J = 7,0 Гц, 3H).

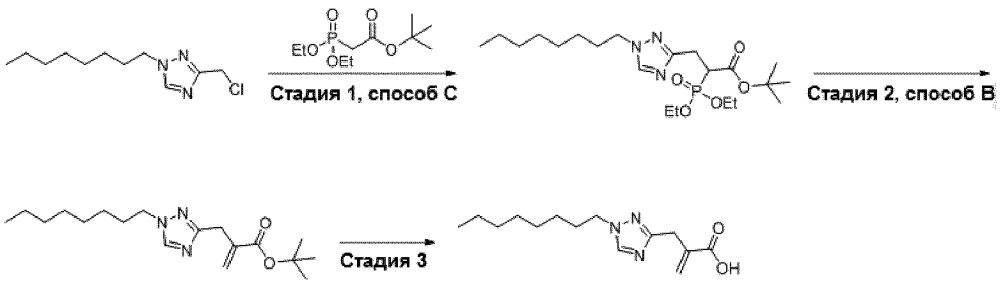
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(2-метилгептан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,55 г, 1,1 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(2-метилгептан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,30 г, 0,93 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 267,0 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,22 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,89 (к, J = 1,3 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 1,60 – 1,52 (м, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,27 – 1,12 (м, 10H), 1,11 – 1,01 (м, 2H), 0,81 (т, J = 7,0 Гц, 3H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(2-метилгептан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,30 г, 0,93 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(2-метилгептан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,16 г, 0,57 ммоль) в виде белого воскообразного вещества. ЖХМС m/z 267,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,78 (с, 1H), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,88 (к, J = 1,3 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 1,61 – 1,50 (м, 2H), 1,28 – 1,11 (м, 10H), 1,11 – 1,00 (м, 2H), 0,81 (т, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 13. 2-((1-Октил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 1, способ C, из 3-(хлорметил)-1-октил-1H-1,2,4-триазола (2,40 г, 10,4 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(1-октил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пропаноата (3,72 г, 5,4 ммоль, чистота 65%) в виде оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 466,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,36 (с, 1H), 4,10 – 4,03 (м, 6H), 3,39 – 3,29 (м, 1H), 3,13

(ддд, J = 15,5, 11,8, 7,1 Гц, 1H), 2,92 (ддд, J = 15,5, 9,6, 3,3 Гц, 1H), 1,74 – 1,69 (м, 2H), 1,33 (с, 9H), 1,27 – 1,21 (м, 16H), 0,86 – 0,83 (м, 3H).

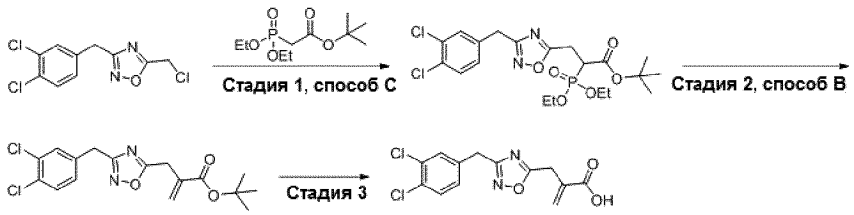
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(1-октил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пропаноата (3,72 г, 5,4 ммоль, чистота 65%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((1-октил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)акрилата (1,60 г, 4,98 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 344,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,36 (с, 1H), 6,05 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,61 – 5,49 (м, 1H), 4,07 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,80 – 1,63 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,30 – 1,14 (м, 10H), 0,88 – 0,82 (м, 3H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((1-октил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)акрилата (1,60 г, 4,98 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((1-октил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)акриловой кислоты (1,17 г, 4,40 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 266,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,48 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 6,12 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,53 (к, J = 1,6 Гц, 1H), 4,08 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,73 (п, J = 7,1 Гц, 2H), 1,31 – 1,15 (м, 10H), 0,85 (т, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 14. 2-((3-(3,4-Дихлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 1, способ C, из 5-(хлорметил)-3-(3,4-дихлорбензил)-1,2,4-оксадиазола (5,00 г, 18,0 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-60% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(3,4-дихлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (2,74 г, 3,1 ммоль, чистота 55%) в виде оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 437,1/439,1 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$).

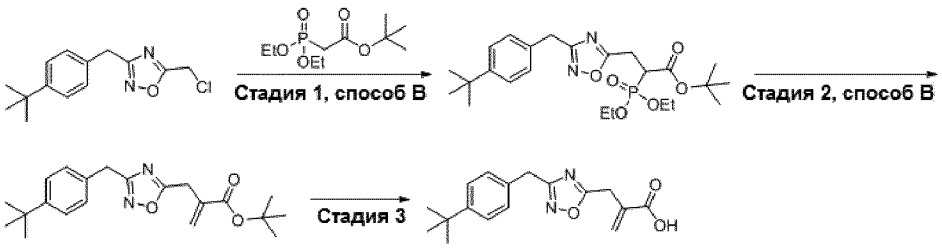
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-3-(3-(3,4-дихлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (2,74 г, 3,1 ммоль, чистота 55%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(3,4-дихлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,39 г, 0,80 ммоль, чистота 76%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 315,6 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,62 – 7,54 (м, 2Н), 7,29 (дд, J = 8,2, 2,1 Гц, 1Н), 6,21 (с, 1Н), 5,89 (с, 1Н), 4,10 (с, 2Н), 3,91 (с, 2Н), 1,23 (с, 9Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(3,4-дихлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,39 г, 0,80 ммоль, чистота 76%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(3,4-дихлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (239,91 мг, 0,76 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 314,8 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,83 (с, 1Н), 7,65 – 7,54 (м, 2Н), 7,29 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1Н), 6,28 (с, 1Н), 5,92 (с, 1Н), 4,12 (с, 2Н), 3,92 (с, 2Н).

Пример 15. 2-((3-(4-(Трет-бутил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 1, способ В, из 3-(4-(трет-бутил)бензил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазола (2,33 г, 6,51 ммоль, чистота 74%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(4-(трет-бутил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,0 г, 2,0 ммоль) в виде оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 503,3 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,35 – 7,29

(м, 2H), 7,22 – 7,15 (м, 2H), 4,12 – 4,01 (м, 5H), 3,98 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 3,54 (ддд, J = 23,4, 10,9, 4,5 Гц, 1H), 3,22 (ддд, J = 16,8, 8,7, 4,5 Гц, 1H), 1,30 – 1,20 (м, 24H).

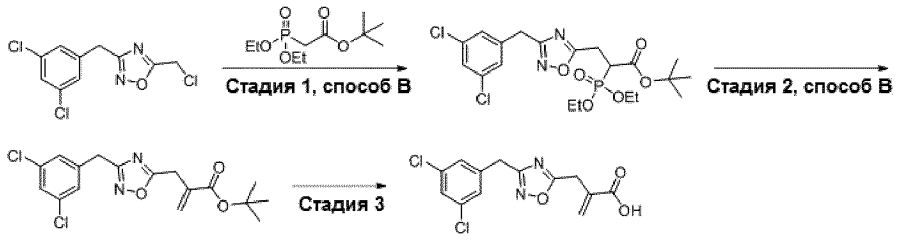
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-(4-(трет-бутил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,0 г, 2,1 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-(трет-бутил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,30 г, 0,58 ммоль, чистота 69%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 300,8 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,33 – 7,30 (м, 2H), 7,21 – 7,17 (м, 2H), 6,21 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,88 (к, J = 1,3 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,90 (д, J = 1,0 Гц, 2H), 1,25 (с, 9H), 1,24 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-(трет-бутил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,30 г, 0,58 ммоль, чистота 69%). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (препаративная колонка C18 Waters X-Select, 5 мкм, 30x100 мм, 40-70% MeCN в воде, 0,1% муравьиной кислоты) с получением 2-((3-(4-(трет-бутил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (100 мг, 0,33 ммоль) в виде вязкого желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 300,8 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,84 (с, 1H), 7,40 – 7,28 (м, 2H), 7,25 – 7,14 (м, 2H), 6,26 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,90 (д, J = 1,0 Гц, 2H), 1,26 (с, 9H).

Пример 16. 2-((3-(3,5-Дихлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 1, способ B, из 5-(хлорметил)-3-(3,5-дихлорбензил)-1,2,4-оксадиазола (4,18 г, 9,2 ммоль, чистота 61%), за исключением того, что не использовали иодид натрия. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(3,5-дихлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,0 г, 2,0 ммоль) в виде

оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 503,3 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,35 – 7,29 (м, 2Н), 7,22 – 7,15 (м, 2Н), 4,12 – 4,01 (м, 5Н), 3,98 (д, J = 1,6 Гц, 2Н), 3,54 (ддд, J = 23,4, 10,9, 4,5 Гц, 1Н), 3,22 (ддд, J = 16,8, 8,7, 4,5 Гц, 1Н), 1,30 – 1,20 (м, 24Н).

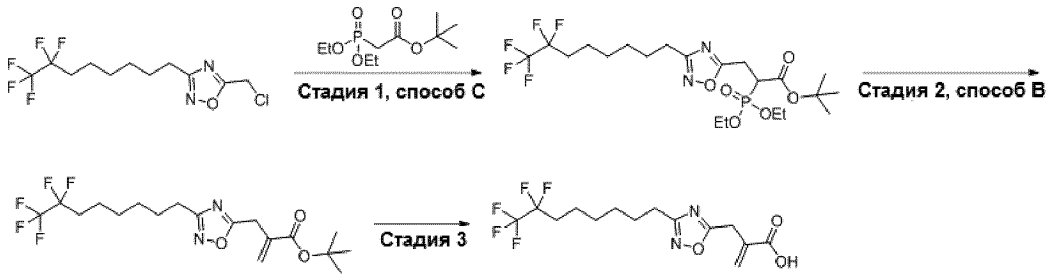
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-3-(3-(3,5-дихлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,0 г, 2,0 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(3,5-дихлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,61 г, 1,6 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 313,0 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,52 (т, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,38 (д, J = 2,0 Гц, 2Н), 6,22 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 5,90 (к, J = 1,3 Гц, 1Н), 4,13 (с, 2Н), 3,93 (д, J = 1,1 Гц, 2Н), 1,25 (с, 9Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(3,5-дихлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (610 мг, 1,57 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(3,5-дихлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (230 мг, 0,71 ммоль) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 313,5/315,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,82 (с, 1Н), 7,52 (т, J = 1,9 Гц, 1Н), 7,39 (д, J = 1,9 Гц, 2Н), 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 5,93 (к, J = 1,2 Гц, 1Н), 4,14 (с, 2Н), 3,93 (д, J = 1,2 Гц, 2Н).

Пример 17. 2-((3-(7,7,8,8,8-Пентафтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 1, способ С, из 5-(хлорметил)-3-(7,7,8,8,8-пентафтороктил)-1,2,4-оксадиазола (2,74 г, 8,53 ммоль), за исключением того, что реакционную смесь нагревали до 60 °С. Неочищенный продукт очищали хроматографией

на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(7,7,8,8,8-пентафтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,754 г, 1,3 ммоль, чистота 90%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 558,9 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,17 – 3,95 (м, 4Н), 3,55 (ддд, J = 23,3, 11,0, 4,4 Гц, 1Н), 3,42 – 3,28 (м, 2Н), 3,22 (ддд, J = 16,8, 8,6, 4,4 Гц, 1Н), 2,65 (т, J = 7,4 Гц, 2Н), 2,15 (тк, J = 16,2, 7,8 Гц, 2Н), 1,68 – 1,55 (м, 2Н), 1,48 (п, J = 7,6, 6,8 Гц, 14Н), 1,29 – 1,19 (м, 6Н).

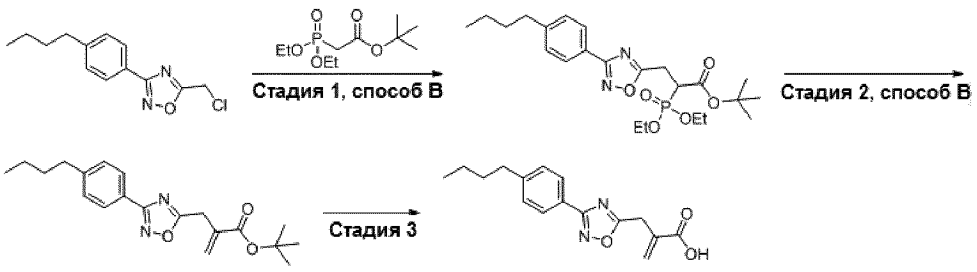
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(7,7,8,8,8-пентафтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,754 г, 1,3 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(7,7,8,8,8-пентафтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,326 г, 0,78 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 357,6 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,23 (с, 1Н), 5,90 (с, 1Н), 3,91 (с, 2Н), 2,66 (т, J = 7,4 Гц, 2Н), 2,27 – 2,07 (м, 2Н), 1,63 (п, J = 7,4 Гц, 2Н), 1,55 – 1,43 (м, 3Н), 1,43 – 1,27 (м, 12Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(7,7,8,8,8-пентафтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,326 г, 0,78 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(7,7,8,8,8-пентафтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,188 г, 0,52 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 357,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,81 (с, 1Н), 6,28 (с, 1Н), 5,91 (с, 1Н), 3,91 (с, 2Н), 2,66 (т, J = 7,5 Гц, 2Н), 2,17 (тт, J = 19,3, 7,8 Гц, 2Н), 1,64 (п, J = 7,4 Гц, 2Н), 1,56 – 1,44 (м, 2Н), 1,44 – 1,27 (м, 4Н).

Пример 18. 2-((3-(4-Бутилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 1, способ В, из 3-(4-бутилфенил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазола (2,80 г, 7,37 ммоль, чистота 66%), за исключением того, что не использовали иодид натрия. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(4-бутилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,72 г, 3,5 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 489,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,92 – 7,85 (м, 2Н), 7,41 – 7,35 (м, 2Н), 4,11 (кдд, J = 7,9, 6,6, 5,0 Гц, 4Н), 3,67 (ддд, J = 23,4, 10,8, 4,6 Гц, 1Н), 3,52 – 3,33 (м, 2Н), 2,69 – 2,62 (м, 2Н), 1,64 – 1,53 (м, 2Н), 1,38 (с, 9Н), 1,27 (к, J = 6,9 Гц, 8Н), 0,91 (т, J = 7,3 Гц, 3Н).

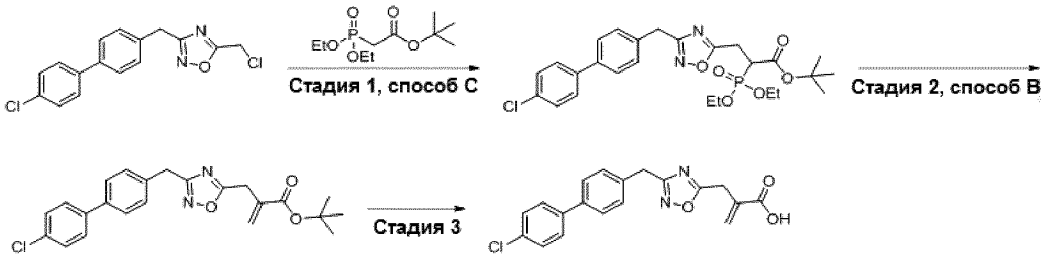
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-3-(3-(4-бутилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,72 г, 3,5 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-бутилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (1,0 г, 2,8 ммоль) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 287,1 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,92 – 7,86 (м, 2Н), 7,42 – 7,34 (м, 2Н), 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 5,97 (к, J = 1,3 Гц, 1Н), 4,03 (с, 2Н), 2,69 – 2,61 (м, 2Н), 1,63 – 1,53 (м, 2Н), 1,34 (м, 11Н), 0,91 (т, J = 7,3 Гц, 3Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-бутилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (1,0 г, 2,8 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(4-бутилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (775 мг, 2,7 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 286,7 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,81 (с, 1Н), 7,94 – 7,83 (м, 2Н), 7,41 – 7,34 (м, 2Н), 6,33 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 6,00 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 4,02 (с, 2Н), 2,69 – 2,61 (м, 2Н), 1,64 – 1,53 (м, 2Н), 1,32 (г, J = 7,4 Гц, 2Н), 0,90 (т, J = 7,4 Гц, 3Н).

Пример 19. 2-((3-((4'-Хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 1, способ C, из 3-((4'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазола (1,52 г, 1 экв., 4,76 ммоль), за исключением того, что реакционную смесь нагревали до 60 °C. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-((4'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,529 г, 0,89 ммоль, чистота 90%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 559,5 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,71 – 7,56 (м, 4H), 7,55 – 7,47 (м, 2H), 7,42 – 7,32 (м, 2H), 4,14 – 3,96 (м, 6H), 3,55 (ддд, J = 23,3, 10,9, 4,5 Гц, 1H), 3,42 – 3,18 (м, 2H), 1,31 – 1,18 (м, 15H).

Стадия 2

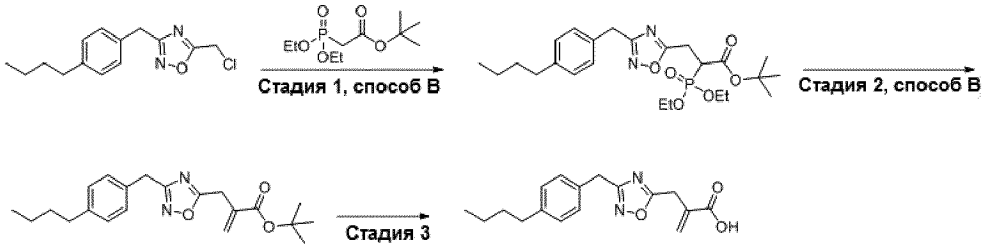
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из 3-(3-((4'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,529 г, 0,89 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-((4'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,178 г, 0,39 ммоль, чистота 91%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 355,6 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,70 – 7,64 (м, 2H), 7,64 – 7,58 (м, 2H), 7,54 – 7,48 (м, 2H), 7,41 – 7,35 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 1,25 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-((4'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,178 г, 0,39 ммоль, чистота 91%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-((4'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,2,4-

оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (72 мг, 0,20 ммоль) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 355,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,84 (с, 1Н), 7,72 – 7,66 (м, 2Н), 7,66 – 7,58 (м, 2Н), 7,54 – 7,48 (м, 2Н), 7,42 – 7,34 (м, 2Н), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 5,91 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 4,11 (с, 2Н), 3,92 (с, 2Н).

Пример 20. 2-((3-(4-Бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 1, способ B, из 3-(4-бутилбензил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазола (1,10 г, 3.9 ммоль), за исключением того, что не использовали иодид натрия. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(4-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,85 г, 1,8 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 481,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,16 (д, J = 8,2 Гц, 2Н), 7,11 (д, J = 8,2 Гц, 2Н), 4,13 – 4,01 (м, 4Н), 3,98 (с, 2Н), 3,64 – 3,46 (м, 1Н), 3,31 – 3,27 (м, 1Н), 3,27 – 3,16 (м, 1Н), 2,56 – 2,53 (м, 2Н), 1,58 – 1,45 (м, 2Н), 1,28 (с, 9Н), 1,26 – 1,18 (м, 8Н), 0,88 (т, J = 7,3 Гц, 3Н).

Стадия 2

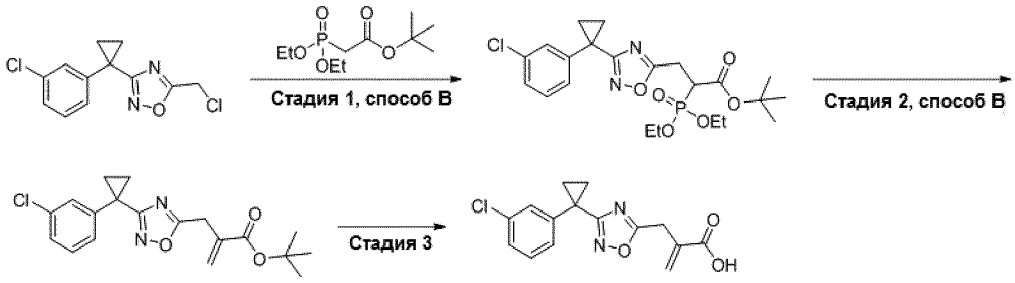
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из 3-(3-(4-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,85 г, 1,8 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/циклогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,62 г, 1,74 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 301,1 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,17 (д, J = 8,0 Гц, 2Н), 7,11 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 6,23 – 6,19 (м, 1Н), 5,90 – 5,86 (м, 1Н), 3,99 (с, 2Н), 3,90 (с, 2Н), 2,57 – 2,52 (м, 2Н), 1,59 – 1,46 (м, 2Н), 1,33 – 1,26 (м, 2Н), 1,25 (с, 9Н), 0,88 (т, J = 7,3 Гц, 3Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,62 г, 1,74 ммоль). Неочищенный

продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/гептан) с получением 2-((3-(4-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,523 г, 1,72 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 301,1 $(M+H)^+$ (ЭР$^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,81 (шс, 1Н), 7,17 (д, J = 8,2 Гц, 2Н), 7,13 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 6,29 – 6,25 (м, 1Н), 5,93 – 5,89 (м, 1Н), 4,00 (с, 2Н), 3,90 (с, 2Н), 2,57 – 2,53 (м, 2Н), 1,57 – 1,47 (м, 2Н), 1,34 – 1,23 (м, 2Н), 0,89 (т, J = 7,3 Гц, 3Н).

Пример 21. 2-((3-(1-(3-Хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 1, способ В, из 5-(хлорметил)-3-(1-(3-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазола (2,24 г, 7,41 ммоль, чистота 89%), за исключением того, что не использовали иодид натрия. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(1-(3-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,60 г, 3,3 ммоль) в виде вязкого желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 501,2 $(M+Na)^+$ (ЭР$^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,43 – 7,39 (м, 1Н), 7,40 – 7,32 (м, 3Н), 4,14 – 3,99 (м, 4Н), 3,53 (ддд, J = 23,3, 10,9, 4,4 Гц, 1Н), 3,38 – 3,27 (м, 1Н), 3,21 (ддд, J = 16,8, 8,9, 4,5 Гц, 1Н), 1,54 – 1,39 (м, 4Н), 1,36 (с, 9Н), 1,29 – 1,21 (м, 6Н).

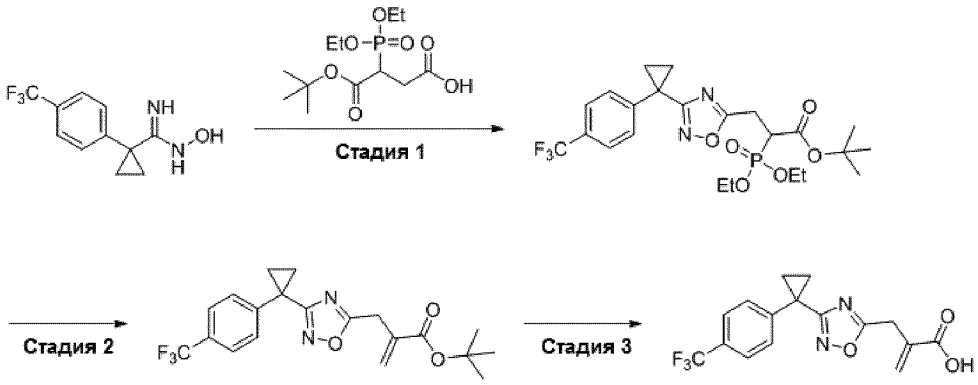
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-3-(3-(1-(3-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,60 г, 3,3 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/циклогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(1-(3-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,88 г, 2,3 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 383,1 $(M+Na)^+$ (ЭР$^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,44 – 7,41 (м, 1Н), 7,41 – 7,32 (м, 3Н), 6,22 (д, J = 1,1 Гц, 1Н), 5,89 (к, J = 1,3 Гц, 1Н), 3,90 (с, 2Н), 1,48 – 1,39 (м, 4Н), 1,34 (с, 9Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(1-(3-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,88 г, 2,3 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гептан) с получением 2-((3-(1-(3-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (670 мг, 2,1 ммоль) в виде бесцветного смолистого вещества. ЖХМС m/z 305,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,84 (с, 1H), 7,46 – 7,43 (м, 1H), 7,40 – 7,33 (м, 3H), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 3,89 (с, 2H), 1,51 – 1,38 (м, 4H).

Пример 22. 2-((3-(1-(4-(Трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ A, из N-гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-карбоксимидамида (1,12 г, 1,5 экв., 4,59 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,532 г, 0,93 ммоль, чистота 91%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 541,1 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,69 (дд, J = 11,6, 8,1 Гц, 2H), 7,57 (дд, J = 18,7, 8,0 Гц, 2H), 4,14 – 3,99 (м, 4H), 3,52 (ддд, J = 23,3, 10,9, 4,4 Гц, 1H), 3,39 – 3,26 (м, 1H), 3,20 (ддд, J = 16,8, 8,9, 4,4 Гц, 1H), 1,57 – 1,14 (м, 19H).

Стадия 2

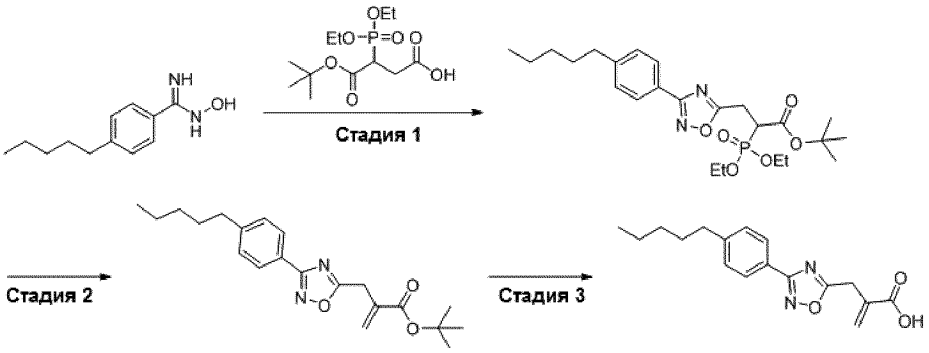
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,532 г, 0,93 ммоль, чистота 91%). Неочищенный продукт очищали

хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,107 г, 0,27 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 339,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,70 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,60 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,21 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 3,90 (с, 2H), 1,56 – 1,39 (м, 4H), 1,32 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,107 г, 0,27 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (70 мг, 0,20 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 339,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,82 (с, 1H), 7,71 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,61 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 1,58 – 1,39 (м, 4H).

Пример 23. 2-((3-(4-Пентилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой В, способ А, из N-гидрокси-4-пентилбензимидамида (0,95 г, 1,5 экв., 4,6 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-пентилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,509 г, 1,0 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 503,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,93 – 7,84 (м, 2H), 7,43 – 7,34 (м, 2H), 4,18 – 4,04 (м, 4H), 3,67 (ддд, J = 23,4, 10,8, 4,6 Гц, 1H), 3,52 – 3,27 (м, 2H), 2,65 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 1,61 (п, J = 7,5 Гц, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,34 – 1,22 (м, 10H), 0,88 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

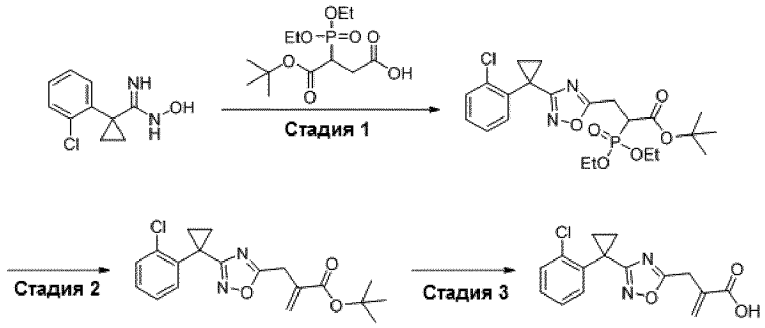
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-пентилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,509 г, 1,0 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-пентилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,268 г, 0,74 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 301,5 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,93 – 7,86 (м, 2H), 7,42 – 7,35 (м, 2H), 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,97 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 2,66 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 1,60 (п, J = 7,4 Гц, 2H), 1,40 – 1,22 (м, 13H), 0,87 (т, J = 6,9 Гц, 3H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-пентилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,268 г, 0,74 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(4-пентилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (185 мг, 0,61 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 301,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,87 (с, 1H), 7,95 – 7,84 (м, 2H), 7,44 – 7,32 (м, 2H), 6,33 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,02 (д, J = 1,1 Гц, 2H), 2,65 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 1,70 – 1,52 (м, 2H), 1,41 – 1,19 (м, 4H), 0,87 (т, J = 6,9 Гц, 3H).

Пример 24. 2-((3-(1-(2-Хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ A, из 1-(2-хлорфенил)-N-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамида (729 мг, 2,77 ммоль, чистота 80%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на обращенно-фазовой флэш-колонке C18 (5-75% (0,1% муравьиной кислоты в MeCN) / (0,1% муравьиной кислоты в воде)) с получением трет-бутил-3-(3-(1-(2-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,43 г, 0,84 ммоль) в виде прозрачного бесцветного

смолистого вещества. ЖХМС m/z 485,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,55 – 7,43 (м, 2Н), 7,41 – 7,29 (м, 2Н), 4,14 – 4,01 (м, 4Н), 3,59 – 3,45 (м, 1Н), 3,36 – 3,13 (м, 2Н), 1,66 – 1,50 (м, 2Н), 1,43 – 1,39 (м, 2Н), 1,37 (с, 9Н), 1,30 – 1,20 (м, 6Н).

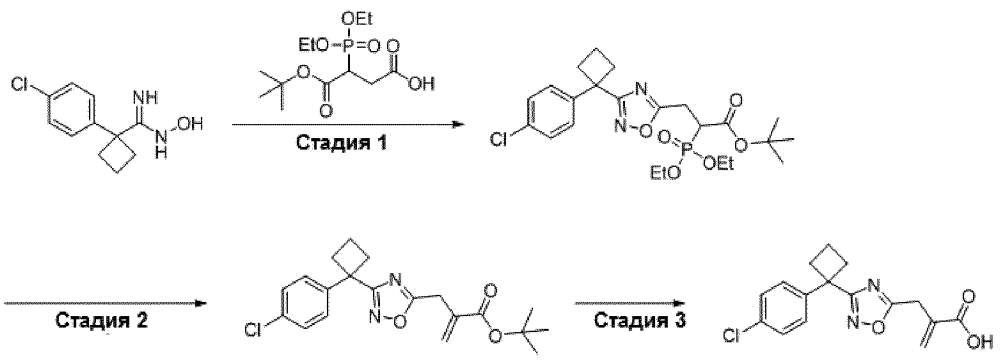
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-3-(3-(1-(2-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,43 г, 0,84 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(1-(2-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,300 г, 0,79 ммоль) в виде прозрачного и бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 305,1 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,56 – 7,44 (м, 2Н), 7,41 – 7,32 (м, 2Н), 6,24 – 6,19 (м, 1Н), 5,90 – 5,86 (м, 1Н), 3,89 (с, 2Н), 1,61 – 1,54 (м, 2Н), 1,44 – 1,37 (м, 2Н), 1,34 (с, 9Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(1-(2-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,300 г, 0,79 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(1-(2-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,225 г, 0,70 ммоль) в виде бесцветного смолистого вещества. ЖХМС m/z 305,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,83 (шс, 1Н), 7,56 – 7,50 (м, 1Н), 7,49 – 7,43 (м, 1Н), 7,41 – 7,30 (м, 2Н), 6,28 – 6,23 (м, 1Н), 5,91 – 5,86 (м, 1Н), 3,89 (с, 2Н), 1,66 – 1,51 (м, 2Н), 1,47 – 1,28 (м, 2Н).

Пример 25. 2-((3-(1-(4-Хлорфенил)циклобутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ A, из 1-(4-хлорфенил)-N-гидроксициклобутан-1-карбоксимидамида (596 мг, 1 экв., 2,18 ммоль, чистота 82%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(1-(4-хлорфенил)циклобутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (602 мг, 0,72 ммоль, чистота 60%) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 520,5 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,41 – 7,36 (м, 2H), 7,32 – 7,26 (м, 2H), 4,10 – 4,00 (м, 4H), 3,52 (ддд, J = 23,3, 10,9, 4,6 Гц, 1H), 3,38 – 3,17 (м, 2H), 2,80 – 2,57 (м, 4H), 2,09 – 1,86 (м, 2H), 1,27 (с, 9H), 1,25 – 1,20 (м, 6H).

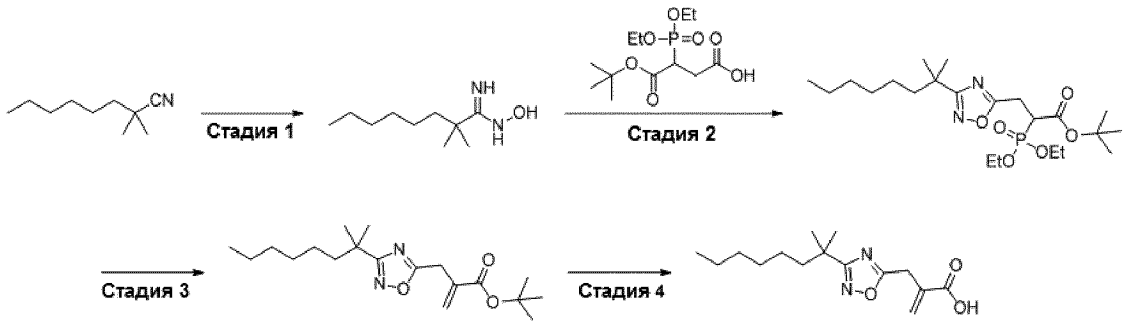
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-(1-(4-хлорфенил)циклобутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (602 мг, 0,72 ммоль, чистота 60%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(1-(4-хлорфенил)циклобутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (250 мг, 0,64 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 319,2/321,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,41 – 7,35 (м, 2H), 7,33 – 7,26 (м, 2H), 6,21 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,87 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 2,80 – 2,71 (м, 2H), 2,68 – 2,57 (м, 2H), 2,09 – 1,85 (м, 2H), 1,20 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(1-(4-хлорфенил)циклобутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (250 мг, 0,64 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-60% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(1-(4-хлорфенил)циклобутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (164 мг, 0,50 ммоль) в виде вязкого бесцветного смолистого вещества. ЖХМС m/z 319,1/321,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,81 (с, 1H), 7,44 – 7,36 (м, 2H), 7,34 – 7,27 (м, 2H), 6,26 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,88 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 2,81 – 2,70 (м, 2H), 2,68 – 2,56 (м, 2H), 2,09 – 1,98 (м, 1H), 1,97 – 1,83 (м, 1H).

Пример 26. 2-((3-(2-Метилоктан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Смесь гидрохлорида гидроксиламина (1,22 г, 17,6 ммоль) и бикарбоната натрия (1,48 г, 17,6 ммоль) в IPA (20 мл) перемешивали в течение 15 минут. Добавляли 2,2-диметилоктаннитрил (2,50 г, 14,7 ммоль, чистота 90%) и нагревали смесь до 85 °C, и перемешивали в течение 22 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, фильтровали и промывали IPA (3 x 20 мл). Концентрировали фильтрат с получением N-гидрокси-2,2-диметилоктанимидамида (2,70 г, 14 ммоль) в виде вязкого оранжевого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии.

Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой B, способ A, из неочищенного N-гидрокси-2,2-диметилоктанимидамида (1,44 г, 7,35 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(2-метилоктан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,92 г, 2,1 ммоль, чистота 50%) в виде светло-коричневого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 483,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,15 – 3,99 (м, 4H), 3,54 (ддд, J = 23,3, 11,1, 4,3 Гц, 1H), 3,40 – 3,28 (м, 1H), 3,23 (ддд, J = 16,7, 8,7, 4,3 Гц, 1H), 1,40 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,37 (с, 9H), 1,29 – 1,16 (м, 10H), 1,03 (с, 6H), 0,88 – 0,81 (м, 6H).

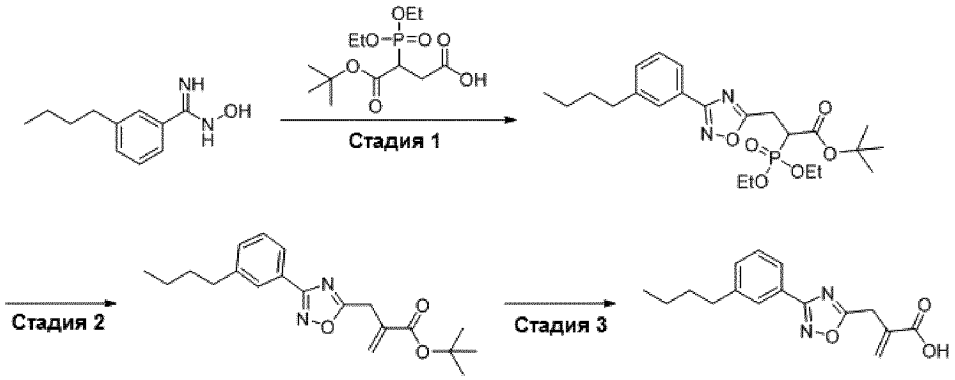
Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(2-метилоктан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,92 г, 2,1 ммоль, чистота 50%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(2-метилоктан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (504 мг, 1,5 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 337,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,23 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,89 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 1,61 – 1,53 (м, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,25 (с, 6H), 1,23 – 1,13 (м, 6H), 1,13 – 1,01 (м, 2H), 0,83 (т, J = 6,9 Гц, 3H).

Стадия 4

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(2-метилоктан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (504 мг, 1,5 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(2-метилоктан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (405 мг, 1,4 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 281,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,67 (с, 1H), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,88 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 1,61 – 1,50 (м, 2H), 1,30 – 1,10 (м, 12H), 1,10 – 0,99 (м, 2H), 0,83 (т, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 27. 2-((3-(3-Бутилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ A, из 3-бутил-N-гидроксибензимидамида (728 мг, 1,1 экв., 3,37 ммоль, чистота 89%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на обращенно-фазовой флэш-колонке C18 (5-85% (0,1% муравьиной кислоты в MeCN)/(0,1% муравьиной кислоты в воде) с получением трет-бутил-3-(3-(3-бутилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,65 г, 1,3 ммоль, чистота 90%) в виде прозрачного бесцветного смолистого вещества. ЖХМС m/z 411,1 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,85 – 7,73 (м, 2H), 7,54 – 7,37 (м, 2H), 4,18 – 4,07 (м, 4H), 3,76 – 3,59 (м, 1H), 3,53 – 3,38 (м, 2H), 2,72 – 2,61 (м, 2H), 1,65 – 1,52 (м, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,36 – 1,21 (м, 8H), 0,91 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

Стадия 2

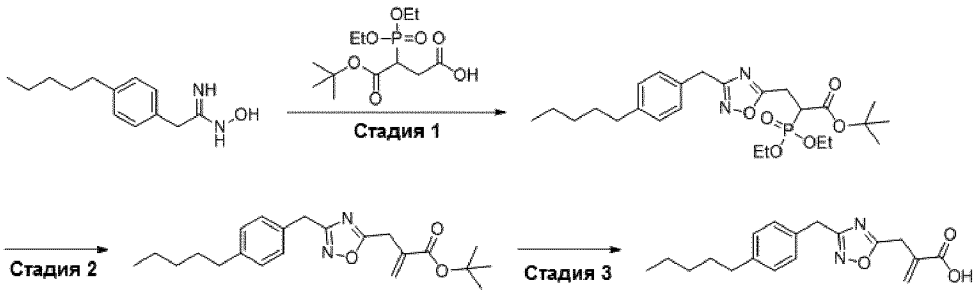
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-(3-бутилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,65 г, 1,3 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(3-бутилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,400 г, 1,1 ммоль) в виде прозрачного и бесцветного маслянистого

вещества. ЖХМС m/z 287,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,84 – 7,76 (м, 2H), 7,53 – 7,37 (м, 2H), 6,31 – 6,25 (м, 1H), 6,00 – 5,93 (м, 1H), 4,04 (с, 2H), 2,73 – 2,61 (м, 2H), 1,64 – 1,52 (м, 2H), 1,38 – 1,26 (м, 11H), 0,91 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(3-бутилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,400 г, 1,1 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(3-бутилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (190 мг, 0,66 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 287,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,87 (с, 1H), 7,82 – 7,75 (м, 2H), 7,49 – 7,38 (м, 2H), 6,33 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,00 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 2,71 – 2,60 (м, 2H), 1,63 – 1,51 (м, 2H), 1,38 – 1,25 (м, 2H), 0,90 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

Пример 28. 2-((3-(4-Пентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ A, из N-гидрокси-2-(4-пентилфенил)ацетимидамида (780 мг, 1,05 экв., 3,22 ммоль, чистота 91%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на обращенно-фазовой флэш-колонке C18 (5-75% (0,1% муравьиной кислоты в MeCN)/(0,1% муравьиной кислоты в воде) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-пентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,27 г, 0,52 ммоль) в виде прозрачного бледно-коричневого смолистого вещества. ЖХМС m/z 495 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,18 – 7,14 (м, 2H), 7,13 – 7,09 (м, 2H), 4,13 – 4,01 (м, 4H), 3,98 (с, 2H), 3,61 – 3,48 (м, 1H), 3,32 – 3,16 (м, 4H), 1,60 – 1,49 (м, 2H), 1,28 (с, 9H), 1,26 – 1,19 (м, 10H), 0,85 (т, J = 6,9 Гц, 3H).

Стадия 2

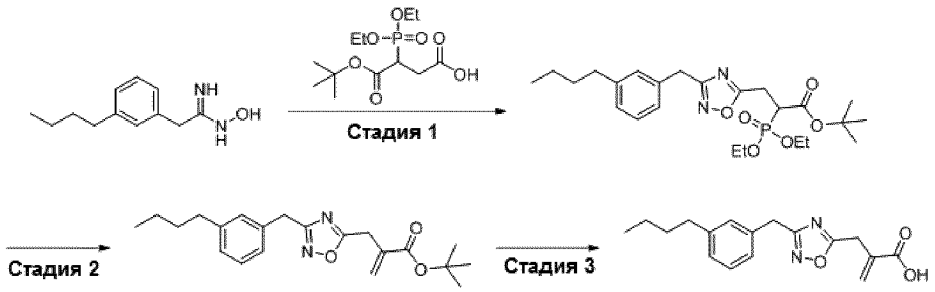
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-пентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,27 г, 0,52

ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-пентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,12 г, 0,31 ммоль) в виде прозрачного и бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 315,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,11 (д, J = 8,2 Гц, 2Н), 6,25 – 6,16 (м, 1Н), 5,92 – 5,81 (м, 1Н), 3,99 (с, 2Н), 3,90 (с, 2Н), 2,56 – 2,52 (м, 2Н), 1,60 – 1,46 (м, 2Н), 1,34 – 1,18 (м, 13Н), 0,85 (т, J = 7,0 Гц, 3Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-пентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,12 г, 0,31 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(4-пентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (50 мг, 0,16 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 315,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,84 (с, 1Н), 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,13 (д, J = 8,0 Гц, 2Н), 6,26 (с, 1Н), 5,90 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 4,00 (с, 2Н), 3,90 (с, 2Н), 2,54 (д, J = 7,7 Гц, 2Н), 1,54 (п, J = 7,4 Гц, 2Н), 1,28 (дддд, J = 14,9, 9,3, 6,8, 2,1 Гц, 4Н), 0,86 (т, J = 6,9 Гц, 3Н).

Пример 29. 2-((3-(3-Бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой В, способ В, из 2-(3-бутилфенил)-N-гидроксиацетимидамида (2,66 г, 1 экв., 11,2 ммоль, чистота 87%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(3-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,68 г, 2,9 ммоль, чистота 84%) в виде темно-оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 503,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 2

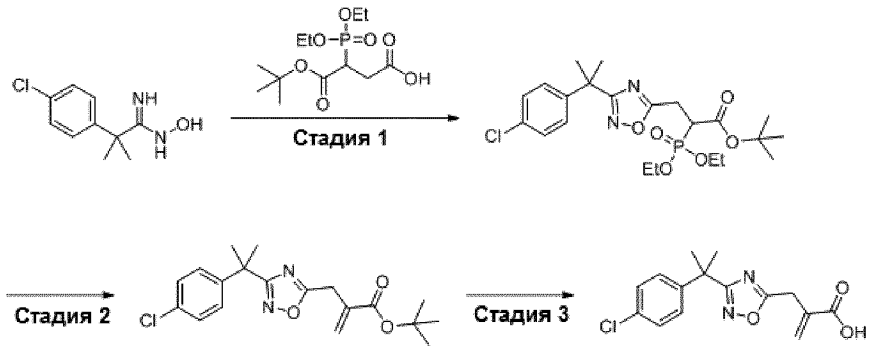
Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-3-(3-(3-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,68 г, 2,9 ммоль,

чистота 84%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(3-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,98 г, 2,6 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 300,7 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,20 (т, J = 7,5 Гц, 1Н), 7,07 (тд, J = 7,9, 1,9 Гц, 3Н), 6,21 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 5,88 (т, J = 1,3 Гц, 1Н), 4,00 (с, 2Н), 3,90 (с, 2Н), 2,54 (д, J = 7,6 Гц, 2Н), 1,52 (тт, J = 8,3, 6,5 Гц, 2Н), 1,32 – 1,26 (м, 2Н), 1,25 (с, 9Н), 0,89 (т, J = 7,3 Гц, 3Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(3-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,98 г, 2,6 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(3-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (700 мг, 2,2 ммоль) в виде вязкого желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 301,6 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,81 (с, 1Н), 7,21 (т, J = 7,5 Гц, 1Н), 7,10 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 7,09 – 7,02 (м, 2Н), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 5,90 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 4,01 (с, 2Н), 3,91 (с, 2Н), 2,54 (т, J = 7,7 Гц, 2Н), 1,53 (тт, J = 7,9, 6,4 Гц, 2Н), 1,30 (г, J = 7,3 Гц, 2Н), 0,89 (т, J = 7,3 Гц, 3Н).

Пример 30. 2-((3-(2-(4-Хлорфенил)пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой В, способ А, из 2-(4-хлорфенил)-N-гидрокси-2-метилпропанимидамида (0,98 г, 4,6 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,320 г, 0,65 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 509,2 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,39 – 7,33 (м, 2Н), 7,32 – 7,25 (м, 2Н), 4,15 – 3,98 (м,

4H), 3,51 (ддд, J = 23,3, 10,9, 4,4 Гц, 1H), 3,40 – 3,27 (м, 1H), 3,22 (ддд, J = 16,8, 8,7, 4,4 Гц, 1H), 1,65 (д, J = 3,7 Гц, 6H), 1,28 (с, 9H), 1,26 – 1,20 (м, 6H).

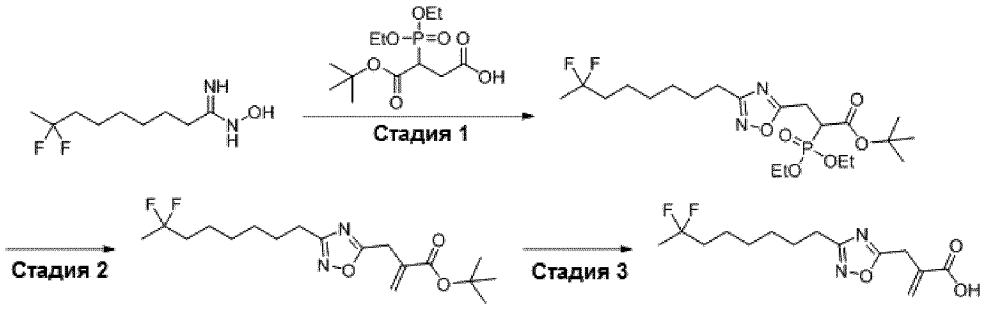
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-(2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,320 г, 0,65 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,133 г, 0,36 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 307,5 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,40 – 7,26 (м, 4H), 6,20 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 3,90 (с, 2H), 1,66 (с, 6H), 1,27 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,133 г, 0,36 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (78 мг, 0.25 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 307,5 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,83 (шс, 1H), 7,56 – 7,50 (м, 1H), 7,49 – 7,43 (м, 1H), 7,41 – 7,30 (м, 2H), 6,28 – 6,23 (м, 1H), 5,91 – 5,86 (м, 1H), 3,89 (с, 2H), 1,66 – 1,51 (м, 2H), 1,47 – 1,28 (м, 2H).

Пример 31. 2-((3-(7,7-Дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 8,8-дифтор-N-гидроксинонанимидамида (1,06 г, 5,07 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(7,7-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,28 г, 2,6 ммоль) в виде прозрачного желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 505,2 $(M+Na)^+$

(ЭР$^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,15 – 4,02 (м, 4H), 3,56 (ддд, J = 23,3, 11,1, 4,4 Гц, 1H), 3,39 – 3,33 (м, 1H), 3,23 (ддд, J = 16,8, 8,6, 4,4 Гц, 1H), 2,65 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,90 – 1,76 (м, 2H), 1,66 – 1,46 (м, 5H), 1,43 – 1,19 (м, 21H).

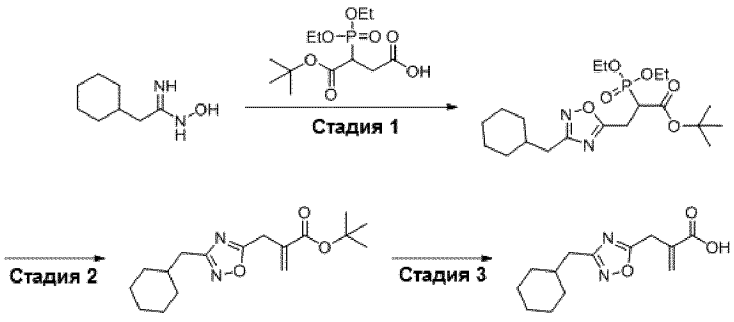
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(7,7-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,28 г, 2,6 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(7,7-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,650 г, 1,8 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 303,2 (M-tBu+H)$^+$ (ЭР$^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,23 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,96 – 5,83 (м, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,65 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,90 – 1,76 (м, 2H), 1,67 – 1,51 (м, 5H), 1,34 (с, 15H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(7,7-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,650 г, 1,8 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(7,7-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,479 г, 1,6 ммоль, 86%, чистота 98%) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества.
ЖХМС m/z 303,6 (M+H)$^+$ (ЭР$^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,81 (с, 1H), 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,65 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,92 – 1,75 (м, 2H), 1,70 – 1,51 (м, 5H), 1,44 – 1,25 (м, 6H).

Пример 32. 2-((3-(Циклогексилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 2-циклогексил-N-гидроксиацетимидамида (553 мг, 2,90 ммоль, чистота 82%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(циклогексилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (356 мг, 0,78 ммоль, чистота 94%) в виде бледно-коричневого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 431,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ ,67 (м, 1H), 4,17 – 4,01 (м, 4H), 3,56 (м, 1H), 3,41 – 3,17 (м, 2H), 2,53 (с, 1H), 1,72 – 1,54 (м, 6H), 1,41 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 1,37 (с, 9H), 1,26 (м, 6H), 1,19 – 1,08 (м, 2H), 1,03 – 0,91 (м, 2H).

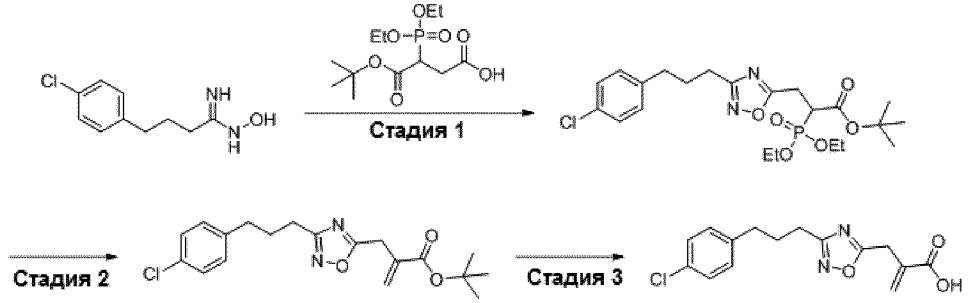
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-(циклогексилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (356 мг, 0,78 ммоль, чистота 94%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(циклогексилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (125 мг, 0,39 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 251,1 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,34 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 3,90 (с, 2H), 2,58 (д, J = 6,9 Гц, 2H), 1,77 – 1,65 (м, 6H), 1,43 (с, 9H), 1,35 – 1,17 (м, 3H), 1,09 – 0,97 (м, 2H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(циклогексилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (125 мг, 0,39 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(циклогексилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (55,6 мг, 0,20 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 251,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,82 (шс, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,32 (шс, 1H), 2,53 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 1,75 – 1,55 (м, 5H), 1,31 – 1,07 (м, 3H), 1,04 – 0,89 (м, 2H).

Пример 33. 2-((3-(3-(4-Хлорфенил)пропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ A, из 4-(4-хлорфенил)-N-гидроксибутанимидамида (1,00 г, 1 экв., 3,71 ммоль, чистота 79%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(3-(4-хлорфенил)пропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,73 г, 1,5 ммоль) в виде прозрачного оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 487,1/489,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,37 – 7,30 (м, 2H), 7,25 – 7,19 (м, 2H), 4,14 – 3,99 (м, 5H), 3,40 – 3,17 (м, 2H), 2,67 – 2,57 (м, 4H), 1,95 – 1,84 (м, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,29 – 1,19 (м, 6H).

Стадия 2

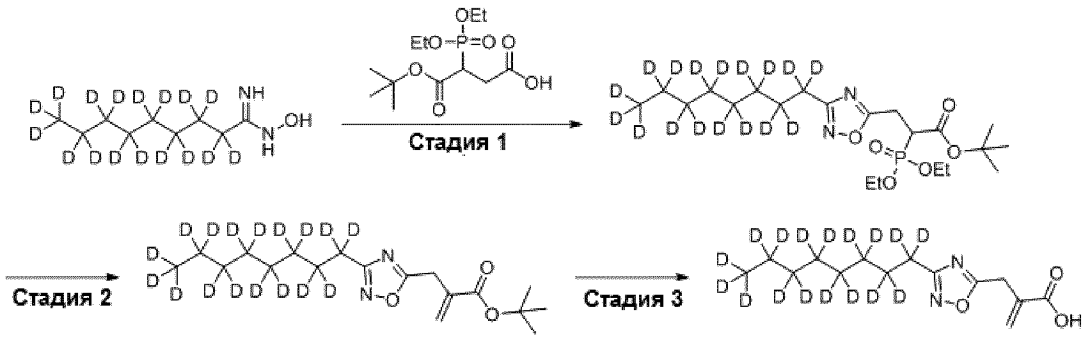
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-(3-(4-хлорфенил)пропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,73 г, 1,5 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(3-(4-хлорфенил)пропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,345 г, 0,92 ммоль) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 307,0/309,1 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,37 – 7,29 (м, 2H), 7,26 – 7,19 (м, 2H), 6,22 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,89 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,69 – 2,57 (м, 4H), 1,97 – 1,85 (м, 2H), 1,33 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(3-(4-хлорфенил)пропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,345 г, 0,92 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(3-(4-хлорфенил)пропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,23 г, 0,74 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 307,0/309,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,81 (с, 1H), 7,38 –

7,29 (м, 2H), 7,27 – 7,18 (м, 2H), 6,27 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 2,65 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,60 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 1,91 (п, J = 7,5 Гц, 2H).

Пример 34. 2-((3-(Октил-d17)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ A, из N-гидроксинонанимидамида-d17 (0,917 г, 1 экв., 4,84 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(октил-d17)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (145 мг, 0,30 ммоль) в виде прозрачного оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 464,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,14 – 4,03 (м, 4H), 3,55 (ддд, J = 23,3, 11,1, 4,3 Гц, 1H), 3,39 – 3,32 (м, 1H), 3,22 (ддд, J = 16,8, 8,6, 4,4 Гц, 1H), 1,36 (с, 9H), 1,29 – 1,21 (м, 6H).

Стадия 2

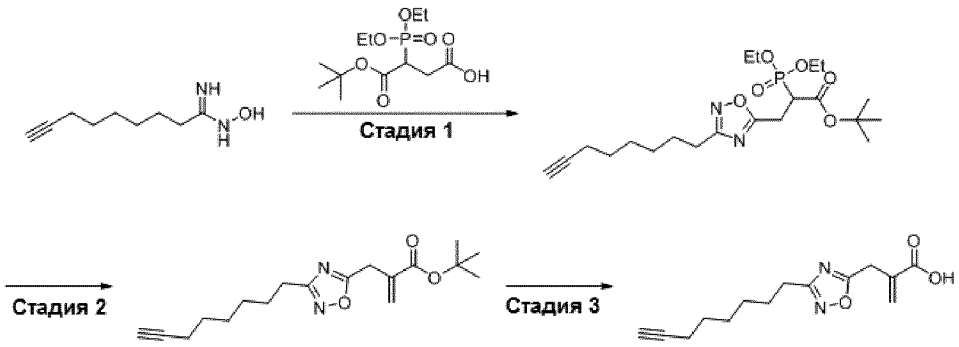
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(октил-d17)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (145 мг, 0,30 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(октил-d17)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (21 мг, 0,6 ммоль) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 284,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,35 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 5,70 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 0,6 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(октил-d17)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилат (21 мг, 0,6 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(октил-d17)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (3,5 мг, 12 мкмоль, 21%, чистота 100%) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС m/z 284,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,54 (с, 1H), 5,93 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,90 (дд, J = 1,4, 0,7 Гц, 2H). 1 протон, способный к обмену, был не виден.

Пример 35. 2-((3-(Окт-7-ин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из N-гидроксинон-8-инимидамида (1,00 г, 5,35 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(окт-7-ин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,68 г, 1,4 ммоль, чистота 90%) в виде темно-оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 465,1 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,15 – 4,03 (м, 4H), 3,63 – 3,50 (м, 2H), 3,29 – 3,12 (м, 1H), 2,73 (т, J = 2,6 Гц, 1H), 2,64 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,14 (тд, J = 6,8, 2,6 Гц, 2H), 1,68 – 1,57 (м, 2H), 1,45 – 1,39 (м, 4H), 1,37 (с, 9H), 1,29 – 1,21 (м, 8H).

Стадия 2

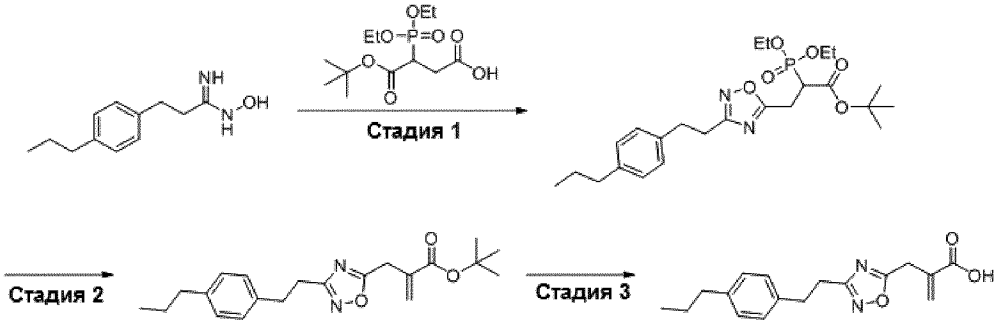
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(окт-7-ин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,68 г, 1,4 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(окт-7-ин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,22 г, 0,62 ммоль, чистота 90%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 262,9 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,23 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,73 (т, J = 2,7 Гц, 1H), 2,65 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,14 (тд, J = 6,8, 2,6 Гц, 2H), 1,63 (п, J = 7,4 Гц, 2H), 1,47 – 1,20 (м, 15H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(окт-7-ин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,22 г, 0,62 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением

2-((3-(окт-7-ин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (171 мг, 0,63 ммоль) в виде вязкого желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 267,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,80 (с, 1Н), 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 5,92 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 3,91 (с, 2Н), 2,74 (т, J = 2,7 Гц, 1Н), 2,65 (т, J = 7,4 Гц, 2Н), 2,14 (тд, J = 6,8, 2,6 Гц, 2Н), 1,63 (п, J = 7,5 Гц, 2Н), 1,48 – 1,13 (м, 6Н).

Пример 36. 2-((3-(4-Пропилфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из N-гидрокси-3-(4-пропилфенил)пропанимидамида (0,72 г, 1 экв., 2,7 ммоль, чистота 78%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-пропилфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,35 г, 0,60 ммоль, чистота 83%) в виде темно-оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 503,27 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,12 – 7,06 (м, 4Н), 4,14 – 4,04 (м, 4Н), 3,63 – 3,55 (м, 1Н), 3,42 – 3,33 (м, 1Н), 3,29 – 3,14 (м, 1Н), 2,98 – 2,86 (м, 4Н), 1,61 – 1,50 (м, 2Н), 1,38 (с, 9Н), 1,30 – 1,22 (м, 8Н), 0,88 (т, J = 7,3 Гц, 3Н).

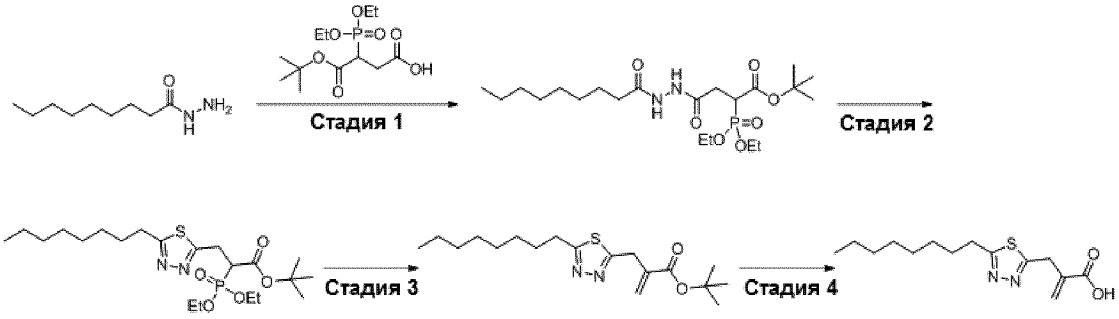
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-пропилфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,35 г, 0,60 ммоль, чистота 83%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-пропилфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (80 мг, 0,22 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 357,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,12 (д, J = 8,2 Гц, 2Н), 7,08 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 6,24 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 5,89 (к, J = 1,2 Гц, 1Н), 3,92 (с, 2Н), 2,94 (к, J = 3,6 Гц, 4Н), 2,52 – 2,51 (м, 2Н), 1,60 – 1,49 (м, 2Н), 1,35 (с, 9Н), 0,88 (т, J = 7,3 Гц, 3Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-пропилфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (80 мг, 0,22 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(4-пропилфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (52 мг, 0,16 ммоль) в виде вязкого желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 301,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,82 (с, 1H), 7,14 – 7,05 (м, 4H), 6,29 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 2,93 (д, J = 3,2 Гц, 4H), 2,53 – 2,51 (м, 2H), 1,55 (дт, J = 14,7, 7,4 Гц, 2H), 0,88 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 37. 2-((5-Октил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Гидрохлорид N-этил-N′-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (0,371 г, 1,93 ммоль) добавляли к смеси 4-(трет-бутокси)-3-(диэтоксифосфорил)-4-оксобутановой кислоты (0,50 г, 1,61 ммоль), нонангидразида (0,333 г, 1,93 ммоль), DMAP (39 мг, 0,3 ммоль) и DIPEA (0,56 мл, 3,2 ммоль) в ДХМ (8 мл). Перемешивали смесь в течение 3,5 дня при комнатной температуре, затем разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и разделяли фазы. Экстрагировали водную фазу ДХМ (2x10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-4-(2-нонаноилгидразинил)-4-оксобутаноата (0,658 г, 1,1 ммоль, чистота 80%) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества, которое затвердевало при стоянии. ЖХМС m/z 487,2 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 4,15 – 3,97 (м, 4H), 3,28 – 3,16 (м, 1H), 2,76 (ддд, J = 16,3, 11,5, 6,8 Гц, 1H), 2,49 – 2,41 (м, 1H), 2,09 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,56 – 1,45 (м, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,33 – 1,18 (м, 16H), 0,93 – 0,80 (м, 3H).

Стадия 2

Смесь трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-4-(2-нонаноилгидразинил)-4-оксобутаноата (0,658 г, 1,1 ммоль, чистота 80%) и реагента Лавессона (0,550 г, 1,36 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали в течение 1 часа при 60 °C, затем при комнатной температуре в течение 36 часов. Концентрировали смесь. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(5-октил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропаноата (450 мг, 0,78 ммоль, чистота 80%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 463,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,16 – 4,02 (м, 4Н), 3,60 – 3,48 (м, 2Н), 3,47 – 3,30 (м, 1Н), 3,03 (т, J = 7,4 Гц, 2Н), 1,73 – 1,61 (м, 2Н), 1,35 (с, 9Н), 1,32 – 1,20 (м, 16Н), 0,88 – 0,83 (м, 3Н).

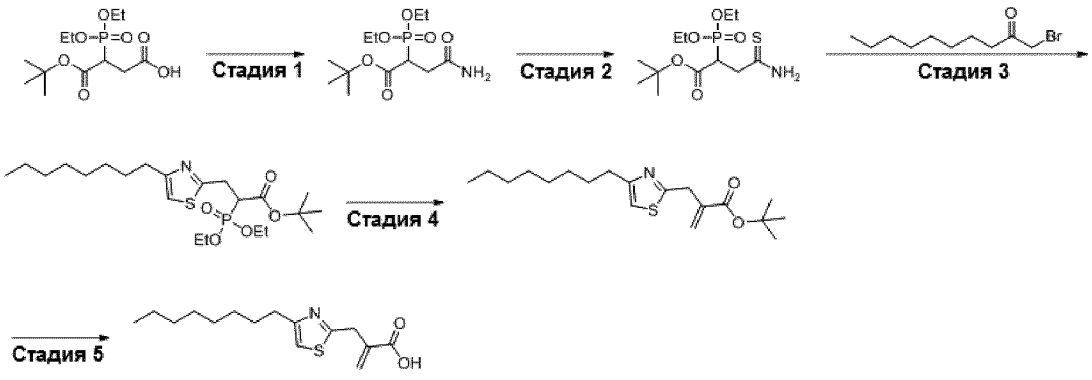
Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(5-октил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропаноата (450 мг, 0,78 ммоль, чистота 80%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-40% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((5-октил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)акрилата (175 мг, 0,52 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 339,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,17 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 5,84 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 4,01 (с, 2Н), 3,02 (т, J = 7,4 Гц, 2Н), 1,72 – 1,62 (м, 2Н), 1,38 (с, 9Н), 1,34 – 1,19 (м, 10Н), 0,89 – 0,82 (м, 3Н).

Стадия 4

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((5-октил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)акрилата (175 мг, 0,52 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((5-октил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)акриловой кислоты (71 мг, 0,25 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 283,5 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,82 (с, 1Н), 6,22 (с, 1Н), 5,86 (с, 1Н), 4,01 (с, 2Н), 3,01 (т, J = 7,5 Гц, 2Н), 1,68 (п, J = 7,5 Гц, 2Н), 1,36 – 1,16 (м, 10Н), 0,86 (т, J = 7,0 Гц, 3Н).

Пример 38. 2-((4-Октилтиазол-2-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Смесь 4-(трет-бутокси)-3-(диэтоксифосфорил)-4-оксобутановой кислоты (2,00 г, 6,45 ммоль), хлорида аммония (517 мг, 9,67 ммоль) и DIPEA (1,7 мл, 9,67 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли HATU (2,94 г, 7,73 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, затем выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (25 мл), насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ), затем дополнительно очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением трет-бутил-4-амино-2-(диэтоксифосфорил)-4-оксобутаноата (1,63 г, 5,2 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 332,3 $(M+Na)^+$ (ЭР$^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,42 (с, 1Н), 6,90 (с, 1Н), 4,10 – 3,96 (м, 4Н), 3,22 (ддд, J = 23,3, 11,5, 3,4 Гц, 1Н), 2,69 (ддд, J = 16,4, 11,4, 7,2 Гц, 1Н), 2,40 (ддд, J = 16,4, 9,5, 3,4 Гц, 1Н), 1,39 (с, 9Н), 1,28 – 1,22 (м, 6Н).

Стадия 2

Добавляли реагент Лавессона (549 мг, 1,36 ммоль) к раствору трет-бутил-4-амино-2-(диэтоксифосфорил)-4-оксобутаноата (0,70 г, 2,26 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при 60 °С. Перемешивали смесь в течение 2 часов при 60 °С, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением трет-бутил-4-амино-2-(диэтоксифосфорил)-4-тиоксобутаноата (0,621 г, 1,8 ммоль, чистота 92%) в виде густого желтого смолистого вещества. ЖХМС m/z 348,2 $(M+Na)^+$ (ЭР$^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,53 (с, 1Н), 9,36 (с, 1Н), 4,12 – 3,98 (м, 4Н), 3,83 – 3,66 (м, 1Н), 3,08 (ддд, J = 16,0, 11,5, 6,5 Гц, 1Н), 2,60 (ддд, J = 16,0, 9,8, 3,3 Гц, 1Н), 1,39 (с, 9Н), 1,31 – 1,21 (м, 6Н).

Стадия 3

Раствор трет-бутил-4-амино-2-(диэтоксифосфорил)-4-тиоксобутаноата (0,621 г, 1,8 ммоль, чистота 92%) и 1-бромдекан-2-она (792 мг, 2,86 ммоль, чистота 85%) в EtOH (19 мл) нагревали до 80 °C в течение 20 минут. Охлаждали смесь до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(4-октилтиазол-2-ил)пропаноата (0,602 г, 1,0 ммоль, чистота 80%) в виде прозрачного оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 462,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,14 (с, 1H), 4,14 – 4,03 (м, 4H), 3,50 – 3,41 (м, 2H), 3,32 – 3,23 (м, 1H), 2,62 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,65 – 1,55 (м, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,29 – 1,21 (м, 16H), 0,89 – 0,82 (м, 3H).

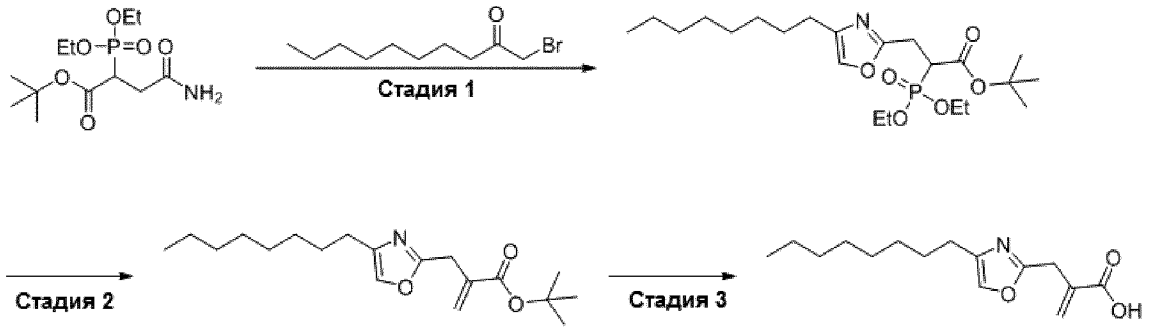
Стадия 4

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(4-октилтиазол-2-ил)пропаноата (0,602 г, 1,0 ммоль, чистота 80%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((4-октилтиазол-2-ил)метил)акрилата (0,275 г, 0,77 ммоль, чистота 94%) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 338,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,10 (с, 1H), 6,14 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,79 – 5,73 (м, 1H), 3,90 (д, J = 1,1 Гц, 2H), 2,66 – 2,59 (м, 2H), 1,65 – 1,54 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,32 – 1,19 (м, 10H), 0,89 – 0,82 (м, 3H).

Стадия 5

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((4-октилтиазол-2-ил)метил)акрилата (0,275 г, 0,77 ммоль, чистота 94%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((4-октилтиазол-2-ил)метил)акриловой кислоты (110 мг, 0,37 ммоль) в виде прозрачного желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 282,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,69 (шс, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,21 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,79 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 3,89 (д, J = 1,0 Гц, 2H), 2,63 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 1,60 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,32 – 1,19 (м, 10H), 0,88 – 0,80 (м, 3H).

Пример 39. 2-((4-Октилоксазол-2-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Трифторметансульфонат серебра (136 мг, 0,53 ммоль) добавляли к суспензии 1-бромдекан-2-она (100 мг, 0,43 ммоль) и трет-бутил-4-амино-2-(диэтоксифосфорил)-4-оксобутаноата (164 мг, 0,53 ммоль) в EtOAc (2 мл) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в темноте в течение 16 часов при комнатной температуре, затем разбавляли насыщенным солевым раствором (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Фильтровали смесь и экстрагировали фильтрат EtOAc (3x5 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(4-октилоксазол-2-ил)пропаноата (0,030 г, 56 мкмоль, чистота 83%) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 446,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,69 (с, 1Н), 4,12 – 4,05 (м, 4Н), 3,41 (ддд, J = 22,8, 11,5, 3,9 Гц, 1Н), 3,17 (ддд, J = 16,3, 11,5, 8,3 Гц, 1Н), 3,03 (ддд, J = 16,4, 8,8, 3,9 Гц, 1Н), 2,39 – 2,32 (м, 2Н), 1,55 – 1,45 (м, 2Н), 1,36 (с, 9Н), 1,27 – 1,23 (м, 16Н), 0,87 – 0,84 (м, 3Н).

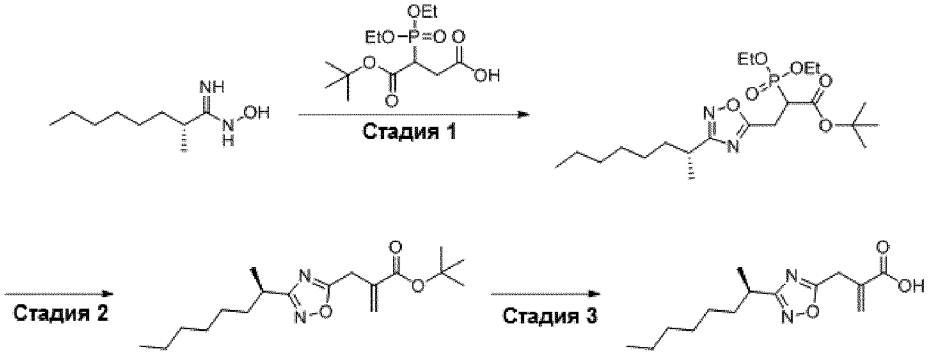
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(4-октилоксазол-2-ил)пропаноата (142 мг, 0,32 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((4-октилоксазол-2-ил)метил)акрилата (0,053 г, 0,12 ммоль, чистота 75%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 266,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,68 (т, J = 1,1 Гц, 1Н), 6,13 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 5,74 – 5,68 (м, 1Н), 3,68 (с, 2Н), 2,41 – 2,33 (м, 2Н), 1,55 – 1,48 (м, 2Н), 1,35 (с, 9Н), 1,27 – 1,24 (м, 10Н), 0,87 – 0,85 (м, 3Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((4-октилоксазол-2-ил)метил)акрилата (0,053 г, 0,12 ммоль, чистота 75%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 2-((4-октилоксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты (0,020 г, 75 мкмоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 266,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,66 (с, 1Н), 7,67 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 6,19 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 5,71 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 3,69 (с, 2Н), 2,38 (т, J = 7,5 Гц, 2Н), 1,58 – 1,46 (м, 2Н), 1,31 – 1,21 (м, 10Н), 0,90 – 0,81 (м, 3Н).

Пример 40. (R)-2-((3-(Октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой В, способ В, из (R)-N-гидрокси-2-метилоктанимидамида (1,46 г, 7,20 ммоль, чистота 85%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-((R)-октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,79 г, 2,8 ммоль, чистота 70%) в виде прозрачного бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 469,1 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,18 – 4,01 (м, 4Н), 3,63 – 3,46 (м, 1Н), 3,42 – 3,33 (м, 1Н), 3,28 – 3,16 (м, 1Н), 2,97 – 2,82 (м, 1Н), 1,65 – 1,49 (м, 2Н), 1,37 (с, 9Н), 1,30 – 1,15 (м, 17Н), 0,84 (т, J = 6,7 Гц, 3Н).

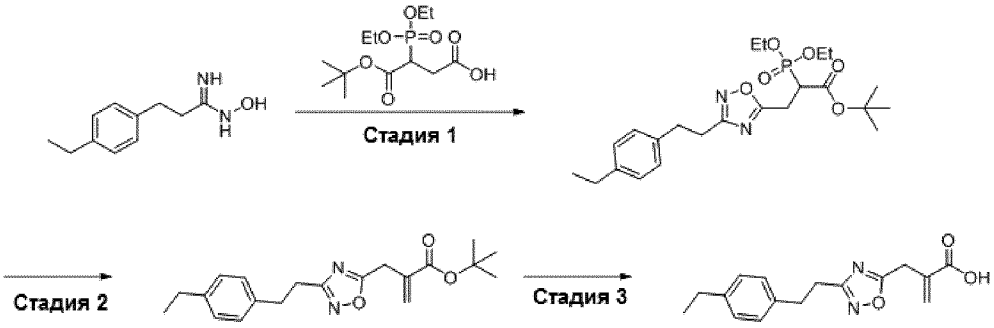
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-((R)-октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,79 г, 2,8 ммоль, чистота 70%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-20% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-(R)-2-((3-(октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (1,0 г, 2,8 ммоль, чистота 90%) в виде прозрачного и бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 267,1 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,29 – 6,18 (м, 1Н), 5,97 – 5,84 (м, 1Н), 3,92 (с, 2Н), 2,99 – 2,78 (м, 1Н), 1,70 – 1,45 (м, 2Н), 1,34 (с, 9Н), 1,29 – 1,09 (м, 11Н), 0,84 (т, J = 6,8 Гц, 3Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-(R)-2-((3-(октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (1,0 г, 2,8 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-35% МТБЭ/изогексан) с получением (R)-2-((3-(октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,696 г, 2,5 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 267,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,80 (шс, 1Н), 6,37 – 6,19 (м, 1Н), 5,98 – 5,81 (м, 1Н), 3,91 (с, 2Н), 3,03 – 2,76 (м, 1Н), 1,75 – 1,41 (м, 2Н), 1,34 – 1,01 (м, 11Н), 0,85 (т, J = 6,7 Гц, 3Н).

Пример 41. 2-((3-(4-Этилфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой В, способ В, из 3-(4-этилфенил)-N-гидроксипропанимидамида (1,10 г, 5,03 ммоль, чистота 88%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-этилфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,55 г, 1,1 ммоль, чистота 94%) в виде темно-оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 489,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,11 (с, 4Н), 4,15 – 4,05 (м, 4Н), 3,58 (ддд, J = 23,3, 10,9, 4,2 Гц, 1Н), 3,42 – 3,33 (м, 1Н), 3,24 (ддд, J = 16,9, 8,8, 4,4 Гц, 1Н), 2,98 – 2,87 (м, 4Н), 2,55 (к, J = 7,6 Гц, 2Н), 1,38 (с, 9Н), 1,30 – 1,22 (м, 6Н), 1,15 (т, J = 7,6 Гц, 3Н).

Стадия 2

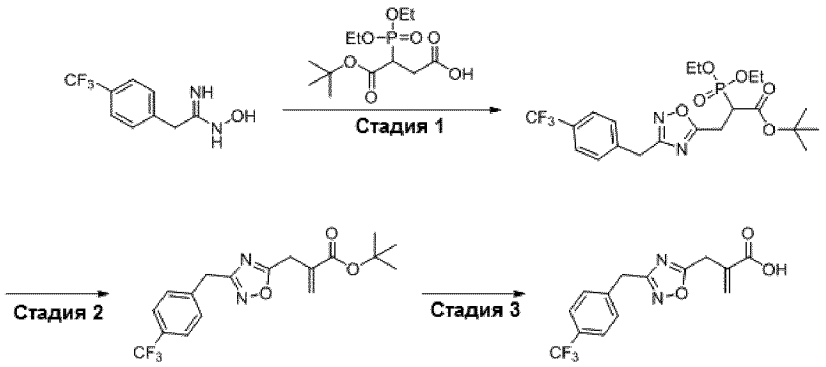
Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-этилфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,55 г, 1,1 ммоль, чистота 94%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-этилфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,28 г, 0,65 ммоль, чистота 79%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 287,5 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,15 – 7,07

(м, 4H), 6,24 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,92 – 5,86 (м, 1H), 3,92 (с, 2H), 2,94 (к, J = 3,3 Гц, 4H), 2,55 (к, J = 7,7 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H), 1,15 (т, J = 7,6 Гц, 3H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-этилфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,28 г, 0,65 ммоль, чистота 79%). Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (колонка Waters XSelect CSH C18, 5 мкм 30 x 100 мкм, 40-70% MeCN в воде, 0,1% муравьиной кислоты) с получением 2-((3-(4-этилфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (80 мг, 0,28 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 286,9 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,84 (с, 1H), 7,11 (д, J = 1,2 Гц, 4H), 6,28 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 2,93 (с, 4H), 2,55 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 1,15 (т, J = 7,6 Гц, 3H).

Пример 42. 2-((3-(4-(Трифторметил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетимидамида (0,60 г, 2,5 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(трифторметил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,28 г, 0,54 ммоль) в виде темно-оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 515,1 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,68 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,18 (д, J = 3,5 Гц, 2H), 4,11 – 3,96 (м, 4H), 3,53 (ддд, J = 23,4, 10,9, 4,5 Гц, 1H), 3,39 – 3,13 (м, 2H), 1,27 – 1,19 (м, 15H).

Стадия 2

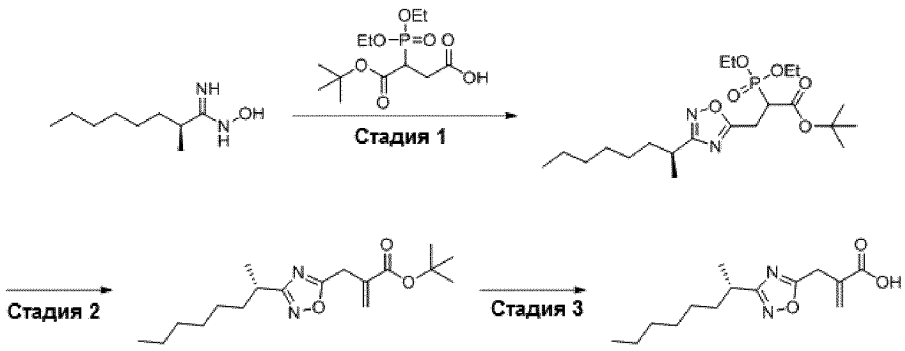
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(трифторметил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата

(0,28 г, 0,54 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-(трифторметил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (130 мг, 0,35 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 313,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,69 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,53 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,21 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,89 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 1,22 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-(трифторметил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (130 мг, 0,35 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан с получением 2-((3-(4-(трифторметил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (110 мг, 0,35 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. (3135-108). ЖХМС m/z 313,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,82 (с, 1H), 7,70 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 6,27 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,92 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 4,20 (с, 2H), 3,92 (с, 2H).

Пример 43. (S)-2-((3-(Октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из (S)-N-гидрокси-2-метилоктанимидамида (1,63 г, 8,04 ммоль, чистота 85%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-((S)-октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,85 г, 2,9 ммоль, чистота 71%) в виде прозрачного бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 469,1 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,20 – 3,99 (м, 4H), 3,63 – 3,46 (м, 1H), 3,40 – 3,34 (м, 1H), 3,28 – 3,15 (м, 1H), 2,96 – 2,83 (м, 1H), 1,67 – 1,50 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,31 – 1,14 (м, 17H), 0,84 (т, J = 6,7 Гц, 3H).

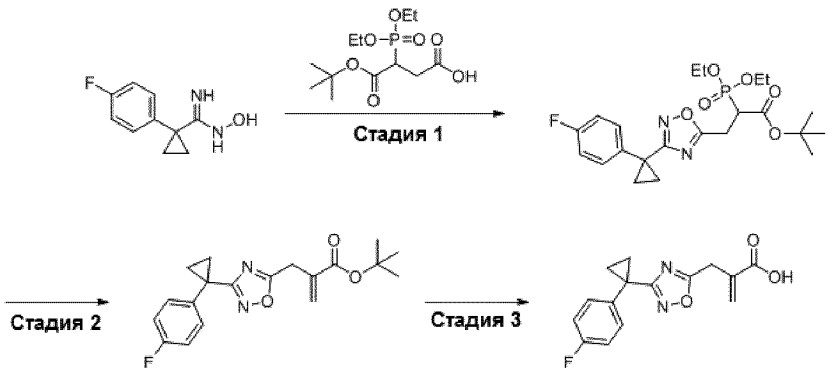
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-((S)-октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,85 г, 2,9 ммоль, чистота 71%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-20% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-(S)-2-((3-(октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,98 г, 2,9 ммоль) в виде прозрачного и бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 267,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,28 – 6,19 (м, 1H), 5,95 – 5,84 (м, 1H), 3,92 (с, 2H), 2,97 – 2,81 (м, 1H), 1,70 – 1,46 (м, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,28 – 1,10 (м, 11H), 0,84 (т, J = 6,8 Гц, 3H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-(S)-2-((3-(октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,98 г, 2,9 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-35% МТБЭ/изогексан) с получением (S)-2-((3-(октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,612 г, 2,2 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 267,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,80 (с, 1H), 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 (к, J = 1,3 Гц, 1H), 3,91 (д, J = 1,0 Гц, 2H), 2,95 – 2,81 (м, 1H), 1,68 – 1,59 (м, 1H), 1,52 (ддт, J = 14,6, 12,8, 5,5 Гц, 1H), 1,33 – 1,11 (м, 11H), 0,85 (т, J = 6,9 Гц, 3H).

Пример 44. 2-((3-(1-(4-Фторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 1-(4-фторфенил)-N-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамида (1,42 г, 6,58 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (2,27 г, 4,4 ммоль, чистота 90%) в виде прозрачного бледно-

желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 491,1 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,47 – 7,32 (м, 2H), 7,23 – 7,09 (м, 2H), 4,17 – 3,95 (м, 4H), 3,61 – 3,43 (м, 1H), 3,32 – 3,25 (м, 1H), 3,25 – 3,12 (м, 1H), 1,53 – 1,30 (м, 13H), 1,25 (к, J = 6,7 Гц, 6H).

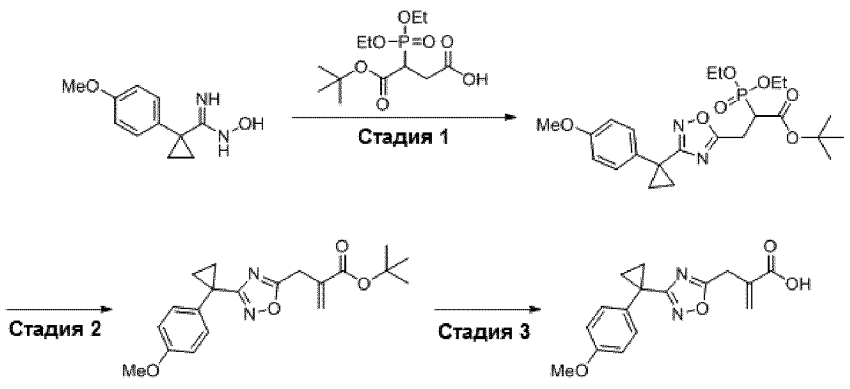
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (2,27 г, 4,4 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,55 г, 1,5 ммоль) в виде прозрачного и бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 289,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,50 – 7,35 (м, 2H), 7,24 – 7,10 (м, 2H), 6,21 (с, 1H), 5,92 – 5,84 (м, 1H), 3,89 (с, 2H), 1,49 – 1,40 (м, 2H), 1,39 – 1,27 (м, 11H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,55 г, 1,5 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-35% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,430 г, 1,4 ммоль) в виде прозрачного и бесцветного густого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 289,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,82 (с, 1H), 7,48 – 7,38 (м, 2H), 7,20 – 7,11 (м, 2H), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 (к, J = 1,3 Гц, 1H), 3,88 (с, 2H), 1,51 – 1,43 (м, 2H), 1,40 – 1,31 (м, 2H).

Пример 45. 2-((3-(1-(4-Метоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из N-гидрокси-1-(4-метоксифенил)циклопропан-1-карбоксимидамида (0,90 г, 2,7 ммоль, чистота 63%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1-(4-метоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (235 мг, 0,32 ммоль, чистота 65%) в виде темно-оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 481,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

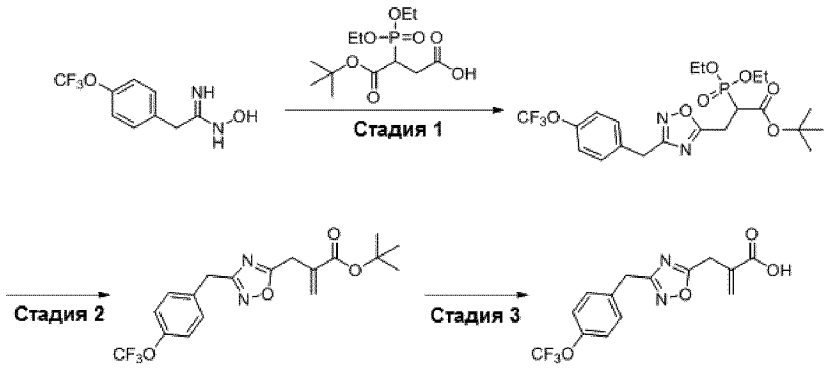
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1-(4-метоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (235 мг, 0,32 ммоль, чистота 65%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(1-(4-метоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (60 мг, 0,16 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 301,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,32 – 7,26 (м, 2H), 6,92 – 6,86 (м, 2H), 6,21 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,87 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 1,40 (к, J = 4,2, 3,6 Гц, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,30 (к, J = 4,8, 4,3 Гц, 2H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(1-(4-метоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (60 мг, 0,16 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(1-(4-метоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (35 мг, 0,12 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 301,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,82 (с, 1H), 7,33 – 7,26 (м, 2H), 6,93 – 6,84 (м, 2H), 6,26 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,89 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 1,45 – 1,38 (м, 2H), 1,32 – 1,27 (м, 2H).

Пример 46. 2-((3-(4-(Трифторметокси)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из N-гидрокси-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетимидамида (1,17 г, 5,0 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(трифторметокси)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,25 г, 2,2 ммоль, чистота 90%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 531,2 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,41 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,31 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,16 – 3,99 (м, 6H), 3,54 (ддд, J = 23,4, 10,9, 4,5 Гц, 1H), 3,41 – 3,16 (м, 2H), 1,31 – 1,17 (м, 15H).

Стадия 2

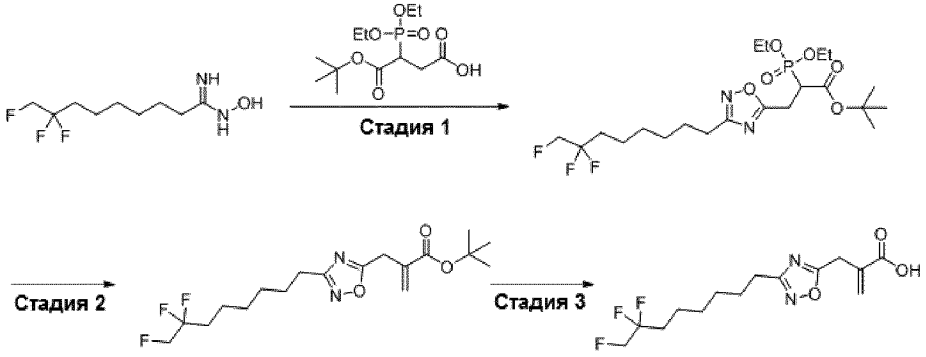
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(трифторметокси)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,25 г, 2,2 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-(трифторметокси)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,605 г, 1,5 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 329,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,42 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,31 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 6,21 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 1,22 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-(трифторметокси)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,605 г, 1,5 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(4-(трифторметокси)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,405 г, 1,2 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 329,1

$(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,81 (с, 1H), 7,41 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,32 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 6,27 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,91 (с, 2H).

Пример 47. 2-((3-(7,7,8-Трифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 8,8,9-трифтор-N-гидроксинонанимидамида (1,28 г, 5,66 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(7,7,8-трифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,02 г, 1,9 ммоль, чистота 92%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 523,2 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 2

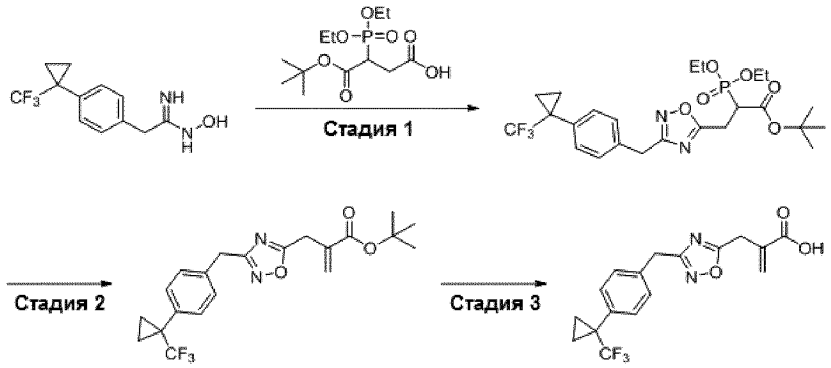
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(7,7,8-трифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,02 г, 1,9 ммоль, чистота 92%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(7,7,8-трифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,516 г, 1,3 ммоль, чистота 93%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 321,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,23 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,64 (дт, J = 45,9, 13,2 Гц, 2H), 3,91 (с, 2H), 2,65 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,99 – 1,81 (м, 2H), 1,63 (п, J = 7,3 Гц, 2H), 1,49 – 1,22 (м, 15H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(7,7,8-трифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,516 г, 1,3 ммоль, чистота 93%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(7,7,8-трифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты

(0,315 г, 0,97 ммоль, 71%, чистота 99%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 321,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,81 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,64 (дт, J = 46,0, 13,2 Гц, 2H), 3,91 (с, 2H), 2,66 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,00 – 1,83 (м, 2H), 1,64 (п, J = 7,3 Гц, 2H), 1,51 – 1,24 (м, 6H).

Пример 48. 2-((3-(4-(1-(Трифторметил)циклопропил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 8N-гидрокси-2-(4-(1-(трифторметил)циклопропил)фенил)ацетимидамида (0,320 г, 1,24 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(1-(трифторметил)циклопропил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,350 г, 0,65 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 555,2 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,29 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,11 – 4,00 (м, 6H), 3,54 (ддд, J = 23,4, 10,9, 4,5 Гц, 1H), 3,38 – 3,32 (м, 1H), 3,23 (ддд, J = 16,9, 8,7, 4,5 Гц, 1H), 1,35 – 1,29 (м, 2H), 1,28 – 1,19 (м, 15H), 1,10 – 1,04 (м, 2H).

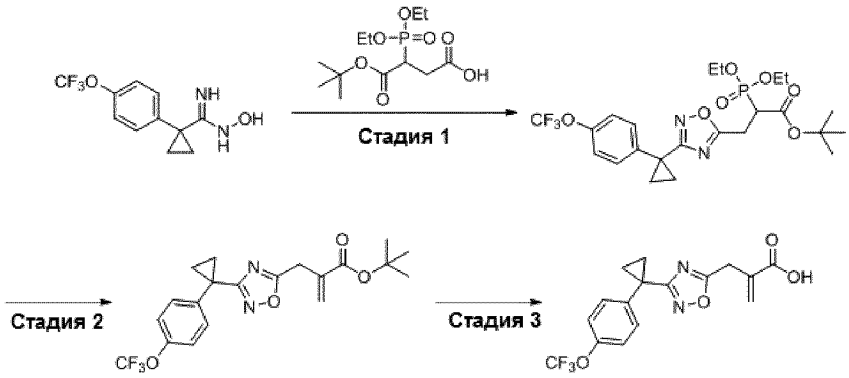
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(1-(трифторметил)циклопропил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,350 г, 0,65 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-(1-(трифторметил)циклопропил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,226 г, 0,55 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 353,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,29 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,21 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,92 – 5,84 (м, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,90 (с, 2H), 1,35 – 1,29 (м, 2H), 1,23 (с, 9H), 1,10 – 1,05 (м, 2H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-(1-(трифторметил)циклопропил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,226 г, 0,55 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(4-(1-(трифторметил)циклопропил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,164 г, 0,46 ммоль, 89%, чистота 99%) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 353,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,83 (с, 1Н), 7,41 (д, J = 7,9 Гц, 2Н), 7,29 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 5,91 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 4,07 (с, 2Н), 3,91 (с, 2Н), 1,36 – 1,28 (м, 2Н), 1,14 – 1,07 (м, 2Н).

Пример 49. 2-((3-(1-(4-(Трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из N-гидрокси-1-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропан-1-карбоксимидамида (0,971 г, 3,73 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,088 г, 1,6 ммоль, чистота 77%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 535,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 2

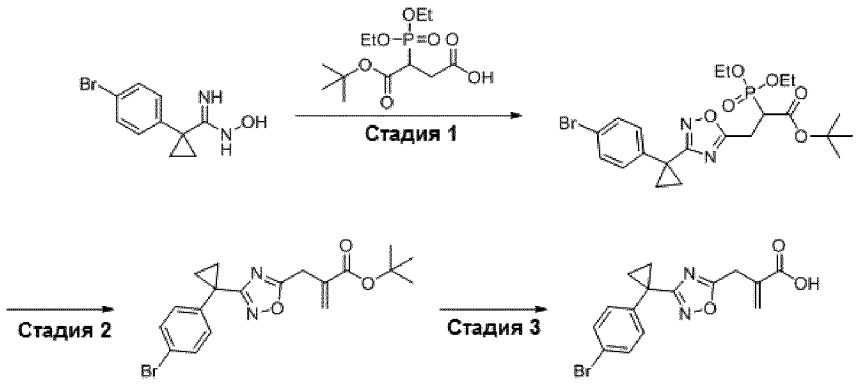
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,088 г, 1,6 ммоль, чистота 77%). Неочищенный продукт очищали

хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(1-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,539 г, 1,3 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 355,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,51 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,34 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 6,21 (с, 1Н), 5,89 (с, 1Н), 3,90 (с, 2Н), 1,59 – 1,23 (м, 13Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(1-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,539 г, 1,3 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(1-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (371 мг, 1,0 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 355,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,95 – 12,70 (м, 1Н), 7,61 – 7,45 (м, 2Н), 7,42 – 7,26 (м, 2Н), 6,27 (с, 1Н), 5,91 (с, 1Н), 3,89 (с, 2Н), 1,52 – 1,35 (м, 4Н).

Пример 50. 2-((3-(1-(4-Бромфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой В, способ В, из 1-(4-бромфенил)-N-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамида (1,29 г, 4,30 ммоль, чистота 85%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(1-(4-бромфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,80 г, 3,1 ммоль, чистота 90%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 551,1/553,1 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,59 – 7,48 (м, 2Н), 7,40 – 7,25 (м, 2Н), 4,15 – 3,97 (м, 4Н), 3,60 – 3,43 (м, 1Н), 3,32 – 3,26 (м, 1Н), 3,25 – 3,11 (м, 1Н), 1,53 – 1,31 (м, 13Н), 1,25 (к, J = 6,8 Гц, 6Н).

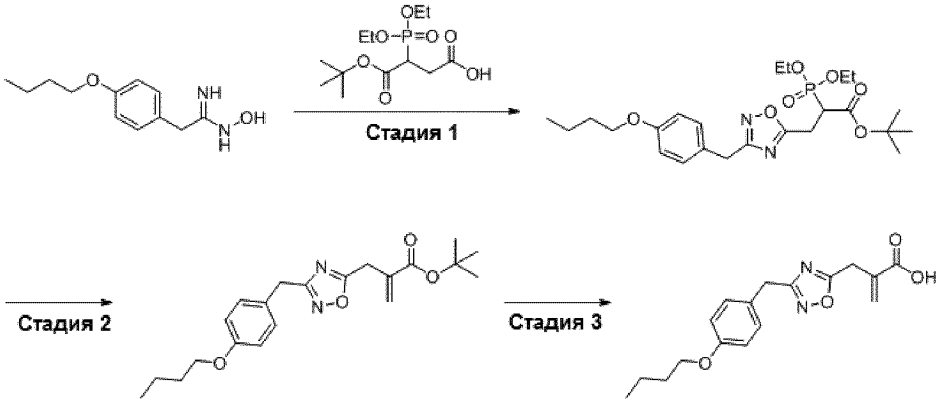
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-(1-(4-бромфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,80 г, 3,1 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-20% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(1-(4-бромфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,71 г, 1,7 ммоль) в виде прозрачного и бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 349,1/351,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,58 – 7,48 (м, 2Н), 7,39 – 7,27 (м, 2Н), 6,24 – 6,19 (м, 1Н), 5,90 – 5,84 (м, 1Н), 3,89 (с, 2Н), 1,47 – 1,42 (м, 2Н), 1,41 – 1,35 (м, 2Н), 1,33 (с, 9Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(1-(4-бромфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,71 г, 1,7 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-35% МТБЭ/изогексан), затем дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (препаративная колонка Waters XSelect CSH C18 OBD, 130 Å, 5 мкм, колонка 30 мм X 100 мм, 35-65% MeCN в воде, 0,1% муравьиной кислоты) с получением 2-((3-(1-(4-бромфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,447 г, 1,2 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 349,1/351,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,84 (с, 1Н), 7,57 – 7,51 (м, 2Н), 7,38 – 7,32 (м, 2Н), 6,26 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 5,88 (к, J = 1,3 Гц, 1Н), 3,88 (д, J = 1,0 Гц, 2Н), 1,48 – 1,43 (м, 2Н), 1,39 – 1,34 (м, 2Н).

Пример 51. 2-((3-(4-Бутоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 2-(4-бутоксифенил)-N-гидроксиацетимидамида (2,0 г, 7,9 ммоль, чистота 88%). Неочищенный продукт очищали

хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(4-бутоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,4 г, 2,3 ммоль, чистота 81%) в виде темно-оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 519,2 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$).

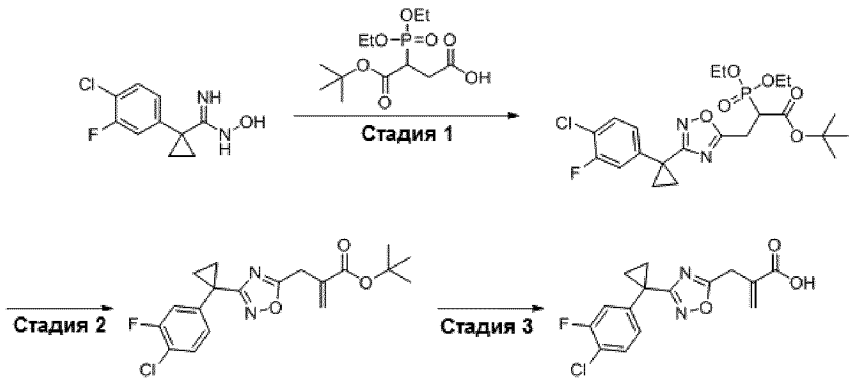
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-3-(3-(4-бутоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,4 г, 2,3 ммоль, чистота 81%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-бутоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (400 мг, 1,0 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 317,1 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,20 – 7,13 (м, 2Н), 6,87 – 6,82 (м, 2Н), 6,21 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 5,88 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 3,95 (с, 2Н), 3,90 (с, 2Н), 1,72 – 1,62 (м, 2Н), 1,49 – 1,33 (м, 4Н), 1,26 (с, 9Н), 0,92 (т, J = 7,4 Гц, 3Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-бутоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (400 мг, 1,0 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(4-бутоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (150 мг, 0,45 ммоль) в виде вязкого оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 317,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,80 (с, 1Н), 7,21 – 7,13 (м, 2Н), 6,89 – 6,82 (м, 2Н), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 5,91 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 3,97 (с, 2Н), 3,93 (т, J = 6,5 Гц, 2Н), 3,90 (с, 2Н), 1,74 – 1,62 (м, 2Н), 1,43 (г, J = 7,4 Гц, 2Н), 0,93 (т, J = 7,4 Гц, 3Н).

Пример 52. 2-((3-(1-(4-Хлор-3-фторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 1-(4-хлор-3-фторфенил)-N-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамида (2,00 г, 7,0 ммоль, чистота 80%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(1-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,50 г, 0,86 ммоль, чистота 87%) в виде темно-оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 503,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,56 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 10,5, 2,1 Гц, 1H), 7,24 (ддд, J = 8,4, 2,1, 0,8 Гц, 1H), 4,13 – 4,05 (м, 4H), 3,63 – 3,47 (м, 1H), 3,38 – 3,27 (м, 1H), 3,25 – 3,16 (м, 1H), 1,43 – 1,40 (м, 2H), 1,35 (с, 9H), 1,29 – 1,21 (м, 8H).

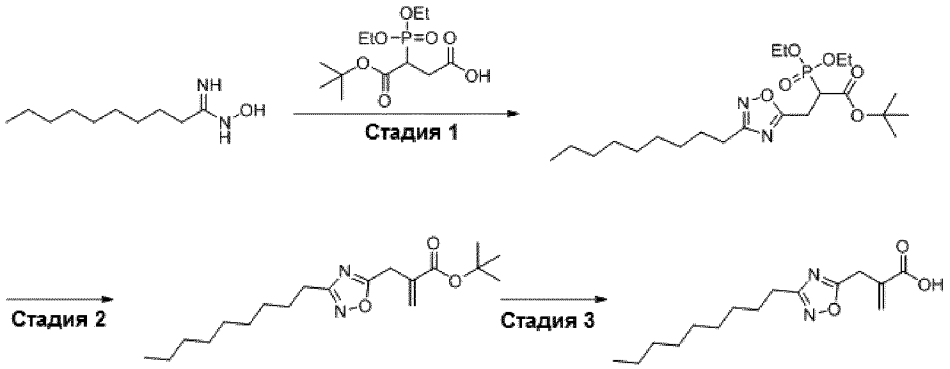
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-(1-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,50 г, 0,86 ммоль, чистота 87%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(1-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,21 г, 0,53 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 379,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,56 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 10,5, 2,1 Гц, 1H), 7,25 (ддд, J = 8,3, 2,1, 0,8 Гц, 1H), 6,22 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,89 (к, J = 1,2 Гц, 1H), 3,92 – 3,87 (м, 2H), 1,46 (дк, J = 6,3, 2,6, 2,1 Гц, 4H), 1,34 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(1-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,21 г, 0,53 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(1-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (150 мг, 0,46 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 323,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,83 (с, 1H), 7,56 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 10,6, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (дт, J = 8,3, 1,4 Гц, 1H), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,91 (к, J = 1,3 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 1,52 – 1,46 (м, 2H), 1,46 – 1,40 (м, 2H).

Пример 53. 2-((3-Нонил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из N-гидроксидеканимидамида (2,50 г, 8,05 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-нонил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,70 г, 1,4 ммоль, чистота 90%) в виде темно-оранжевого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,14 – 4,05 (м, 4H), 3,56 (ддд, J = 23,5, 11,3, 4,3 Гц, 1H), 3,38 – 3,33 (м, 1H), 3,23 (ддд, J = 16,8, 8,6, 4,3 Гц, 1H), 2,64 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,66 – 1,56 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,27 – 1,20 (м, 18H), 0,86 (т, J = 6,7 Гц, 3H).

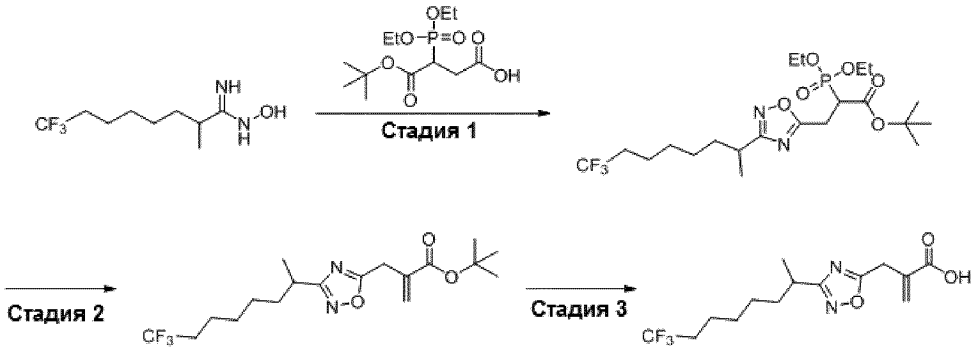
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-нонил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,70 г, 1,4 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-нонил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,20 г, 0,52 ммоль, чистота 87%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 281,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,23 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 (к, J = 1,2 Гц, 1H), 3,91 (д, J = 1,1 Гц, 2H), 2,64 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,61 (п, J = 7,0 Гц, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,29 – 1,20 (м, 12H), 0,89 – 0,80 (м, 3H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-нонил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,20 г, 0,52 ммоль, чистота 87%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-нонил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (25 мг, 88 мкмоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 281,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,80 (с, 1H), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 2,64 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,62 (п, J = 7,3 Гц, 2H), 1,33 – 1,18 (м, 12H), 0,91 – 0,82 (м, 3H).

Пример 54. 2-((3-(8,8,8-Трифтороктан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 8,8,8-трифтор-N-гидрокси-2-метилоктанимидамида (1,70 г, 6,3 ммоль, чистота 84%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(8,8,8-трифтороктан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,20 г, 0,40 ммоль) в виде темно-оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 523,1 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,15 – 4,00 (м, 4H), 3,56 (ддд, J = 23,4, 11,1, 4,4 Гц, 1H), 3,39 – 3,33 (м, 1H), 3,23 (ддд, J = 16,8, 8,5, 4,4 Гц, 1H), 2,91 (дт, J = 7,8, 6,4 Гц, 1H), 2,79 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 2,28 – 2,12 (м, 3H), 1,66 – 1,39 (м, 4H), 1,38 – 1,35 (м, 9H), 1,29 – 1,22 (м, 7H), 1,23 – 1,16 (м, 4H).

Стадия 2

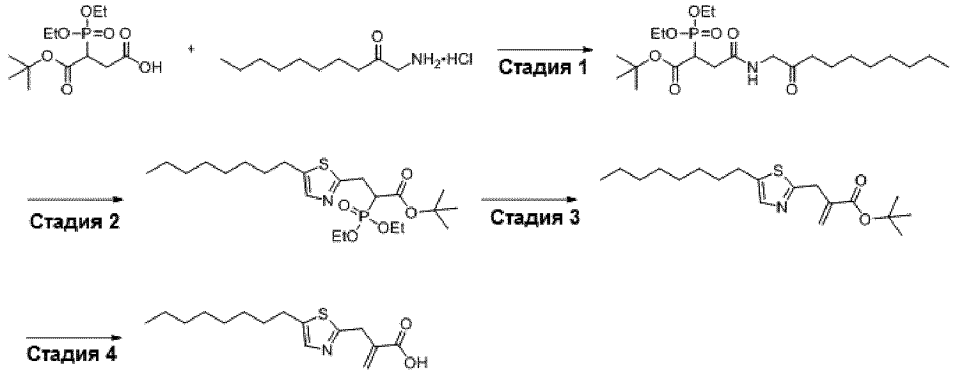
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(8,8,8-трифтороктан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,20 г, 0,40 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(8,8,8-трифтороктан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (80 мг, 0,21 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 321,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,23 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,90 (к, J = 1,3 Гц, 1H), 3,92 (д, J = 1,1 Гц, 2H), 2,95 – 2,87 (м, 1H), 2,25 – 2,14 (м, 2H), 1,67 – 1,58 (м, 1H), 1,57 – 1,50 (м, 1H), 1,47 – 1,39 (м, 3H), 1,34 (с, 9H), 1,32 – 1,23 (м, 3H), 1,20 (д, J = 7,0 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d6) δ −64,82.

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(8,8,8-трифтороктан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (80 мг, 0,21 ммоль).

Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(8,8,8-трифтороктан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (45 мг, 0,14 ммоль) в виде прозрачного желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 321,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,82 (с, 1H), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,96 – 2,85 (м, 1H), 2,28 – 2,11 (м, 2H), 1,71 – 1,59 (м, 1H), 1,58 – 1,49 (м, 1H), 1,49 – 1,38 (м, 2H), 1,38 – 1,26 (м, 2H), 1,26 – 1,13 (м, 5H).

Пример 55. 2-((5-Октилтиазол-2-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Гидрат 1-гидроксибензотриазола (1,04 г, 6,82 ммоль) и гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N′-этилкарбодиимида (1,31 г, 6,82 ммоль) добавляли к раствору 4-(трет-бутокси)-3-(диэтоксифосфорил)-4-оксобутановой кислоты (0,347 г, 1,12 ммоль) в диметилформамиде (9 мл) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 45 минут, затем по каплям добавляли раствор 1-гидрохлорида аминодекан-2-она (1,28 г, 6,15 ммоль) в диметилформамиде (7 мл). По каплям добавляли триэтиламин (0,86 мл, 6,15 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в 1 М раствор HCl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3x25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (30 мл), насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-4-оксо-4-((2-оксодецил)амино)бутаноата (560 мг, 1,1 ммоль, чистота 90%) в виде прозрачного оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 464,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,30 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,10 – 4,00 (м, 4H), 3,88 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,23 (ддд, J = 23,4, 11,5, 3,4 Гц, 1H), 2,85 – 2,73 (м, 1H), 2,54 – 2,52 (м, 1H), 2,42 – 2,35 (м, 2H), 1,46 – 1,41 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,28 – 1,23 (м, 16H), 0,86 (с, 3H).

Стадия 2

Реагент Лавессона (78 мг, 0,19 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-4-оксо-4-((2-оксодецил)амино)бутаноата (0,15 г, 0,32 ммоль) в ТГФ (2 мл). Нагревали смесь до 70 °C в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество реагента Лавессона (65 мг, 0,16 ммоль), поддерживали температуру при 70 °C в течение 1 часа. Добавляли дополнительное количество реагента Лавессона (39 мг, 0,1 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 70 °C в течение 16 часов. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(5-октилтиазол-2-ил)пропаноата (0,174 г, 0,22 ммоль, чистота 59%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 462,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,37 (с, 1Н), 4,13 – 4,05 (м, 4Н), 3,87 – 3,81 (м, 2Н), 3,46 – 3,41 (м, 1Н), 2,76 (т, J = 7,3 Гц, 2Н), 1,58 – 1,53 (м, 2Н), 1,33 (с, 9Н), 1,27 – 1,24 (м, 16Н), 0,87 – 0,85 (м, 3Н).

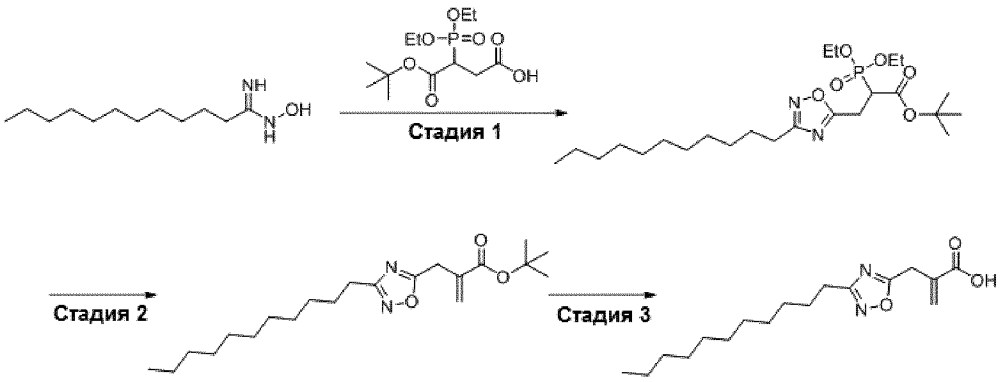
Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(5-октилтиазол-2-ил)пропаноата (0,174 г, 0,22 ммоль, чистота 59%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((5-октилтиазол-2-ил)метил)акрилата (61 мг, 0,14 ммоль, чистота 77%) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 282,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,37 (д, J = 1,0 Гц, 1Н), 6,14 (д, J = 1,5 Гц, 1Н), 5,79 – 5,73 (м, 1Н), 3,90 – 3,84 (м, 2Н), 2,76 (т, J = 7,4, 1,0 Гц, 2Н), 1,60 – 1,50 (м, 2Н), 1,37 (с, 9Н), 1,29 – 1,22 (м, 10Н), 0,86 – 0,83 (м, 3Н).

Стадия 4

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((5-октилтиазол-2-ил)метил)акрилата (61 мг, 0,14 ммоль, чистота 77%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 2-((5-октилтиазол-2-ил)метил)акриловой кислоты (30 мг, 0,11 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 282,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,68 (с, 1Н), 7,42 – 7,31 (м, 1Н), 6,20 (д, J = 1,5 Гц, 1Н), 5,79 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 3,88 (с, 2Н), 2,79 – 2,71 (м, 2Н), 1,61 – 1,50 (м, 2Н), 1,35 – 1,21 (м, 10Н), 0,90 – 0,81 (м, 3Н).

Пример 56. 2-((3-Ундецил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из N-гидроксидодеканимидамида (1,09 г, 5,1 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-ундецил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,00 г, 2,0 ммоль) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 489,5 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,16 – 4,00 (м, 4H), 3,55 (ддд, J = 23,3, 11,1, 4,3 Гц, 1H), 3,40 – 3,16 (м, 2H), 2,63 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,66 – 1,54 (м, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,32 – 1,16 (м, 22H), 0,90 – 0,81 (м, 3H).

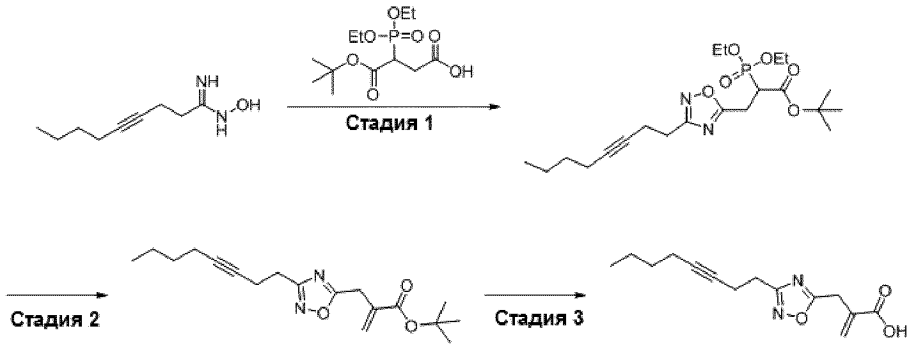
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-ундецил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,00 г, 2,0 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-ундецил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,526 г, 1,4 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 309,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,23 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,64 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,62 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,31 – 1,18 (м, 16H), 0,92 – 0,80 (м, 3H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-ундецил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,526 г, 1,4 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-ундецил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (318 мг, 1,0 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 309,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,81 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,64 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,61 (п, J = 7,2 Гц, 2H), 1,35 – 1,17 (м, 16H), 0,86 (т, J = 6,9, 6,2 Гц, 3H).

Пример 57. 2-((3-(Окт-3-ин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из N-гидроксинон-4-инимидамида (1,283 г, 7,63 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(окт-3-ин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,71 г, 3,8 ммоль) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 443,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,17 – 4,00 (м, 4H), 3,54 (ддд, J = 23,3, 11,1, 4,2 Гц, 1H), 3,42 – 3,29 (м, 1H), 3,23 (ддд, J = 16,8, 8,8, 4,3 Гц, 1H), 2,80 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,56 – 2,46 (м, 2H), 2,12 – 2,01 (м, 2H), 1,43 – 1,20 (м, 19H), 0,84 (т, J = 7,0 Гц, 3H).

Стадия 2

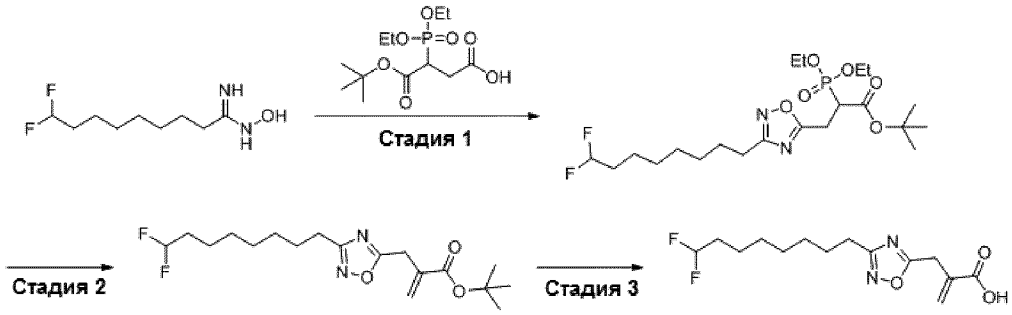
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(окт-3-ин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,71 г, 3,8 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(окт-3-ин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,498 г, 1,5 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 263,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,24 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,89 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 2,81 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,57 – 2,47 (м, 2H), 2,11 – 2,04 (м, 2H), 1,39 – 1,26 (м, 13H), 0,84 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(окт-3-ин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,498 г, 1,5 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(окт-3-ин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (325 мг, 1,2 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 263,6 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц,

ДМСО-d6) δ 12,82 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 3,92 (с, 2H), 2,82 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,59 – 2,44 (м, 2H), 2,15 – 2,02 (м, 2H), 1,42 – 1,22 (м, 4H), 0,84 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример 58. 2-((3-(8,8-Дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 9,9-дифтор-N-гидроксинонанимидамида (0,40 г, 1,92 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(8,8-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (400 мг, 0,79 ммоль) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 483,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,04 (тт, J = 56,9, 4,5 Гц, 1H), 4,15 – 4,02 (м, 4H), 3,55 (ддд, J = 23,3, 11,0, 4,4 Гц, 1H), 3,40 – 3,28 (м, 1H), 3,22 (ддд, J = 16,8, 8,6, 4,4 Гц, 1H), 2,64 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,87 – 1,68 (м, 2H), 1,68 – 1,57 (м, 2H), 1,42 – 1,20 (м, 23H).

Стадия 2

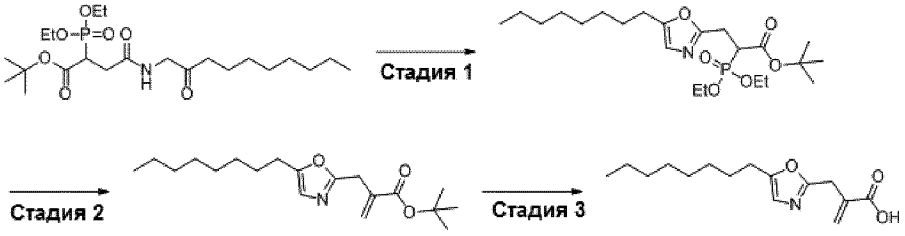
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(8,8-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (400 мг, 0,79 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(8,8-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,155 г, 0,39 ммоль, чистота 90%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 303,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,23 (с, 1H), 6,21 – 5,87 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 2,65 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,88 – 1,69 (м, 2H), 1,63 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 1,41 – 1,22 (м, 17H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(8,8-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,155 г, 0,39 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(8,8-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (91

мг, 0,30 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 302,9 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,81 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 6,22 – 5,87 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 2,65 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,89 – 1,69 (м, 2H), 1,64 (п, J = 7,2 Гц, 2H), 1,44 – 1,19 (м, 8H).

Пример 59. 2-((5-Октилоксазол-2-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Реагент Бургесса (1,19 г, 5,00 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-4-оксо-4-((2-оксодецил)амино)бутаноата (0,772 г, 1,67 ммоль) в ТГФ (7 мл). Нагревали смесь до 75 °C в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (20 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (3x20 мл) и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(5-октилоксазол-2-ил)пропаноата (0,344 г, 0,65 ммоль, чистота 84%) в виде прозрачного оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 446,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,73 (т, J = 1,2 Гц, 1H), 4,14 – 3,99 (м, 4H), 3,44 – 3,36 (м, 1H), 3,17 (ддд, J = 16,1, 11,4, 8,1 Гц, 1H), 3,02 (ддд, J = 16,2, 9,2, 3,8 Гц, 1H), 2,62 – 2,55 (м, 2H), 1,59 – 1,50 (м, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,30 – 1,21 (м, 16H), 0,89 – 0,83 (м, 3H).

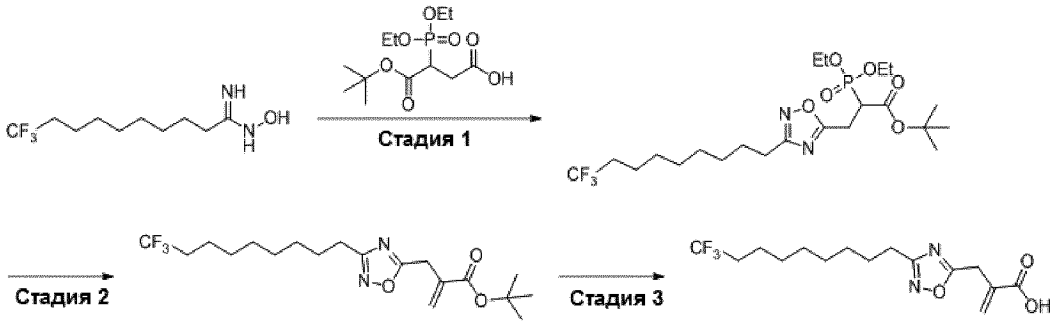
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(5-октилоксазол-2-ил)пропаноата (0,344 г, 0,65 ммоль, чистота 84%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((5-октилоксазол-2-ил)метил)акрилата (0,184 г, 0,54 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 322,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,73 (т, J = 1,1 Гц, 1H), 6,13 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,73 – 5,67 (м, 1H), 3,68 (с, 2H), 2,58 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,59 – 1,49 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,31 – 1,21 (м, 10H), 0,88 – 0,84 (м, 3H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((5-октилоксазол-2-ил)метил)акрилата (0,184 г, 0,54 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением 2-((5-октилоксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты (0,127 г, 0,47 ммоль, 83%, чистота 99%) в виде прозрачного оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 266,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,64 (с, 1Н), 6,72 (т, J = 1,2 Гц, 1Н), 6,19 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 5,71 – 5,67 (м, 1Н), 3,68 (с, 2Н), 2,62 – 2,55 (м, 2Н), 1,59 – 1,49 (м, 2Н), 1,32 – 1,21 (м, 10Н), 0,89 – 0,83 (м, 3Н).

Пример 60. 2-((3-(9,9,9-Трифторнонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой В, способ В, из 10,10,10-трифтор-N-гидроксидеканимидамида (4,52 г, 11,6 ммоль, чистота 60%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(9,9,9-трифторнонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,30 г, 0,58 ммоль) в виде оранжевого маслянистого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,15 – 4,05 (м, 4Н), 3,63 – 3,49 (м, 1Н), 3,40 – 3,34 (м, 1Н), 3,28 – 3,14 (м, 1Н), 2,64 (т, J = 7,4 Гц, 2Н), 2,29 – 2,14 (м, 2Н), 1,62 (с, 2Н), 1,48 (с, 2Н), 1,40 – 1,36 (м, 10Н), 1,34 – 1,22 (м, 13Н).

Стадия 2

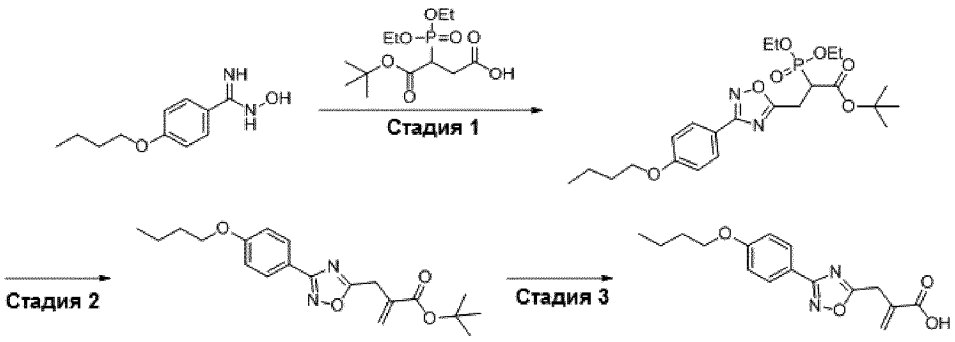
Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(9,9,9-трифторнонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,30 г, 0,58 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(9,9,9-трифторнонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,11 г, 0,27 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 335,1 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,23 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 5,90 (д, J =

1,2 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,65 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,29 – 2,14 (м, 2H), 1,67 – 1,57 (м, 2H), 1,53 – 1,39 (м, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,32 – 1,25 (м, 8H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(9,9,9-трифторнонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,11 г, 0,27 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(9,9,9-трифторнонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (15 мг, 43 мкмоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 335,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,86 (с, 1H), 6,26 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,93 – 5,81 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 2,65 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,30 – 2,14 (м, 2H), 1,71 – 1,53 (м, 2H), 1,53 – 1,41 (м, 3H), 1,40 – 1,21 (м, 7H).

Пример 61. 2-((3-(4-Бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 4-бутокси-N-гидроксибензимидамида (1,00 г, 4,8 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(4-бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,496 г, 3,0 ммоль, 62%, чистота 96%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 505,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,94 – 7,86 (м, 2H), 7,14 – 7,06 (м, 2H), 4,18 – 4,00 (м, 6H), 3,66 (ддд, J = 23,3, 10,8, 4,6 Гц, 1H), 3,51 – 3,26 (м, 2H), 1,78 – 1,66 (м, 2H), 1,52 – 1,34 (м, 11H), 1,27 (к, J = 6,8 Гц, 6H), 0,95 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

Стадия 2

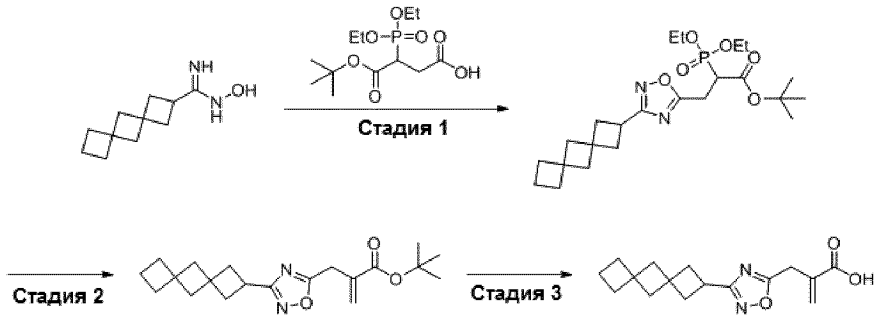
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-(4-бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,70 г, 1,2 ммоль, чистота 86%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100%

EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,20 г, 0,53 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 303,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,93 – 7,87 (м, 2Н), 7,12 – 7,06 (м, 2Н), 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 5,96 (к, J = 1,3 Гц, 1Н), 4,05 (т, J = 6,5 Гц, 2Н), 4,01 (с, 2Н), 1,77 – 1,68 (м, 2Н), 1,51 – 1,40 (м, 2Н), 1,34 (с, 9Н), 0,95 (т, J = 7,4 Гц, 3Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,20 г, 0,53 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(4-бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (95 мг, 0,31 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 303,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,90 (с, 1Н), 7,96 – 7,84 (м, 2Н), 7,12 – 7,04 (м, 2Н), 6,31 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 5,97 (с, 1Н), 4,05 (т, J = 6,5 Гц, 2Н), 4,00 (с, 2Н), 1,78 – 1,68 (м, 2Н), 1,51 – 1,40 (м, 2Н), 0,95 (т, J = 7,4 Гц, 3Н).

Пример 62. 2-((3-(Диспиро[3.1.3^6.1^4]декан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой В, способ В, из N-гидроксидиспиро[3.1.3^6.1^4]декан-2-карбоксимидамида (0,263 г, 1,4 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(диспиро[3.1.3^6.1^4]декан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,326 г, 0,69 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 491,2 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,15 – 4,03 (м, 4Н), 3,63 – 3,50 (м, 1Н), 3,51 – 3,41 (м, 1Н), 3,38 – 3,32 (м, 1Н), 3,22 (ддд, J = 16,8, 8,6, 4,4 Гц, 1Н), 2,34 – 2,26 (м, 2Н), 2,23 – 2,15 (м, 2Н), 2,11 (с, 2Н), 1,97 – 1,85 (м, 6Н), 1,80 – 1,72 (м, 2Н), 1,38 (с, 9Н), 1,30 – 1,22 (м, 6Н).

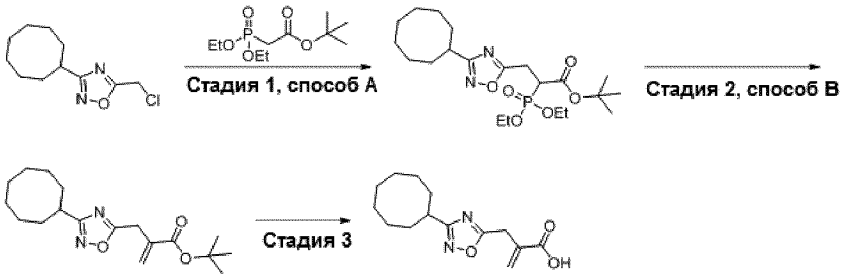
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(диспиро[3.1.3^6.1^4]декан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,326 г, 0,69 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(диспиро[3.1.3^6.1^4]декан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,206 г, 0,60 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 289,4 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,23 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,46 (п, J = 8,4 Гц, 1H), 2,34 – 2,25 (м, 2H), 2,23 – 2,15 (м, 2H), 2,11 (с, 2H), 1,98 – 1,84 (м, 6H), 1,81 – 1,71 (м, 2H), 1,34 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(диспиро[3.1.3^6.1^4]декан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,206 г, 0,60 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением 2-((3-(диспиро[3.1.3^6.1^4]декан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,13 г, 0,45 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 289,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,81 (с, 1H), 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,46 (п, J = 8,5 Гц, 1H), 2,34 – 2,24 (м, 2H), 2,24 – 2,16 (м, 2H), 2,11 (с, 2H), 1,97 – 1,85 (м, 6H), 1,81 – 1,71 (м, 2H).

Пример 63. 2-((3-Циклооктил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 1, способ A, используя ТГФ вместо NMP, из 5-(хлорметил)-3-циклооктил-1,2,4-оксадиазола (1,85 г, 7,3 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-циклооктил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,42 г, 2,9 ммоль, чистота 90%) в виде бесцветного

маслянистого вещества. ЖХМС m/z 445,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,17 – 3,99 (м, 4H), 3,63 – 3,44 (м, 1H), 3,30 (с, 2H), 3,02 – 2,91 (м, 1H), 1,95 – 1,82 (м, 2H), 1,82 – 1,44 (м, 12H), 1,37 (с, 9H), 1,26 (к, J = 6,8 Гц, 6H).

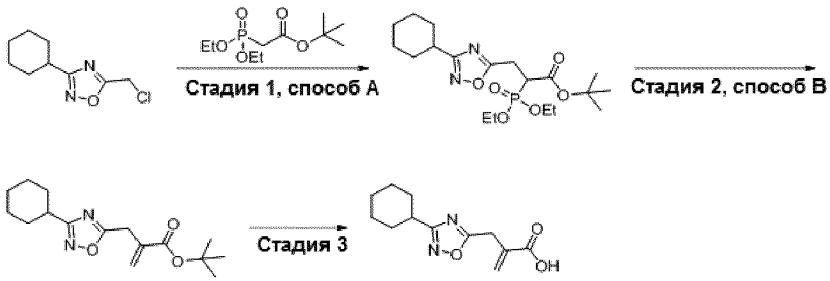
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-циклооктил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,42 г, 2,9 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/изогексан), затем хроматографией на обращенно-фазовой флэш-колонке C18 (5-80% (0,1% муравьиной кислоты в MeCN) / (0,1% муравьиной кислоты в воде) с получением трет-бутил-2-((3-циклооктил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,78 г, 2,2 ммоль, чистота 90%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 265,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,23 (с, 1H), 5,91 – 5,88 (м, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,02 – 2,92 (м, 1H), 1,94 – 1,82 (м, 2H), 1,81 – 1,45 (м, 12H), 1,34 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-циклооктил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,78 г, 2,2 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на обращенно-фазовой флэш-колонке C18 (5-75% MeCN/вода, 0,1% муравьиной кислоты) с получением 2-((3-циклооктил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,600 г, 2,2 ммоль) в виде бесцветного смолистого вещества. ЖХМС m/z 265,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,80 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,92 – 5,89 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,07 – 2,87 (м, 1H), 1,96 – 1,83 (м, 2H), 1,81 – 1,46 (м, 12H).

Пример 64. 2-((3-Циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 1, способ A, используя ТГФ вместо NMP, из 5-(хлорметил)-3-циклогексил-1,2,4-оксадиазола (6,80 г, 30,5 ммоль, чистота 90%).

Неочищенный продукт очищали хроматографией на обращенно-фазовой флэш-колонке C18 (5-75% (0,1% муравьиной кислоты в MeCN)/(0,1% муравьиной кислоты в воде)) с получением трет-бутил-3-(3-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (5,7 г, 12 ммоль, чистота 90%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 417,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,18 – 3,96 (м, 4Н), 3,64 – 3,47 (м, 1Н), 3,37 – 3,32 (м, 1Н), 3,28 – 3,18 (м, 1Н), 2,81 – 2,70 (м, 1Н), 1,95 – 1,82 (м, 2Н), 1,78 – 1,59 (м, 2Н), 1,36 (с, 15Н), 1,26 (к, J = 6,8 Гц, 6Н).

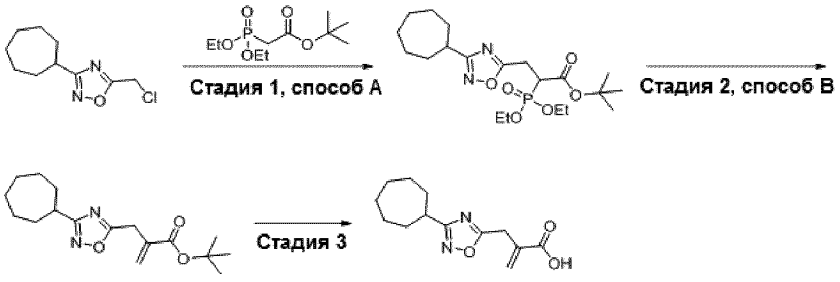
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-3-(3-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (5,7 г, 12 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (3,66 г, 12 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 237,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,27 – 6,18 (м, 1Н), 5,91 – 5,87 (м, 1Н), 3,91 (с, 2Н), 2,81 – 2,70 (м, 1Н), 1,94 – 1,83 (м, 2Н), 1,79 – 1,60 (м, 2Н), 1,52 – 1,21 (м, 15Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (3,66 г, 12 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (2,64 г, 11 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 237,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,80 (шс, 1Н), 6,29 – 6,26 (м, 1Н), 5,93 – 5,90 (м, 1Н), 3,91 (с, 2Н), 2,83 – 2,69 (м, 1Н), 1,97 – 1,83 (м, 2Н), 1,78 – 1,59 (м, 3Н), 1,54 – 1,19 (м, 5Н).

Пример 65. 2-((3-Циклогептил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 1, способ A, используя ТГФ вместо NMP, из 5-(хлорметил)-3-циклогептил-1,2,4-оксадиазола (5,0 г, 21 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-циклогептил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (4,6 г, 9,6 ммоль, чистота 90%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 431,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,15 – 4,05 (м, 4Н), 3,63 – 3,48 (м, 1Н), 3,41 – 3,32 (м, 1Н), 3,27 – 3,17 (м, 1Н), 3,02 – 2,90 (м, 1Н), 1,97 – 1,87 (м, 2Н), 1,76 – 1,44 (м, 10Н), 1,37 (с, 9Н), 1,31 – 1,22 (м, 6Н).

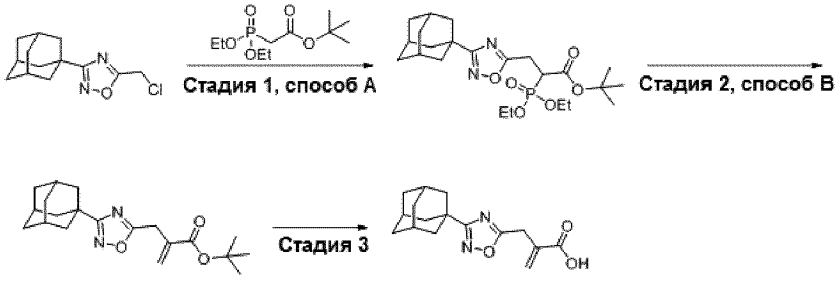
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-циклогептил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (4,6 г, 9,6 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-циклогептил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (2,44 г, 7,6 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 251,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,27 – 6,18 (м, 1Н), 5,93 – 5,83 (м, 1Н), 3,91 (с, 2Н), 3,03 – 2,88 (м, 1Н), 1,98 – 1,87 (м, 2Н), 1,76 – 1,44 (м, 10Н), 1,33 (с, 9Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-циклогептил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (2,44 г, 7,6 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-циклогептил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (1,92 г, 7,3 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 251,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,80 (шс, 1Н), 6,36 – 6,18 (м, 1Н), 5,97 – 5,85 (м, 1Н), 3,90 (с, 2Н), 3,04 – 2,85 (м, 1Н), 2,04 – 1,85 (м, 2Н), 1,82 – 1,39 (м, 10Н).

Пример 66. 2-((3-(Адамантан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 1, способ A, используя ТГФ вместо NMP, из 3-(адамантан-1-ил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазола (5,32 г, 18,9 ммоль чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(адамантан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (4,34 г, 7,9 ммоль, чистота 85%) в виде прозрачного бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 491,1 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,15 – 4,03 (м, 4H), 3,63 – 3,48 (м, 1H), 3,38 – 3,32 (м, 1H), 3,28 – 3,16 (м, 1H), 2,07 – 2,01 (м, 3H), 1,95 – 1,86 (м, 6H), 1,80 – 1,66 (м, 6H), 1,37 (с, 9H), 1,30 – 1,21 (м, 6H).

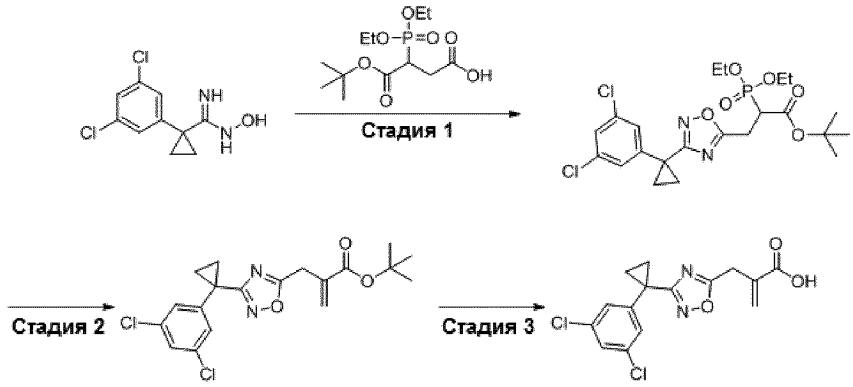
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-(адамантан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (4,34 г, 7,9 ммоль, чистота 85%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(адамантан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (2,60 г, 6,8 ммоль, чистота 90%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 289,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,23 (с, 1H), 5,91 – 5,88 (м, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,06 – 2,00 (м, 3H), 1,93 – 1,88 (м, 6H), 1,79 – 1,67 (м, 6H), 1,33 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(адамантан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (2,60 г, 6,8 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(адамантан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,37 г, 1,3 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 289,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,80 (шс, 1H), 6,30 – 6,24 (м, 1H), 5,93 – 5,87 (м, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,07 – 1,99 (м, 3H), 1,95 – 1,85 (м, 6H), 1,80 – 1,66 (м, 6H).

Пример 67. 2-((3-(1-(3,5-Дихлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 1-(3,5-дихлорфенил)-N-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамида (2,00 г, 8,2 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(1-(3,5-дихлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,00 г, 1,7 ммоль, чистота 87%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 540,6 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,56 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 1,9 Гц, 2H), 4,13 – 4,05 (м, 4H), 3,53 (ддд, J = 23,3, 10,9, 4,4 Гц, 1H), 3,34 – 3,27 (м, 1H), 3,26 – 3,17 (м, 1H), 1,53 – 1,47 (м, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,29 – 1,22 (м, 8H).

Стадия 2

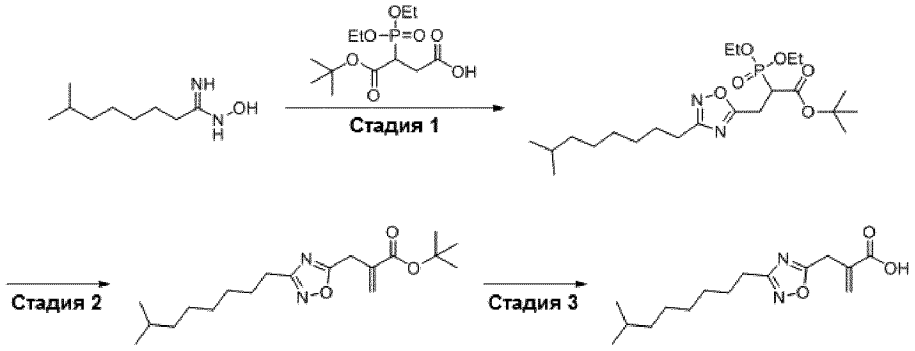
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-(1-(3,5-дихлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,00 г, 1,7 ммоль, чистота 87%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(1-(3,5-дихлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,44 г, 1,0 ммоль, чистота 91%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 341,0 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,56 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 1,9 Гц, 2H), 6,22 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,89 (к, J = 1,3 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 1,49 (т, J = 2,5 Гц, 2H), 1,46 (т, J = 2,4 Гц, 2H), 1,34 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(1-(3,5-дихлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,44 г, 1,0 ммоль, чистота 91%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(1-(3,5-дихлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-

5-ил)метил)акриловой кислоты (215 мг, 0,63 ммоль, чистота 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 338,8/341,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,84 (с, 1Н), 7,56 (т, J = 1,9 Гц, 1Н), 7,46 (д, J = 1,9 Гц, 2Н), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 5,91 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 3,90 (с, 2Н), 1,48 (с, 4Н).

Пример 68. 2-((3-(6-Метилгептил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой В, способ В, из N-гидрокси-7-метилоктанимидамида (1,70 г, 9,9 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(6-метилгептил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,10 г, 2,0 ммоль, чистота 80%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 469,0 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,15 – 4,06 (м, 4Н), 3,56 (ддд, J = 23,4, 11,1, 4,4 Гц, 1Н), 3,39 – 3,33 (м, 1Н), 3,23 (ддд, J = 16,8, 8,6, 4,4 Гц, 1Н), 2,64 (т, J = 7,3 Гц, 2Н), 1,62 (тд, J = 7,5, 7,1, 2,6 Гц, 2Н), 1,55 – 1,44 (м, 1Н), 1,37 (с, 9Н), 1,26 (к, J = 6,8 Гц, 10Н), 1,16 – 1,08 (м, 2Н), 0,85 (д, J = 6,6 Гц, 6Н).

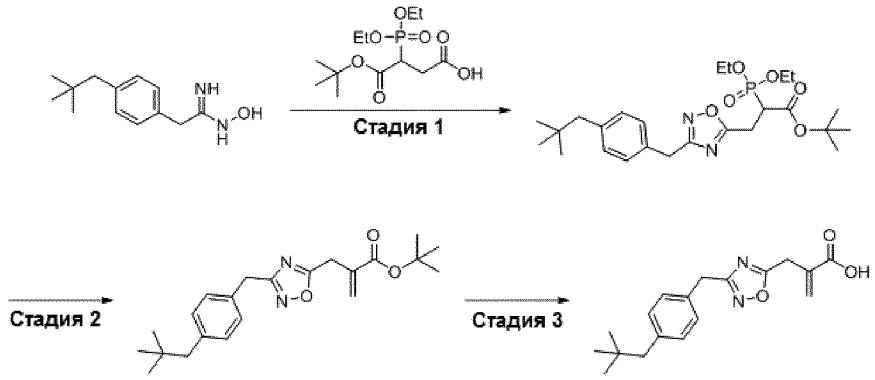
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(6-метилгептил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,10 г, 2,0 ммоль, чистота 80%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(6-метилгептил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (300 мг, 0,78 ммоль, чистота 84%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 266,9 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,23 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 5,90 (к, J = 1,3 Гц, 1Н), 3,91 (д, J = 1,0 Гц, 2Н), 2,64 (т, J = 7,3 Гц, 2Н), 1,67 – 1,57 (м, 2Н), 1,54 – 1,45 (м, 1Н), 1,34 (с, 9Н), 1,26 (п, J = 3,4 Гц, 4Н), 1,15 – 1,07 (м, 2Н), 0,84 (д, J = 6,6 Гц, 6Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(6-метилгептил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилат (300 мг, 0,78 ммоль, чистота 84%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(6-метилгептил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,14 г, 0,50 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 267,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,79 (с, 1H), 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,65 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,63 (п, J = 7,2 Гц, 2H), 1,56 – 1,44 (м, 1H), 1,33 – 1,21 (м, 4H), 1,19 – 1,08 (м, 2H), 0,85 (д, J = 6,6 Гц, 6H).

Пример 69. 2-((3-(4-Неопентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из N-гидрокси-2-(4-неопентилфенил)ацетимидамида (1,40 г, 6,35 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-неопентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,70 г, 1,4 ммоль) в виде темно-оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 516,9 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,17 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,09 – 7,01 (м, 2H), 4,07 (дд, J = 12,7, 5,5 Гц, 4H), 4,00 (т, J = 2,9 Гц, 2H), 3,93 (дт, J = 15,2, 7,3 Гц, 1H), 3,55 (ддд, J = 23,3, 10,9, 4,5 Гц, 1H), 3,39 – 3,16 (м, 1H), 2,43 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,27 – 1,22 (м, 6H), 0,85 (с, 9H).

Стадия 2

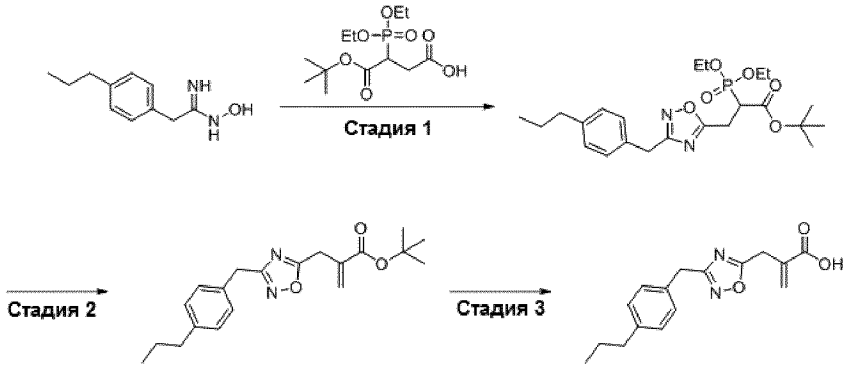
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из 3-(3-(4-неопентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,70 г, 1,4 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением

трет-бутил-2-((3-(4-неопентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,20 г, 0,51 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 393,2 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,20 – 7,15 (м, 2H), 7,08 – 7,03 (м, 2H), 6,21 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,89 (к, J = 1,3 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,91 (д, J = 1,0 Гц, 2H), 2,43 (с, 2H), 1,25 (с, 9H), 0,85 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-неопентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,20 г, 0,51 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(4-неопентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,12 г, 0,36 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 315,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,80 (с, 1H), 7,20 – 7,13 (м, 2H), 7,11 – 7,04 (м, 2H), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,91 (к, J = 1,3 Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,91 (д, J = 1,0 Гц, 2H), 2,44 (с, 2H), 0,86 (с, 9H).

Пример 70. 2-((3-(4-Пропилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из N-гидрокси-2-(4-пропилфенил)ацетимидамида (1,00 г, 3,59 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-пропилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,21 г, 0,42 ммоль) в виде оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 489,2 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,12 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,11 – 4,03 (м, 4H), 3,99 (с, 2H), 3,54 (ддд, J = 23,3, 10,9, 4,5 Гц, 1H), 3,38 – 3,33 (м, 1H), 3,22 (ддд, J = 16,8, 8,8, 4,5 Гц, 1H), 2,57 – 2,51 (м, 2H), 1,61 – 1,50 (м, 2H), 1,29 (с, 9H), 1,23 (т, J = 7,0 Гц, 6H), 0,88 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

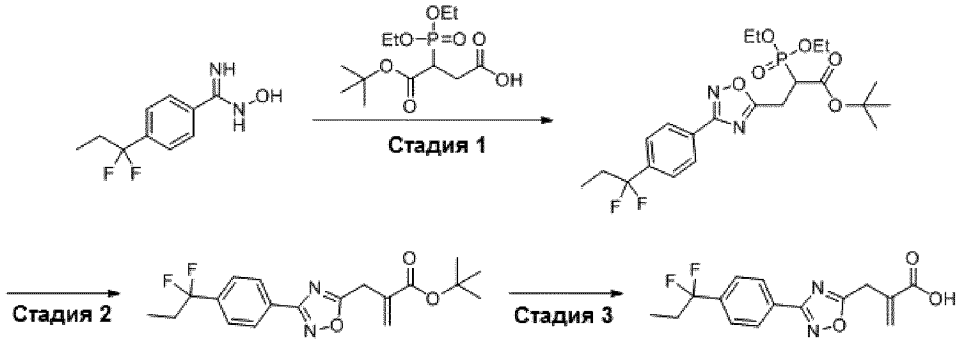
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-пропилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,21 г, 0,42 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-пропилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (90 мг, 0,24 ммоль, чистота 90%) в виде вязкого желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 287,3 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,12 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 6,21 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,88 (к, J = 1,2 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,90 (с, 2H), 2,54 – 2,47 (м, 2H), 1,61 – 1,52 (м, 2H), 1,25 (с, 9H), 0,90 – 0,83 (м, 3H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-пропилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (90 мг, 0,24 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(4-пропилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (55 мг, 0,19 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 287,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,81 (с, 1H), 7,17 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,13 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 2,55 – 2,52 (м, 2H), 1,64 – 1,50 (м, 2H), 0,88 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 71. 2-((3-(4-(1,1-Дифторпропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 4-(1,1-дифторпропил)-N-гидроксибензимидамида (0,90 г, 3,8 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,10 г, 2,1 ммоль) в виде темно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 511,2 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,10 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,75 – 7,70 (м, 2H), 4,18 – 4,07

(м, 4H), 3,69 (ддд, J = 23,4, 10,7, 4,7 Гц, 1H), 3,54 – 3,35 (м, 2H), 2,26 (тк, J = 16,9, 7,5 Гц, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,31 – 1,23 (м, 6H), 0,93 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

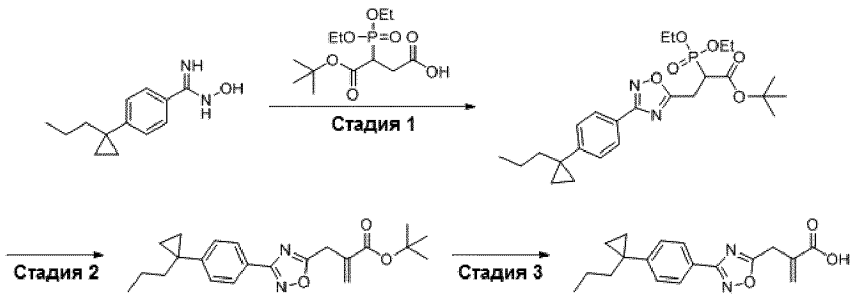
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,10 г, 2,1 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,68 г, 1,8 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 309,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,10 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,71 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,30 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,99 (к, J = 1,2 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 2,34 – 2,17 (м, 2H), 1,34 (с, 9H), 0,93 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,68 г, 1,8 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,47 г, 1,5 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 309,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,89 (с, 1H), 8,10 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,71 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,34 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,02 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 2,25 (ддт, J = 24,2, 16,8, 7,5 Гц, 2H), 0,93 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

Пример 72. 2-((3-(4-(1-Пропилциклопропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из N-гидрокси-4-(1-пропилциклопропил)бензимидамида (1,00 г, 4,1 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением

трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(1-пропилциклопропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,30 г, 2,4 ммоль, чистота 90%) в виде темно-оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 493,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,89 (д, J = 8,3 Гц, 2Н), 7,44 (д, J = 8,5 Гц, 2Н), 4,17 – 4,06 (м, 4Н), 3,66 (ддд, J = 23,4, 10,8, 4,6 Гц, 1Н), 3,51 – 3,39 (м, 2Н), 1,63 – 1,55 (м, 2Н), 1,37 (с, 10Н), 1,31 – 1,22 (м, 7Н), 0,87 – 0,79 (м, 5Н), 0,78 – 0,72 (м, 2Н).

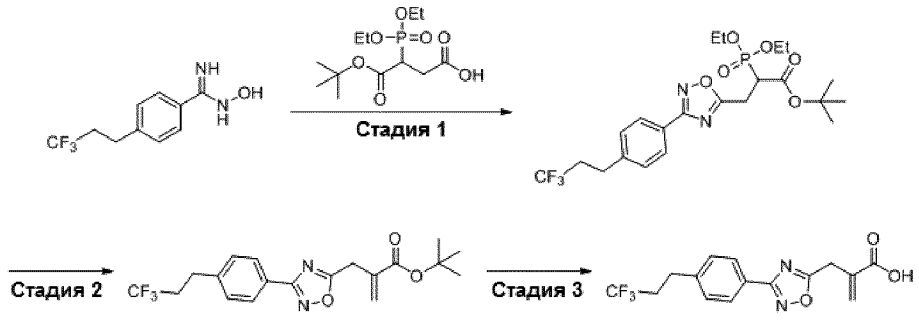
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(1-пропилциклопропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,30 г, 2,4 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-(1-пропилциклопропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,56 г, 1,4 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 313,3 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,92 – 7,86 (м, 2Н), 7,45 – 7,41 (м, 2Н), 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 5,97 (к, J = 1,3 Гц, 1Н), 4,03 (с, 2Н), 1,62 – 1,56 (м, 2Н), 1,34 (с, 9Н), 1,30 – 1,20 (м, 2Н), 0,87 – 0,79 (м, 5Н), 0,79 – 0,72 (м, 2Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-(1-пропилциклопропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,56 г, 1,4 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(4-(1-пропилциклопропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,47 г, 1,5 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 313,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,87 (с, 1Н), 7,89 (д, J = 8,0 Гц, 2Н), 7,43 (д, J = 8,0 Гц, 2Н), 6,33 (с, 1Н), 6,00 (с, 1Н), 4,02 (с, 2Н), 1,64 – 1,52 (м, 2Н), 1,25 (п, J = 7,6 Гц, 2Н), 0,87 – 0,78 (м, 5Н), 0,78 – 0,72 (м, 2Н).

Пример 73. 2-((3-(4-(3,3,3-Трифторпропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из N-гидрокси-4-(3,3,3-трифторпропил)бензимидамида (0,42 г, 1,8 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,55 г, 1,1 ммоль) в виде вязкого желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 529,1 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,95 – 7,89 (м, 2H), 7,54 – 7,48 (м, 2H), 4,18 – 4,07 (м, 4H), 3,68 (ддд, J = 23,4, 10,8, 4,6 Гц, 1H), 3,52 – 3,33 (м, 2H), 2,96 – 2,88 (м, 2H), 2,74 – 2,58 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,32 – 1,23 (м, 6H).

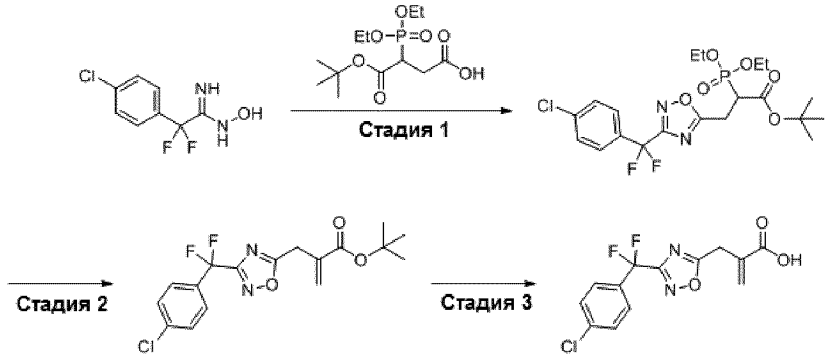
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,55 г, 1,1 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,38 г, 0,94 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 327,5 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,95 – 7,88 (м, 2H), 7,52 – 7,46 (м, 2H), 6,29 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,98 (к, J = 1,2 Гц, 1H), 4,05 – 4,03 (м, 2H), 2,95 – 2,87 (м, 2H), 2,73 – 2,58 (м, 2H), 1,34 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,38 г, 0,94 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (255 мг, 0,77 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 327,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,89 (с, 1H), 7,97 – 7,89 (м, 2H), 7,56 – 7,43 (м, 2H), 6,33 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,00 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 2,99 – 2,86 (м, 2H), 2,74 – 2,57 (м, 2H).

Пример 74. 2-((3-((4-Хлорфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-N-гидроксиацетимидамида (1,11 г, 5,1 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-((4-хлорфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,592 г, 0,67 ммоль, чистота 56%) в виде коричневатого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 517,2 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,65 (с, 4H), 4,14 – 4,00 (м, 4H), 3,64 (ддд, J = 23,4, 10,6, 4,8 Гц, 1H), 3,52 – 3,27 (м, 2H), 1,30 (с, 9H), 1,28 – 1,20 (м, 6H).

Стадия 2

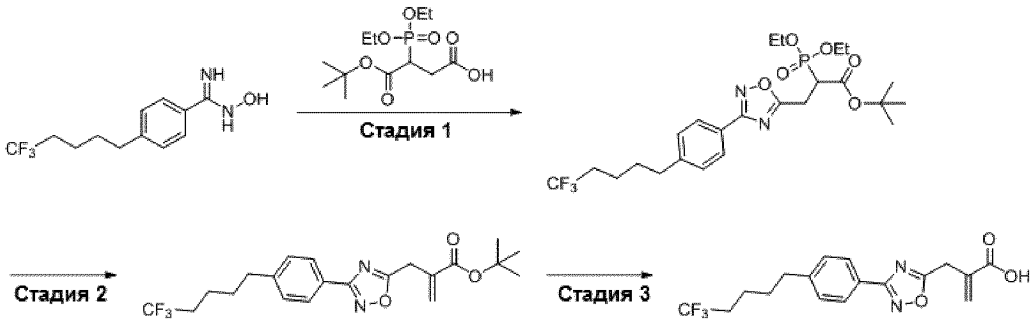
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-((4-хлорфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,592 г, 0,67 ммоль, чистота 56%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-((4-хлорфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,045 г, 0,14 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 313,9 $(M\text{-}tBu\text{-}H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,65 (с, 4H), 6,27 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,05 (с, 2H), 1,24 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((5-((4-хлорфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акрилата (0,072 г, 0,17 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (255 мг, 0,77 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС

m/z 313,4 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,91 (с, 1H), 7,65 (с, 4H), 6,31 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,04 (с, 2H).

Пример 75. 2-((3-(4-(5,5,5-Трифторпентил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из N-гидрокси-4-(5,5,5-трифторпентил)бензимидамида (1,30 г, 4,3 ммоль, чистота 86%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(5,5,5-трифторпентил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,23 г, 2,3 ммоль) в виде зеленого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 557,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,94 – 7,87 (м, 2H), 7,45 – 7,36 (м, 2H), 4,20 – 4,07 (м, 4H), 3,67 (ддд, J = 23,3, 10,8, 4,6 Гц, 1H), 3,51 – 3,33 (м, 2H), 2,69 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,37 – 2,21 (м, 2H), 1,69 (п, J = 7,7 Гц, 2H), 1,58 – 1,46 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,32 – 1,22 (м, 6H).

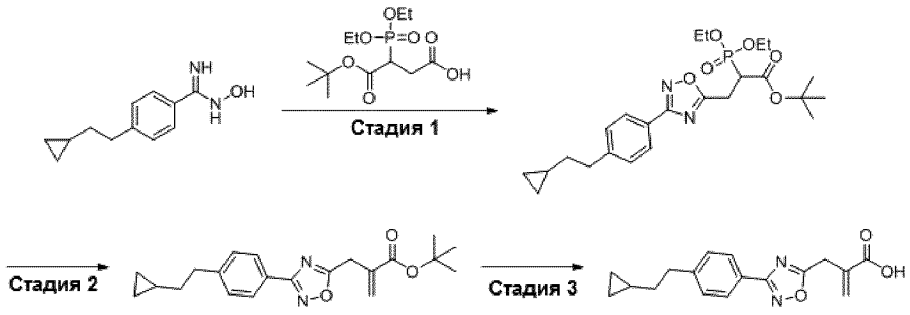
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(5,5,5-трифторпентил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,23 г, 2,3 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-(5,5,5-трифторпентил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,86 г, 1,9 ммоль, чистота 90%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 433,0 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,93 – 7,88 (м, 2H), 7,42 – 7,37 (м, 2H), 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,97 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 2,69 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 2,38 – 2,21 (м, 2H), 1,68 (п, J = 7,6 Гц, 2H), 1,57 – 1,46 (м, 2H), 1,34 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-(5,5,5-трифторпентил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,86 г, 1,9 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(4-(5,5,5-трифторпентил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (488 мг, 1,3 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 355,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,88 (с, 1Н), 7,94 – 7,87 (м, 2Н), 7,43 – 7,36 (м, 2Н), 6,33 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 6,00 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 4,02 (с, 2Н), 2,69 (т, J = 7,6 Гц, 2Н), 2,38 – 2,20 (м, 2Н), 1,75 – 1,62 (м, 2Н), 1,57 – 1,44 (м, 2Н).

Пример 76. 2-((3-(4-(2-Циклопропилэтил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой В, способ В, из 4-(2-циклопропилэтил)-N-гидроксибензимидамида (1,05 г, 4,0 ммоль, чистота 78%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(4-(2-циклопропилэтил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,80 г, 2,9 ммоль, чистота 77%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 501,1 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,89 (д, J = 7,9 Гц, 2Н), 7,43 – 7,38 (м, 2Н), 4,17 – 4,07 (м, 4Н), 3,67 (ддд, J = 23,3, 10,8, 4,6 Гц, 1Н), 3,51 – 3,33 (м, 2Н), 2,74 (т, J = 6,6 Гц, 2Н), 1,51 (к, J = 7,5 Гц, 2Н), 1,39 (с, 9Н), 1,32 – 1,23 (м, 6Н),0,77 – 0,64 (м, 1Н), 0,44 – 0,35 (м, 2Н), 0,08 – 0,01 (м, 2Н).

Стадия 2

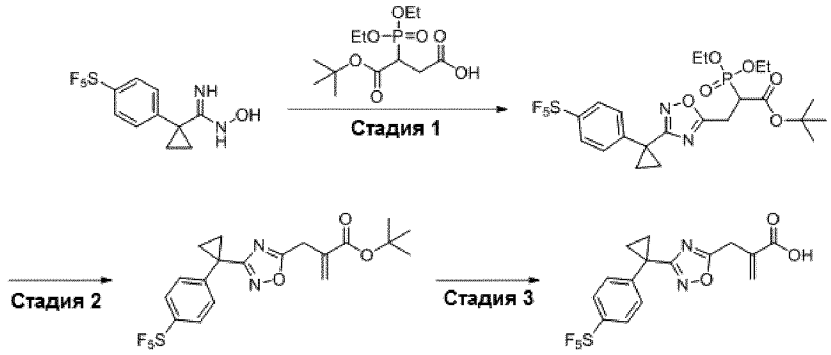
Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-3-(3-(4-(2-циклопропилэтил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,80 г, 2,9 ммоль, чистота 77%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-(2-циклопропилэтил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,82 г, 1,9 ммоль, чистота 84%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 377,1 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР

(400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,94 – 7,84 (м, 2H), 7,42 – 7,37 (м, 2H), 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,97 (к, J = 1,3 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 2,78 – 2,70 (м, 2H), 1,54 – 1,46 (м, 2H), 1,34 (с, 9H), 0,76 – 0,65 (м, 1H), 0,44 – 0,36 (м, 2H), 0,09 – 0,02 (м, 2H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-(2-циклопропилэтил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,82 г, 1,9 ммоль, чистота 84%). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (препаративная колонка Waters X-Select C18, 5 мкм, 30x100 мм, 45-75% MeCN в воде, 0,1% муравьиной кислоты) с получением 2-((3-(4-(2-циклопропилэтил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты в виде желтого стекловидного вещества. ЖХМС m/z 296,7 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,88 (с, 1H), 7,94 – 7,82 (м, 2H), 7,43 – 7,33 (м, 2H), 6,32 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,99 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,01 (с, 2H), 2,78 – 2,68 (м, 2H), 1,57 – 1,43 (м, 2H), 0,75 – 0,61 (м, 1H), 0,44 – 0,33 (м, 2H), 0,11 – 0,00 (м, 2H).

Пример 77. 2-((3-(1-(4-(Пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ C, из N-гидрокси-1-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)циклопропан-1-карбоксимидамида (0,97 г, 3,0 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,34 г, 2,0 ммоль чистота 85%) в виде прозрачного и бесцветного смолистого вещества. ЖХМС m/z 521,0 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,91 – 7,82 (м, 2H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,15 – 3,92 (м, 4H), 3,61 – 3,44 (м, 1H), 3,39 – 3,33 (м, 1H), 3,24 – 3,14 (м, 1H), 1,58 – 1,42 (м, 4H), 1,33 (с, 9H), 1,30 – 1,18 (м, 6H).

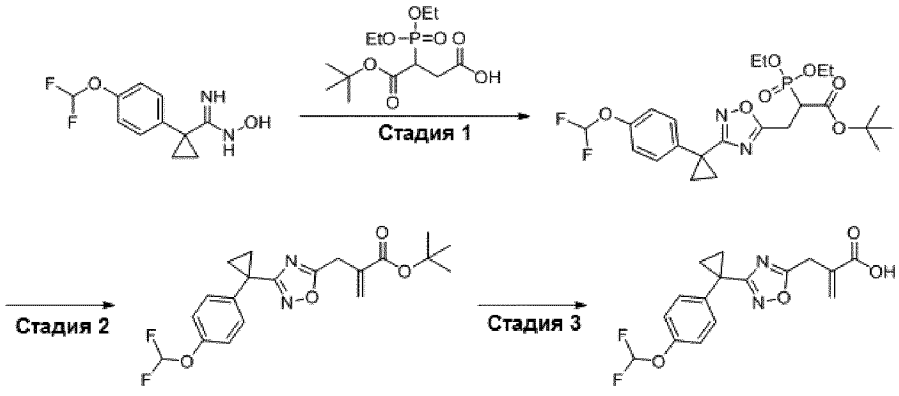
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,34 г, 2,0 ммоль, чистота 85%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-30% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(1-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,60 г, 1,2 ммоль, чистота 90%) в виде прозрачного и бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 396 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,91 – 7,84 (м, 2H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,23 – 6,19 (м, 1H), 5,91 – 5,86 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 1,55 – 1,42 (м, 4H), 1,32 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(1-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,60 г, 1,2 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(1-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,44 г, 1,0 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 397,5 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,81 (с, 1H), 7,94 – 7,75 (м, 2H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,29 – 6,22 (м, 1H), 5,95 – 5,84 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 1,62 – 1,38 (м, 4H).

Пример 78. 2-((3-(1-(4-(Дифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ C, из 1-(4-(дифторметокси)фенил)-N-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамида (1,27 г, 4,61 ммоль, чистота 88%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан)

с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,36 г, 2,5 ммоль) в виде прозрачного и бесцветного смолистого вещества. ЖХМС m/z 460,0 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,48 – 7,36 (м, 2Н), 7,27 – 6,99 (м, 3Н), 4,14 – 4,01 (м, 4Н), 3,60 – 3,42 (м, 1Н), 3,31 (с, 1Н), 3,25 – 3,13 (м, 1Н), 1,53 – 1,37 (м, 4Н), 1,35 (с, 9Н), 1,29 – 1,21 (м, 6Н).

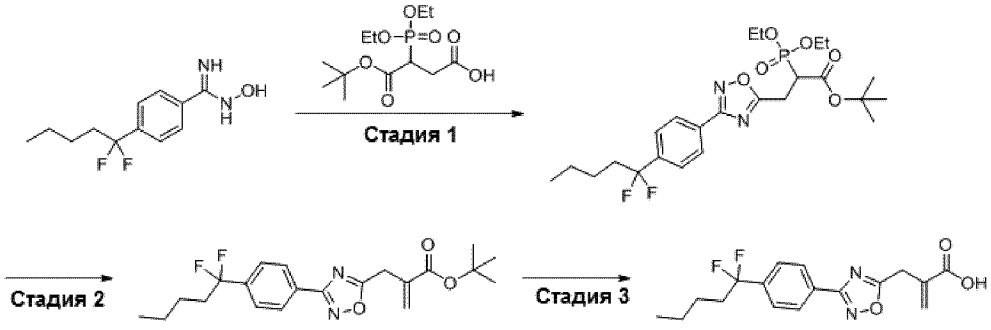
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,36 г, 2,5 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-30% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(1-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,98 г, 2,4 ммоль) в виде прозрачного и бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 337,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,47 – 7,36 (м, 2Н), 7,28 – 6,99 (м, 3Н), 6,25 – 6,16 (м, 1Н), 5,92 – 5,85 (м, 1Н), 3,88 (с, 2Н), 1,47 – 1,40 (м, 2Н), 1,38 – 1,34 (м, 2Н), 1,33 (с, 9Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(1-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,98 г, 2,4 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(1-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,76 г, 2,1 ммоль) в виде бледно-оранжевого смолистого вещества. ЖХМС m/z 337,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,82 (с, 1Н), 7,48 – 7,39 (м, 2Н), 7,29 – 6,99 (м, 3Н), 6,33 – 6,20 (м, 1Н), 5,97 – 5,81 (м, 1Н), 3,88 (с, 2Н), 1,49 – 1,42 (м, 2Н), 1,39 – 1,32 (м, 2Н).

Пример 79. 2-((3-(4-(1,1-Дифторпентил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 4-(1,1-дифторпентил)-N-гидроксибензимидамида (0,33 г, 1,26 ммоль, чистота 92%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(1,1-дифторпентил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,430 г, 0,82 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 539,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,08 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,72 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,17 – 4,06 (м, 4H), 3,68 (ддд, J = 23,4, 10,7, 4,6 Гц, 1H), 3,53 – 3,32 (м, 2H), 2,31 – 2,16 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,35 – 1,22 (м, 10H), 0,88 – 0,81 (м, 3H).

Стадия 2

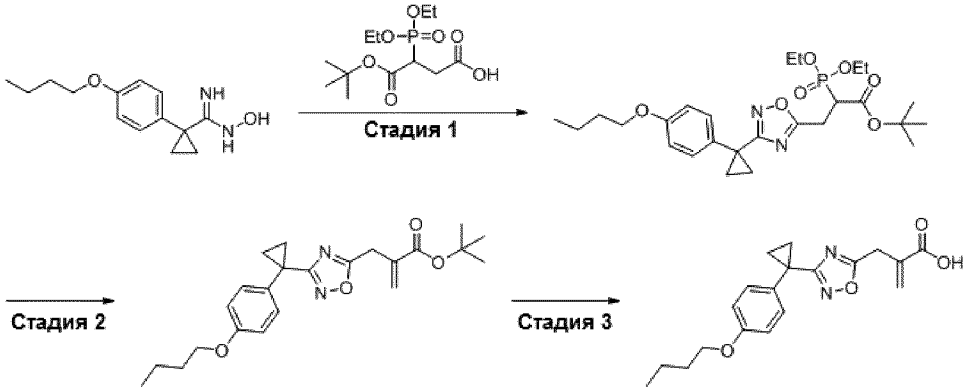
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(1,1-дифторпентил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,430 г, 0,82 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-(1,1-дифторпентил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,292 г, 0,73 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 337,3 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,75 – 7,65 (м, 2H), 6,29 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,02 – 5,95 (м, 1H), 4,06 (с, 2H), 2,30 – 2,15 (м, 2H), 1,37 – 1,26 (м, 13H), 0,90 – 0,80 (м, 3H).

Стадия 3

Раствор трет-бутил-2-((3-(4-(1,1-дифторпентил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,292 г, 0,73 ммоль) в муравьиной кислоте (1,4 мл) перемешивали в течение 18 часов, затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан), затем повторно очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением 2-((3-(4-(1,1-дифторпентил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,170 г, 0,50 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 335,2 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц,

ДМСО-d6) δ 12,88 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,75 – 7,67 (м, 2H), 6,34 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,06 – 5,97 (м, 1H), 4,05 (с, 2H), 2,31 – 2,14 (м, 2H), 1,31 (г, J = 3,7 Гц, 4H), 0,90 – 0,79 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −93,47.

Пример 80. 2-((3-(1-(4-Бутоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 1-(4-бутоксифенил)-N-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамида (0,262 г, 0,86 ммоль, чистота 81%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(1-(4-бутоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,291 г, 0,41 ммоль, чистота 74%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 523,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,28 – 7,23 (м, 2H), 6,90 – 6,86 (м, 2H), 4,12 – 4,03 (м, 4H), 3,97 – 3,93 (м, 2H), 3,51 (ддд, J = 23,3, 10,9, 4,4 Гц, 1H), 3,30 – 3,24 (м, 1H), 3,18 (ддд, J = 16,8, 8,8, 4,5 Гц, 1H), 1,72 – 1,66 (м, 2H), 1,46 – 1,40 (м, 3H), 1,35 (с, 9H), 1,32 – 1,20 (м, 9H), 0,95 – 0,91 (м, 3H).

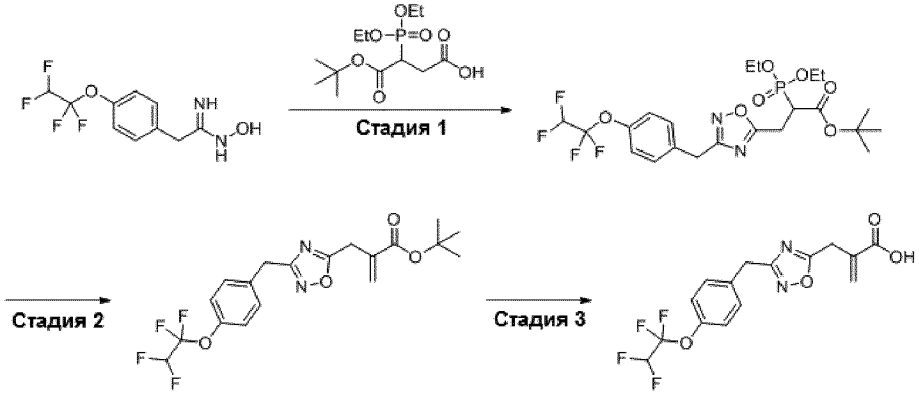
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-(1-(4-бутоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,291 г, 0,41 ммоль, чистота 74%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(1-(4-бутоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,143 г, 0,36 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 343,0 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,29 – 7,20 (м, 2H), 6,90 – 6,81 (м, 2H), 6,20 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 – 5,83 (м, 1H), 3,95 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,87 (с, 2H), 1,73 – 1,63 (м, 2H), 1,47 – 1,36 (м, 4H), 1,33 (с, 9H), 1,30 (с, 2H), 0,93 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(1-(4-бутоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,143 г, 0,36 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан), затем повторно очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением 2-((3-(1-(4-бутоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,066 г, 0,19 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 343,7 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,81 (с, 1H), 7,33 – 7,23 (м, 2H), 6,91 – 6,83 (м, 2H), 6,25 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,92 – 5,84 (м, 1H), 3,95 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,86 (с, 2H), 1,73 – 1,64 (м, 2H), 1,48 – 1,37 (м, 4H), 1,31 – 1,26 (м, 2H), 0,93 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

Пример 81. 2-((3-(4-(1,1,2,2-Тетрафторэтокси)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из N-гидрокси-2-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)ацетимидамида (2,31 г, 7,55 ммоль, чистота 87%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (2,24 г, 4,1 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 541,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,41 – 7,33 (м, 2H), 7,28 – 7,18 (м, 2H), 6,79 (тт, J = 51,9, 3,1 Гц, 1H), 4,10 – 4,00 (м, 6H), 3,54 (ддд, J = 23,4, 10,9, 4,5 Гц, 1H), 3,40 – 3,17 (м, 2H), 1,30 – 1,15 (м, 15H).

Стадия 2

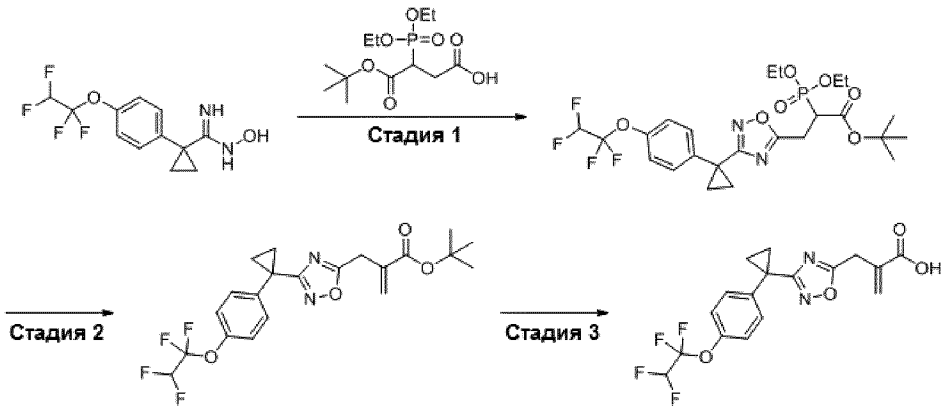
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-

ил)пропаноата (2,24 г, 4,1 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (1,20 г, 2,9 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 361,0 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,43 – 7,35 (м, 2H), 7,26 – 7,18 (м, 2H), 6,79 (тт, J = 51,9, 3,1 Гц, 1H), 6,23 – 6,18 (м, 1H), 5,91 – 5,86 (м, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 1,22 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (1,20 г, 2,9 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (847 мг, 2,3 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 359,2 $(M\text{-}H)^-$ ($ЭР^-$). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,81 (с, 1H), 7,42 – 7,34 (м, 2H), 7,23 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 6,79 (тт, J = 51,9, 3,1 Гц, 1H), 6,27 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,91 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −87,41 (т, J = 5,9 Гц), −137,71 (т, J = 5,9 Гц).

Пример 82. 2-((3-(1-(4-(1,1,2,2-Тетрафторэтокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из N-гидрокси-1-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)циклопропан-1-карбоксимидамида (0,878 г, 2,37 ммоль, чистота 79%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (860 мг, 1,35 ммоль, чистота 89%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 567.2

$(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,51 – 7,43 (м, 2H), 7,28 – 7,20 (м, 2H), 6,99 – 6,63 (м, 1H), 4,14 – 4,05 (м, 2H), 4,09 – 3,98 (м, 2H), 3,52 (ддд, J = 23,3, 10,9, 4,4 Гц, 1H), 3,38 – 3,14 (м, 2H), 1,53 – 1,37 (м, 2H), 1,40 (с, 2H), 1,35 (с, 9H), 1,25 (дд, J = 7,1, 6,0 Гц, 4H), 1,25 – 1,13 (м, 2H).

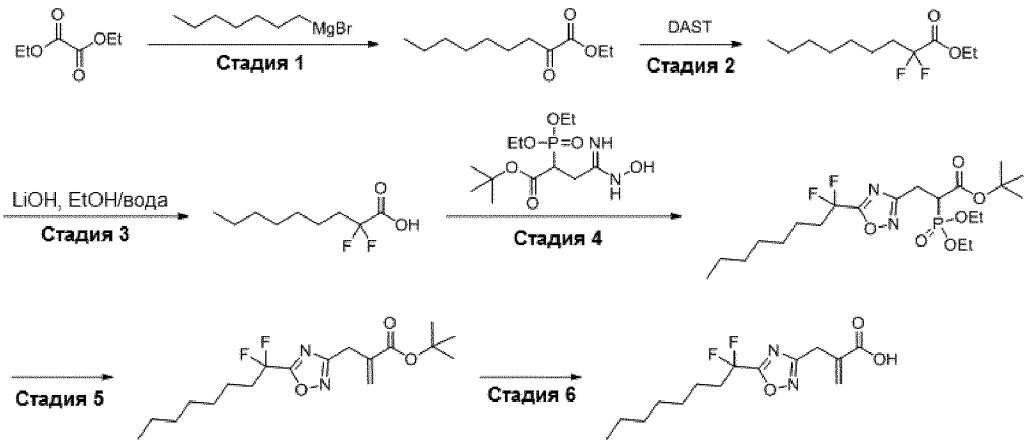
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (860 мг, 1,35 ммоль, чистота 89%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(1-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (357 мг, 0,78 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 387,1 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,52 – 7,44 (м, 2H), 7,28 – 7,21 (м, 2H), 6,97 – 6,62 (м, 1H), 6,23 – 6,18 (м, 1H), 5,91 – 5,85 (м, 1H), 3,89 (с, 2H), 1,49 – 1,42 (м, 2H), 1,42 – 1,35 (м, 2H), 1,32 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(1-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (357 мг, 0,78 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(1-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (268 мг, 0,67 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 385,2 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,81 (с, 1H), 7,53 – 7,45 (м, 2H), 7,28 – 7,21 (м, 2H), 6,81 (т, J = 3,1 Гц, 1H), 6,26 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,89 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,88 (с, 2H), 1,51 – 1,42 (м, 2H), 1,44 – 1,35 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −87,39 (т, J = 5,9 Гц), −137,70 (т, J = 5,9 Гц).

Пример 83. 2-((5-(1,1-Дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Гептилмагнийбромид (1 М в ТГФ, 50 мл, 50 ммоль) по каплям добавляли к раствору диэтилоксалата (8,8 мл, 65 ммоль) в ТГФ (30 мл) при −78°. Оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Гасили смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (3x60 мл). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением этил-2-оксононаноата (6,89 г, 31 ммоль чистота 90%) в виде желтоватого маслянистого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,22 (к, J = 7,1 Гц, 2Н), 2,79 (т, J = 7,2 Гц, 2Н), 1,49 (п, J = 7,2 Гц, 2Н), 1,36 – 1,20 (м, 11Н), 0,92 – 0,79 (м, 3Н).

Стадия 2

DAST (6,4 мл, 48,1 ммоль) по каплям добавляли в этил-2-оксононаноат (6,89 г, 31 ммоль чистота 90%) при 0 °С. Оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Разбавляли смесь ДХМ (50 мл) и гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до pH 7. Экстрагировали водную фазу ДХМ (3x80 мл). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением этил-2,2-дифторнонаноата (5,12 г, 21 ммоль, чистота 90%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,30 (к, J = 7,1 Гц, 2Н), 2,17 – 1,99 (м, 2Н), 1,46 – 1,17 (м, 13Н), 0,91 – 0,81 (м, 3Н).

Стадия 3

Моногидрат гидроксида лития (1,18 г, 27,6 ммоль) в течение 5 минут добавляли к раствору этил-2,2-дифторнонаноата (5,12 г, 21 ммоль, чистота 90%) в воде (3,8 мл) и EtOH (0,4 мл) при 0 °С. Оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры, затем нагревали до 50

°C в течение 2 часов. Подкисляли смесь до pH 1 с помощью 1 М раствора HCl и экстрагировали МТБЭ (3x20 мл). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (картридж 40 г, 0-50% EtOAc/изогексан) с получением 2,2-дифторнонановой кислоты (1,061 г, 4,9 ммоль, чистота 90%) в виде желтоватого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,55 (с, 1H), 2,12 – 1,93 (м, 2H), 1,53 – 1,14 (м, 10H), 0,96 – 0,78 (м, 3H).

Стадия 4

Т3Р (50% мас. в EtOAc, 5,3 мл, 10,3 ммоль) по каплям добавляли к смеси 2,2-дифторнонановой кислоты (800 мг, 4,13 ммоль), трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-4-(гидроксиамино)-4-иминобутаноата (1,49 г, 4,13 ммоль, чистота 90%) и триэтиламина (1,7 мл, 12,4 ммоль) в диметилформамиде (6 мл) при комнатной температуре. Нагревали смесь до 80 °C и перемешивали в течение 16 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли 1 М раствором HCl (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (3x80 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(5-(1,1-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропаноата (0,316 г, 0,64 ммоль) в виде коричневатого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 505,2 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,17 – 4,03 (м, 4H), 3,47 (ддд, J = 22,9, 10,9, 4,2 Гц, 1H), 3,38 – 3,25 (м, 1H), 3,18 (ддд, J = 16,1, 9,4, 4,2 Гц, 1H), 2,47 – 2,30 (м, 2H), 1,49 – 1,16 (м, 25H), 0,86 (т, J = 7,0 Гц, 3H).

Стадия 5

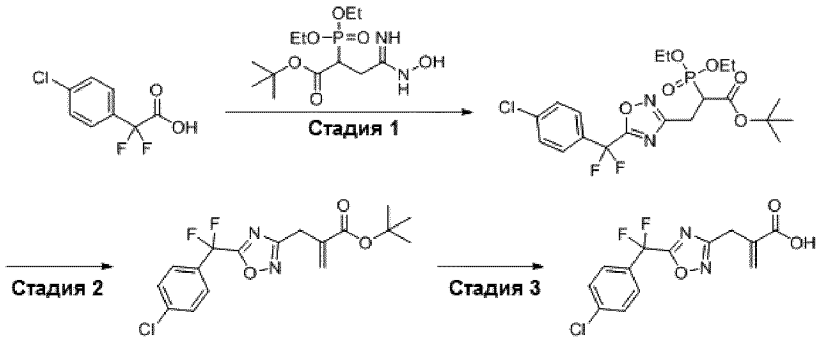
Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(5-(1,1-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропаноата (0,316 г, 0,64 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((5-(1,1-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акрилата (0,104 г, 0,29 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,22 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 3,84 (с, 2H), 2,48 – 2,30 (м, 2H), 1,49 – 1,16 (м, 19H), 0,86 (т, J = 6,9 Гц, 3H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((5-(1,1-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акрилата (0,104 г, 0,29 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением

2-((5-(1,1-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты (57 мг, 0,19 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 301,3 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,78 (с, 1Н), 6,26 (с, 1Н), 5,84 (с, 1Н), 3,82 (с, 2Н), 2,47 – 2,29 (м, 2Н), 1,51 – 1,37 (м, 2Н), 1,37 – 1,16 (м, 8Н), 0,86 (т, J = 7,2 Гц, 3Н).

Пример 84. 2-((5-((4-хлорфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Т3Р (50% мас. в EtOAc, 4,2 мл, 7,1 ммоль) по каплям добавляли в смесь 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (730 мг, 3,54 ммоль), трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-4-(гидроксиамино)-4-иминобутаноата (1,26 г, 3,54 ммоль, чистота 91%) и триэтиламина (1,0 мл, 7,1 ммоль) в EtOAc (20 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 часов, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-3-(5-((4-хлорфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,41 г, 0,79 ммоль) в виде прозрачного бесцветного смолистого вещества. ЖХМС m/z 517,2 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,75 – 7,63 (м, 4Н), 4,13 – 3,99 (м, 4Н), 3,52 – 3,36 (м, 1Н), 3,30 – 3,22 (м, 1Н), 3,22 – 3,11 (м, 1Н), 1,30 (с, 9Н), 1,27 – 1,17 (м, 6Н).

Стадия 2

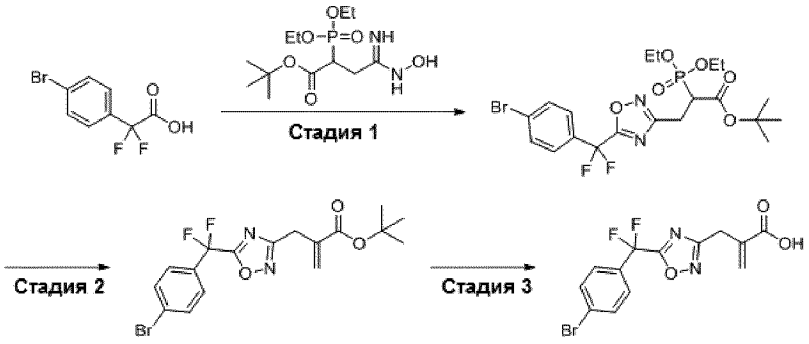
Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-3-(5-((4-хлорфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,41 г, 0,79 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-30% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((5-((4-хлорфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акрилата (0,250 г, 0,61 ммоль, чистота 90%) в виде прозрачного и бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 313,1 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400

МГц, ДМСО-d6) δ 7,77 – 7,59 (м, 4H), 6,25 – 6,14 (м, 1H), 5,88 – 5,77 (м, 1H), 3,82 (с, 2H), 1,29 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((5-((4-хлорфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акрилата (0,250 г, 0,61 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-30% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((5-((4-хлорфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты (0,20 г, 0,6 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 313,0 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,78 (с, 1H), 7,79 – 7,57 (м, 4H), 6,33 – 6,17 (м, 1H), 5,92 – 5,73 (м, 1H), 3,81 (с, 2H).

Пример 85. 2-((5-((4-Бромфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали таким же способом, как описан для стадии 1 примера 84, из 2-(4-бромфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (888 мг, 3,54 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-3-(5-((4-бромфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,435 г, 0,77 ммоль) в виде прозрачного бесцветного смолистого вещества. ЖХМС m/z 561,1 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,87 – 7,79 (м, 2H), 7,67 – 7,59 (м, 2H), 4,14 – 3,97 (м, 4H), 3,52 – 3,36 (м, 1H), 3,29 – 3,22 (м, 1H), 3,21 – 3,10 (м, 1H), 1,30 (с, 9H), 1,26 – 1,20 (м, 6H).

Стадия 2

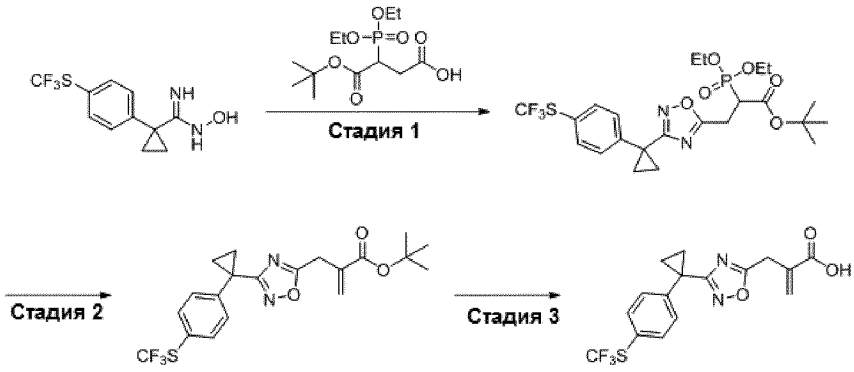
Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-3-(5-((4-бромфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,435 г, 0,77 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-30%

МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((5-((4-бромфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акрилата (0,15 г, 0,32 ммоль, чистота 89%) в виде прозрачного и бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 357,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,91 – 7,75 (м, 2H), 7,70 – 7,58 (м, 2H), 6,24 – 6,14 (м, 1H), 5,88 – 5,77 (м, 1H), 3,82 (с, 2H), 1,29 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((5-((4-бромфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акрилата (0,15 г, 0,32 ммоль, чистота 89%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((5-((4-бромфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты (0,090 г, 0,24 ммоль) в виде прозрачного и бесцветного смолистого вещества. ЖХМС m/z 357,0/359,0 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,78 (с, 1H), 7,89 – 7,76 (м, 2H), 7,73 – 7,53 (м, 2H), 6,32 – 6,12 (м, 1H), 5,92 – 5,76 (м, 1H), 3,81 (с, 2H).

Пример 86. 2-((3-(1-(4-((Трифторметил)тио)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из N-гидрокси-1-(4-((трифторметил)тио)фенил)циклопропан-1-карбоксимидамида (2,82 г, 9,9 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1-(4-((трифторметил)тио)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (3,04 г, 5,4 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 551,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,72 – 7,64 (м, 2H), 7,56 – 7,48 (м, 2H), 4,14 – 3,98 (м, 4H), 3,53 (ддд, J = 23,4, 10,9, 4,4 Гц, 1H), 3,37 – 3,27 (м, 1H), 3,21 (ддд, J = 16,9, 8,9, 4,4 Гц, 1H), 1,54 – 1,43 (м, 4H), 1,35 (с, 9H), 1,24 (д, J = 7,0 Гц, 6H).

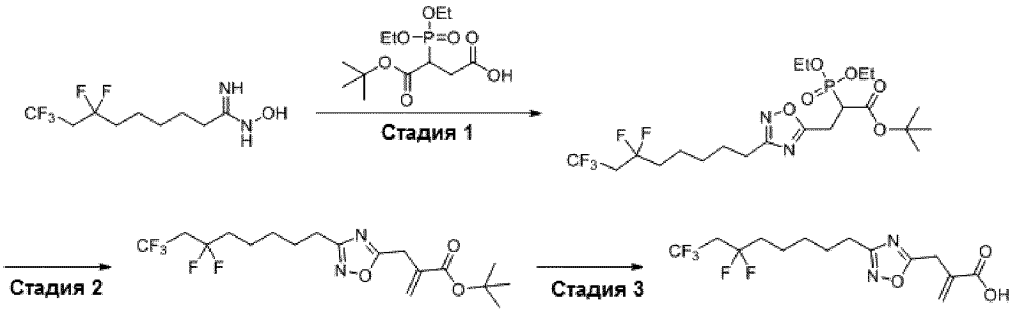
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1-(4-((трифторметил)тио)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (3,04 г, 5,4 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(1-(4-((трифторметил)тио)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (1,03 г, 2,4 ммоль) в виде прозрачного бесцветного смолистого вещества. ЖХМС m/z 371,1 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,72 – 7,65 (м, 2H), 7,58 – 7,49 (м, 2H), 6,23 – 6,19 (м, 1H), 5,91 – 5,86 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 1,52 – 1,40 (м, 4H), 1,33 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(1-(4-((трифторметил)тио)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (1,03 г, 2,4 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(1-(4-((трифторметил)тио)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (815 мг, 2,2 ммоль) в виде бесцветного смолистого вещества. ЖХМС m/z 371,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,84 (с, 1H), 7,72 – 7,65 (м, 2H), 7,57 – 7,50 (м, 2H), 6,26 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,89 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,89 (с, 2H), 1,50 (тд, J = 5,7, 2,1 Гц, 2H), 1,44 (тд, J = 5,7, 2,0 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −42,00.

Пример 87. 2-((3-(6,6,8,8,8-Пентафтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 7,7,9,9,9-пентафтор-N-гидроксинонанимидамида (3,46 г, 9,24 ммоль, чистота 70%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(6,6,8,8,8-пентафтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-

ил)пропаноата (3,18 г, 5,7 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 481,3 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,15 – 4,02 (м, 4H), 3,55 (ддд, J = 23,4, 11,1, 4,4 Гц, 1H), 3,41 – 3,12 (м, 2H), 2,65 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,01 – 1,83 (м, 2H), 1,69 – 1,58 (м, 2H), 1,54 – 1,40 (м, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,35 – 1,29 (м, 2H), 1,25 (к, J = 6,8 Гц, 6H) [2 протона перекрыты пиком ДМСО-d6].

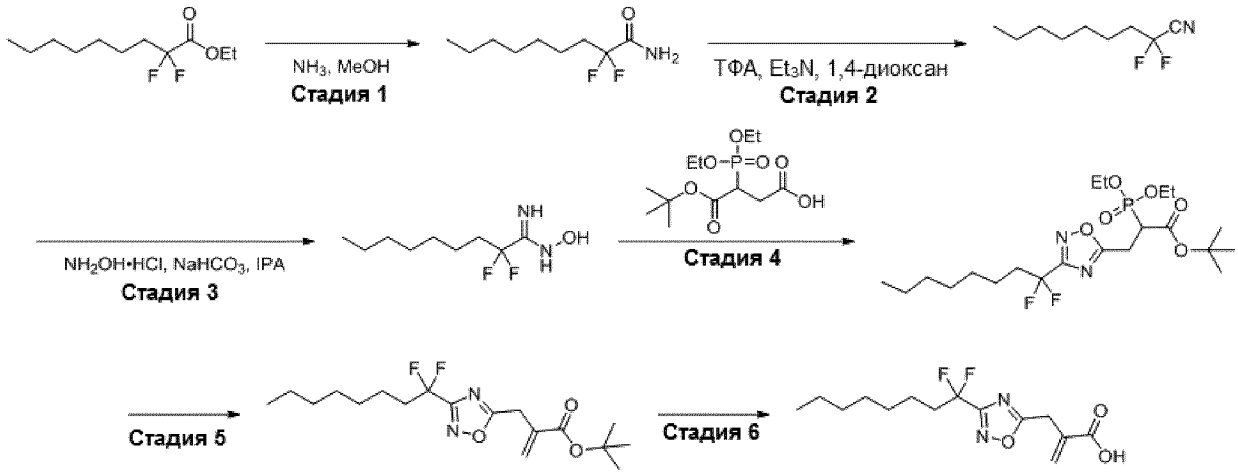
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(6,6,8,8,8-пентафтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (3,18 г, 5,7 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(6,6,8,8,8-пентафтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (1,87 г, 4,4 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 430,3 $(M+NH_4)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,22 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,92 – 5,86 (м, 1H), 3,91 (д, J = 1,1 Гц, 2H), 3,30 – 3,12 (м, 2H), 2,66 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,00 – 1,84 (м, 2H), 1,70 – 1,58 (м, 2H), 1,52 – 1,38 (м, 2H), 1,34 (с, 11H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(6,6,8,8,8-пентафтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (1,875 г, 4,4 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 2-((3-(6,6,8,8,8-пентафтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (1,22 г, 3,4 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 357,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,80 (с, 1H), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,93 – 3,88 (м, 2H), 3,29 – 3,16 (м, 2H), 2,66 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,02 – 1,84 (м, 2H), 1,65 (п, J = 7,5 Гц, 2H), 1,51 – 1,39 (м, 2H), 1,39 – 1,27 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −60,23, −96,59.

Пример 88. 2-((3-(1,1-Дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Смесь этил-2,2-дифторнонаноата (1,00 г, 4,50 ммоль) и аммиака (7 М в метаноле, 5 мл, 0,2 моль) в метаноле (25 мл) перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Концентрировали смесь с получением 2,2-дифторнонанамида (0,88 г, 4,0 ммоль, чистота 88%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,05 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 2,06 – 1,90 (м, 2H), 1,38 – 1,22 (м, 10H), 0,90 – 0,81 (м, 3H).

Стадия 2

ТФА (2,5 мл, 18 ммоль) по каплям добавляли в раствор 2,2-дифторнонанамида (0,88 г, 4,0 ммоль, чистота 88%) и триэтиламина (2,5 мл, 18 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 0 °C. Нагревали смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Выливали смесь в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3x15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc/изогексан) с получением 2,2-дифторнонаннитрила (0,297 г, 1,7 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 2,46 – 2,31 (м, 2H), 1,53 – 1,43 (м, 2H), 1,40 – 1,20 (м, 8H), 0,90 – 0,82 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −88,52.

Стадия 3

Получали в соответствии со способом, описанным для промежуточного соединения 23, из 2,2-дифторнонаннитрила (0,297 г, 1,7 ммоль), с получением 2,2-дифтор-N-гидроксинонанимидамида (0,210 г, 0,95 ммоль, чистота 94%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 209,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,78 (с, 1H), 5,75 (с, 2H), 2,10 – 1,95 (м, 2H), 1,44 – 1,34 (м, 2H), 1,31 – 1,23 (м, 8H), 0,89 – 0,81 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −98,44.

Стадия 4

Получали в соответствии с общей методикой B, способ C, из 2,2-дифтор-N-гидроксинонанимидамида (0,210 г, 0,95 ммоль, чистота 94%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1,1-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,193 г, 0,40 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 505,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 4,16 – 4,02 (м, 4H), 3,65 (ддд, J = 23,5, 10,7, 4,8 Гц, 1H), 3,51 – 3,33 (м, 2H), 2,34 – 2,19 (м, 2H), 1,41 – 1,18 (м, 25H), 0,89 – 0,81 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −97,06 (д, J = 267,3 Гц), −97,94 (д, J = 267,3 Гц).

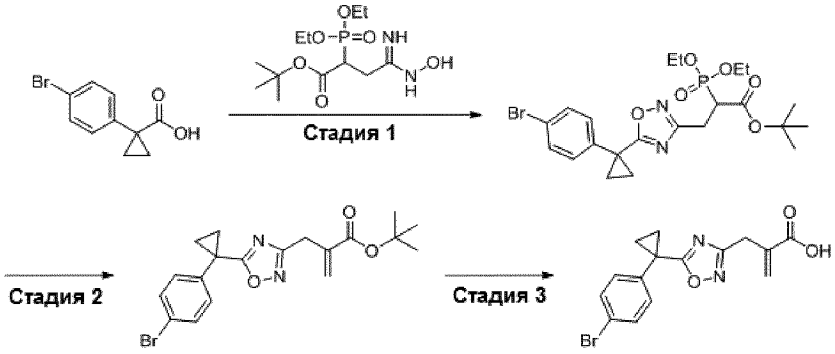
Стадия 5

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1,1-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,193 г, 0,40 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(1,1-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,0767 г, 0,21 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 6,28 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,01 – 5,93 (м, 1H), 4,06 (с, 2H), 2,36 – 2,20 (м, 2H), 1,32 (м, 19H), 0,89 – 0,81 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −97,46.

Стадия 6

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(1,1-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,0767 г, 0,21 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением 2-((3-(1,1-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,0485 г, 0,16 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 303,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 1 2,92 (с, 1H), 6,31 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,98 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,04 (с, 2H), 2,37 – 2,20 (м, 2H), 1,44 – 1,35 (м, 2H), 1,34 – 1,19 (м, 8H), 0,91 – 0,81 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −97,48.

Пример 89. 2-((5-((4-Хлорфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

T3P (50% мас. в EtOAc, 1,9 мл, 3,2 ммоль) по каплям добавляли в раствор трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-4-(гидроксиамино)-4-иминобутаноата (500 мг, 1,54 ммоль), 1-(4-бромфенил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (372 мг, 1,54 ммоль) и триэтиламина (0,7 мл, 5,0 ммоль) в EtOAc (10 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем нагревали до 50 °C и перемешивали 1 час. Разбавляли смесь EtOAc (20 мл) и промывали водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили (MgSO4) и концентрировали. Растворяли остаток в ТГФ (20 мл) и добавляли карбонат цезия (1,51 г, 4,63 ммоль). Нагревали смесь до 70 °C и перемешивали в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (20 мл), и экстрагировали EtOAc (3x15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-3-(5-(1-(4-бромфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,164 г, 0,26 ммоль, чистота 84%) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 529,2/531,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,60 – 7,55 (м, 2H), 7,41 – 7,36 (м, 2H), 4,09 – 4,04 (м, 4H), 3,30 – 3,22 (м, 1H), 3,12 (ддд, J = 16,0, 11,1, 8,5 Гц, 1H), 2,97 (ддд, J = 16,0, 9,7, 3,9 Гц, 1H), 1,70 – 1,64 (м, 2H), 1,60 – 1,56 (м, 2H), 1,33 (с, 9H), 1,26 – 1,22 (м, 6H).

Стадия 2

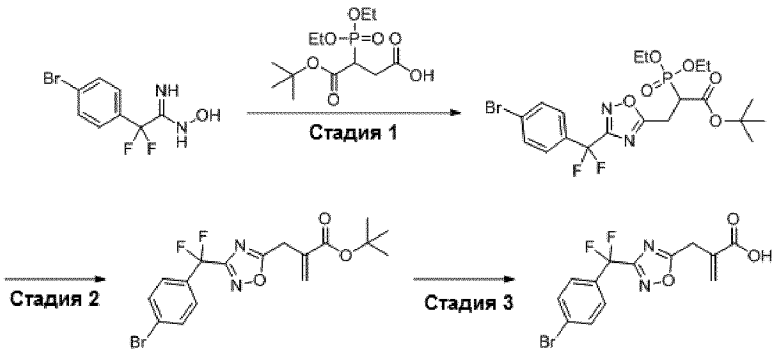
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(5-(1-(4-бромфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,164 г, 0,26 ммоль, чистота 84%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-40% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((5-(1-(4-бромфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акрилата (80 мг, 0,20 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 349,3/351,3 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР

(400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,60 – 7,54 (м, 2H), 7,42 – 7,36 (м, 2H), 6,12 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,71 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,62 (с, 2H), 1,71 – 1,64 (м, 2H), 1,59 – 1,51 (м, 2H), 1,36 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((5-(1-(4-бромфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акрилата (80 мг, 0,20 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением 2-((5-(1-(4-бромфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты (28 мг, 0,08 ммоль) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС m/z 349,1/351,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,66 (с, 1H), 7,61 – 7,51 (м, 2H), 7,44 – 7,37 (м, 2H), 6,19 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,72 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 3,62 (с, 2H), 1,70 – 1,62 (м, 2H), 1,62 – 1,51 (м, 2H).

Пример 90. 2-((3-((4-Бромфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ C, из 2-(4-бромфенил)-2,2-дифтор-N-гидроксиацетимидамида (2,4 г, 7,7 ммоль, чистота 85%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-((4-бромфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,66 г, 2,8 ммоль, чистота 90%) в виде бледно-коричневого смолистого вещества. ЖХМС m/z 483,1/485,1 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,82 – 7,72 (м, 2H), 7,60 – 7,51 (м, 2H), 4,13 – 4,00 (м, 4H), 3,71 – 3,55 (м, 1H), 3,51 – 3,34 (м, 2H), 1,29 (с, 9H), 1,26 – 1,20 (м, 6H).

Стадия 2

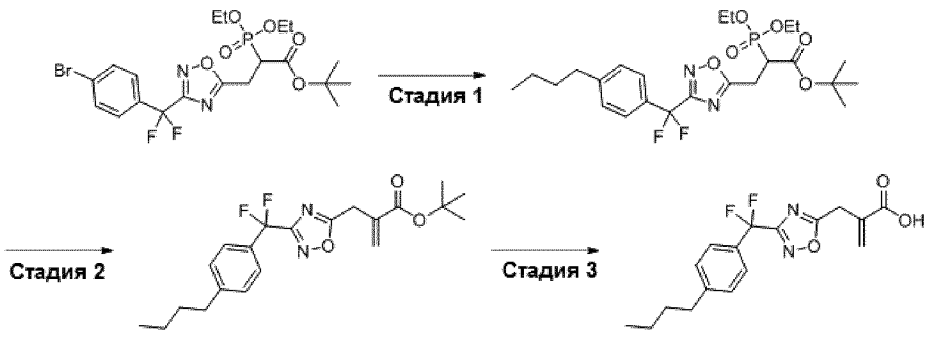
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-((4-бромфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,800

г, 1,34 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-30% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-((4-бромфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,200 г, 0,43 ммоль, чистота 90%) в виде прозрачного и бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,78 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,61 – 7,51 (м, 2H), 6,29 – 6,20 (м, 1H), 5,98 – 5,91 (м, 1H), 4,04 (с, 2H), 1,23 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-((4-бромфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,200 г, 0,43 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-((4-бромфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,15 г, 0,39 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 357,0/359,0 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,91 (шс, 1H), 7,87 – 7,68 (м, 2H), 7,66 – 7,50 (м, 2H), 6,36 – 6,21 (м, 1H), 6,04 – 5,87 (м, 1H), 4,04 (с, 2H).

Пример 91. 2-((3-((4-Бутилфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Смесь трет-бутил-3-(3-((4-бромфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,800 г, 1,34 ммоль, чистота 90%), бутилбороновой кислоты (520 мг, 5,10 ммоль) и карбоната калия (810 мг, 5,86 ммоль) в толуоле (12 мл) продували азотом в течение 10 минут, затем добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,166 г, 0,14 моль). Перемешивали смесь при 100 °C в течение 1,5 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывая EtOAc (3x40 мл). Концентрировали фильтрат. Неочищенный продукт очищали хроматографией на обращенно-фазовой флэш-колонке C18 (5-100% (0,1% муравьиной кислоты в MeCN) / (0,1% муравьиной кислоты в воде)) с получением трет-бутил-3-(3-((4-бутилфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-

2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,37 г, 0,68 ммоль) в виде бледно-коричневого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 461,3 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,49 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,36 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,15 – 3,94 (м, 4H), 3,71 – 3,55 (м, 1H), 3,52 – 3,33 (м, 2H), 2,63 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 1,62 – 1,49 (м, 2H), 1,29 (с, 9H), 1,26 – 1,16 (м, 6H), 0,89 (т, J = 7,3 Гц, 3H) [2 протона не разрешены].

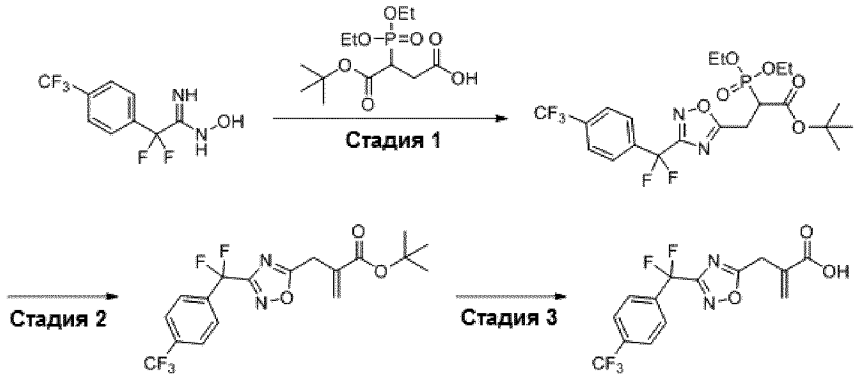
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-((4-бутилфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,37 г, 0,68 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-((4-бутилфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,16 г, 0,38 ммоль, чистота 92%) в виде прозрачного и бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,49 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,36 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,31 – 6,21 (м, 1H), 6,01 – 5,90 (м, 1H), 4,04 (с, 2H), 2,63 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 1,61 – 1,46 (м, 2H), 1,34 – 1,25 (м, 2H), 1,23 (с, 9H), 0,89 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-((4-бутилфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,16 г, 0,38 ммоль, чистота 92%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-((4-бутилфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (90 мг, 0,25 ммоль) в виде бледно-коричневого смолистого вещества. ЖХМС m/z 335,0 $(M\text{-}H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,91 (шс, 1H), 7,53 – 7,44 (м, 2H), 7,37 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,35 – 6,24 (м, 1H), 6,03 – 5,90 (м, 1H), 4,03 (с, 2H), 2,64 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 1,65 – 1,46 (м, 2H), 1,38 – 1,23 (м, 2H), 0,89 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

Пример 92. 2-((3-(Дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ C, из 2,2-дифтор-N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетимидамида (1,0 г, 3,54 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (352 мг, 0,63 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 473,3 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,96 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,87 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,12 – 4,01 (м, 4H), 3,63 (ддд, J = 23,4, 10,6, 4,7 Гц, 1H), 3,46 (дд, J = 16,9, 10,0 Гц, 1H), 3,41 – 3,32 (м, 1H), 1,26 (с, 9H), 1,25 – 1,20 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −61,69, −95,52. ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО-d6) δ 19,90.

Стадия 2

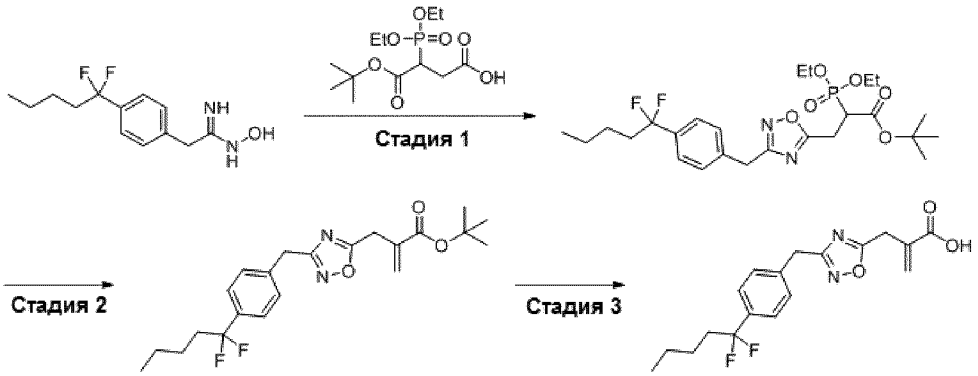
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (352 мг, 0,63 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-40% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (179 мг, 0,44 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,95 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,88 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,26 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,96 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 1,20 (с, 9H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −61,69, −96,06.

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (179 мг, 0,44 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (122 мг, 0,35 ммоль) в виде пурпурного маслянистого

вещества. ЖХМС m/z 347,1 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,92 (с, 1H), 7,96 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,88 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,31 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,99 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −61,63, −94,72.

Пример 93. 2-((3-(4-(1,1-Дифторпентил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 2-(4-(1,1-дифторпентил)фенил)-N-гидроксиацетимидамида (347 мг, 1,26 ммоль, чистота 93%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(1,1-дифторпентил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (432 мг, 0,66 ммоль, чистота 81%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 553,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,44 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,12 – 3,99 (м, 6H), 3,53 (ддд, J = 23,3, 10,9, 4,5 Гц, 1H), 3,39 – 3,32 (м, 1H), 3,23 (ддд, J = 16,9, 8,8, 4,6 Гц, 1H), 2,24 – 2,09 (м, 2H), 1,33 – 1,18 (м, 19H), 0,89 – 0,79 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −92,44.

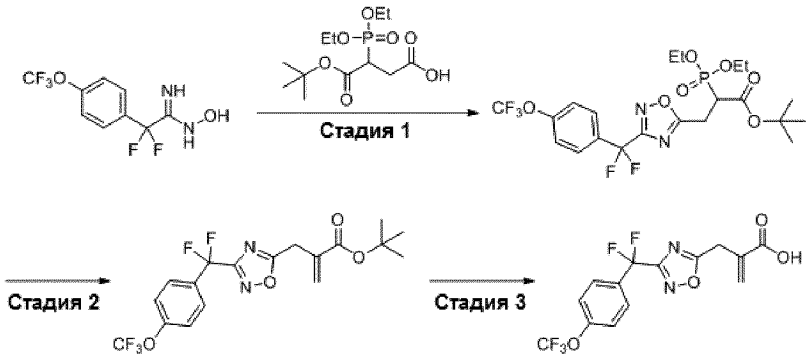
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(1,1-дифторпентил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (432 мг, 0,66 ммоль, чистота 81%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-(1,1-дифторпентил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,280 г, 0,69 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,45 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,21 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,91 – 5,84 (м, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,90 (с, 2H), 2,24 – 2,09 (м, 2H), 1,33 – 1,25 (м, 4H), 1,22 (с, 9H), 0,87 – 0,80 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ − 92,43.

Стадия 3

Получали в соответствии со способом, описанным для стадии 3 примера 79, из трет-бутил-2-((3-(4-(1,1-дифторпентил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,280 г, 0,69 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(4-(1,1-дифторпентил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,168 г, 0,47 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 349,2 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,82 (с, 1H), 7,46 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,26 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 2,26 – 2,10 (м, 2H), 1,35 – 1,24 (м, 4H), 0,90 – 0,79 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −92,49.

Пример 94. 2-((3-(Дифтор(4-(трифторметокси)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ C, из 2,2-дифтор-N-гидрокси-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетимидамида (1,00 г, 3,33 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(дифтор(4-(трифторметокси)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (427 мг, 0,78 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 489,4 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,81 – 7,75 (м, 2H), 7,61 – 7,52 (м, 2H), 4,15 – 4,02 (м, 4H), 3,63 (ддд, J = 23,5, 10,6, 4,8 Гц, 1H), 3,46 (дд, J = 16,9, 10,2 Гц, 1H), 3,41 – 3,33 (м, 1H), 1,28 (с, 9H), 1,26 – 1,19 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −56,80, −94,10. ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО-d6) δ 19,93.

Стадия 2

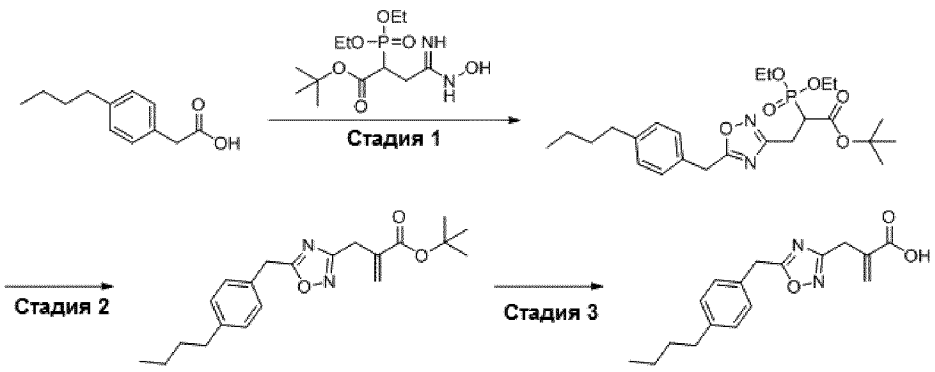
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(дифтор(4-(трифторметокси)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-

ил)пропаноата (427 мг, 0,78 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(дифтор(4-(трифторметокси)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (242 мг, 0,57 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 363,2 $(M\text{-}tBu\text{-}H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,79 (д, J = 8,8 Гц, 2Н), 7,60 – 7,53 (м, 2Н), 6,26 (д, J = 1,1 Гц, 1Н), 5,96 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 4,05 (с, 2Н), 1,21 (с, 9Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(дифтор(4-(трифторметокси)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (242 мг, 0,57 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(дифтор(4-(трифторметокси)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (155 мг, 0,41 ммоль) в виде пурпурного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 363,2 $(M\text{-}H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,91 (с, 1Н), 7,95 – 7,68 (м, 2Н), 7,68 – 7,49 (м, 2Н), 6,31 (д, J = 1,1 Гц, 1Н), 5,99 (к, J = 1,2 Гц, 1Н), 4,05 (с, 2Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −56,77, −93,40.

Пример 95. 2-((5-(4-Бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

EDC (430 мг, 2,24 ммоль) добавляли к смеси 2-(4-бутилфенил)уксусной кислоты (316 мг, 1,65 ммоль), трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-4-(гидроксиамино)-4-иминобутаноата (0,50 г, 1,50 ммоль) и DMAP (18 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (10 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Разбавляли смесь водой (40 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO4), фильтровали и концентрировали. Растворяли остаток в ТГФ (10 мл) и добавляли Cs_2CO_3 (0,93 г, 2,8 ммоль), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Разбавляли смесь водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали

хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-3-(5-(4-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,45 г, 0,89 ммоль) в виде бледно-коричневого смолистого вещества. ЖХМС m/z 503,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,25 – 7,08 (м, 4Н), 4,26 (с, 2Н), 4,14 – 3,95 (м, 4Н), 3,42 – 3,34 (м, 1Н), 3,25 – 3,10 (м, 1Н), 3,07 – 2,93 (м, 1Н), 2,58 – 2,52 (м, 2Н), 1,57 – 1,47 (м, 2Н), 1,30 (с, 9Н), 1,28 – 1,19 (м, 6Н), 0,88 (т, J = 7,3 Гц, 3Н). Два протона не разрешены.

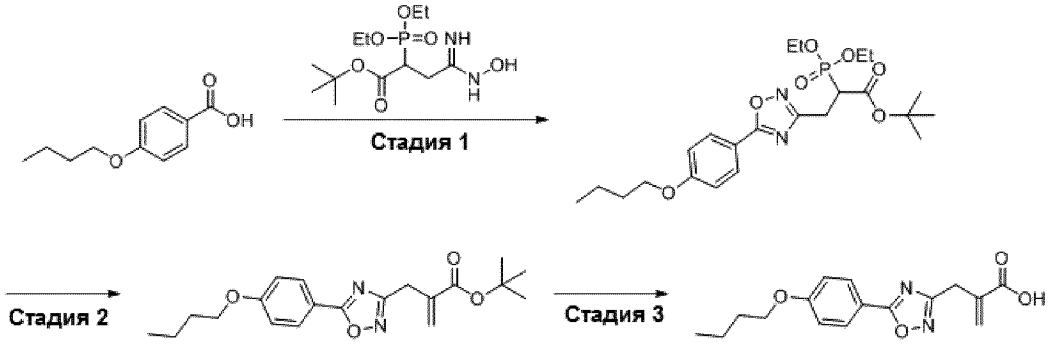
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-3-(5-(4-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,45 г, 0,89 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((5-(4-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акрилата (231 мг, 0,64 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 301,3 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 6,15 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 5,75 (к, J = 1,3 Гц, 1Н), 4,26 (с, 2Н), 3,67 (с, 2Н), 2,57 – 2,52 (м, 2Н), 1,57 – 1,46 (м, 2Н), 1,32 (с, 9Н), 1,31 – 1,23 (м, 2Н), 0,88 (т, J = 7,3 Гц, 3Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((5-(4-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акрилата (231 мг, 0,64 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((5-(4-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты (163 мг, 0,54 ммоль) в виде пурпурного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 301,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,68 (с, 1Н), 7,21 (д, J = 8,2 Гц, 2Н), 7,16 (д, J = 8,2 Гц, 2Н), 6,21 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 5,75 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 4,26 (с, 2Н), 3,67 (с, 2Н), 2,60 – 2,52 (м, 2Н), 1,59 – 1,47 (м, 2Н), 1,35 – 1,23 (м, 2Н), 0,88 (т, J = 7,3 Гц, 3Н).

Пример 96. 2-((5-(4-Бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии со способом, описанным для стадии 1 примера 95, из 4-бутоксибензойной кислоты (383 мг, 1,97 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-3-(5-(4-бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,15 г, 0,25 ммоль, чистота 80%) в виде прозрачного бледно-коричневого смолистого вещества. ЖХМС m/z 427,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,72 (с, 1Н), 8,03 – 7,98 (м, 2Н), 7,17 – 7,11 (м, 2Н), 6,24 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 5,81 (с, 1Н), 4,08 (т, J = 6,5 Гц, 2Н), 3,75 (с, 2Н), 1,77 – 1,68 (м, 2Н), 1,51 – 1,39 (м, 2Н), 0,94 (т, J = 7,4 Гц, 3Н).

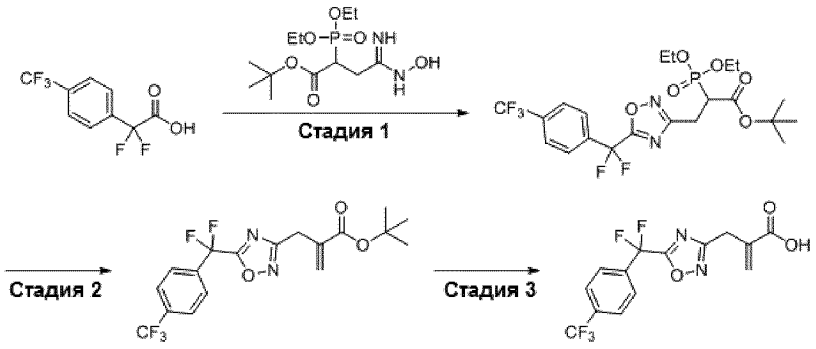
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-3-(5-(4-бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,15 г, 0,25 ммоль, чистота 80%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((5-(4-бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акрилата (82 мг, 0,22 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 303,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,05 – 7,97 (м, 2Н), 7,22 – 7,11 (м, 2Н), 6,19 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 5,81 (к, J = 1,3 Гц, 1Н), 4,08 (т, J = 6,5 Гц, 2Н), 3,76 (с, 2Н), 1,78 – 1,67 (м, 2Н), 1,50 – 1,40 (м, 2Н), 1,38 (с, 9Н), 0,94 (т, J = 7,4 Гц, 3Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((5-(4-бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акрилата (82 мг, 0,22 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((5-(4-бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты (50 мг, 0,16 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 303,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,72 (с, 1Н), 8,03 – 7,98 (м, 2Н), 7,17 – 7,11 (м, 2Н), 6,24 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 5,81 (с, 1Н), 4,08 (т, J = 6,5 Гц, 2Н), 3,75 (с, 2Н), 1,77 – 1,68 (м, 2Н), 1,51 – 1,39 (м, 2Н), 0,94 (т, J = 7,4 Гц, 3Н).

Пример 97. 2-((5-(Дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали таким же способом, как для стадии 1 примера 84, из 2,2-дифтор-2-(4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (389 мг, 1,62 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(5-(дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропаноата (187 мг, 0,33 ммоль, чистота 93%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 551,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,00 (д, J = 8,5 Гц, 2Н), 7,95 (д, J = 8,6 Гц, 2Н), 4,12 – 3,99 (м, 4Н), 3,43 (ддд, J = 22,8, 10,8, 4,1 Гц, 1Н), 3,33 – 3,23 (м, 1Н), 3,16 (ддд, J = 16,1, 9,5, 4,2 Гц, 1Н), 1,27 (с, 9Н), 1,26 – 1,19 (м, 6Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −61,75, −94,21 (д, J = 6,4 Гц). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО-d6) δ 20,49.

Стадия 2

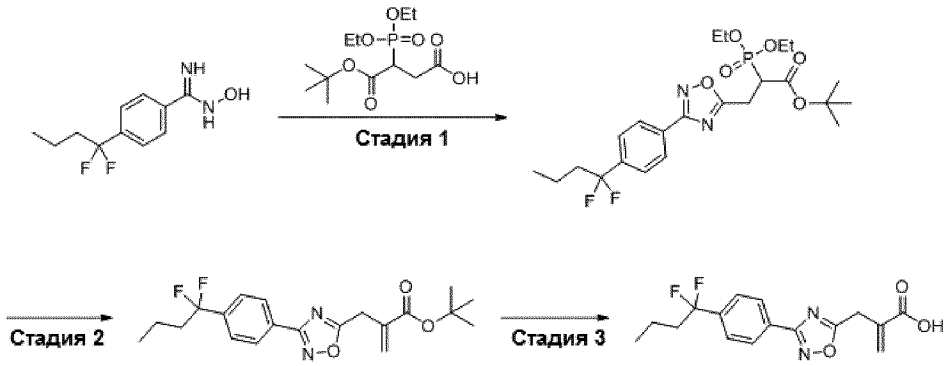
Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(5-(дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропаноата (187 мг, 0,33 ммоль, чистота 93%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((5-(дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акрилата (112 мг, 0,27 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,99 (д, J = 8,9 Гц, 2Н), 7,95 (д, J = 8,7 Гц, 2Н), 6,19 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 5,83 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 3,82 (д, J = 1,1 Гц, 2Н), 1,27 (с, 9Н). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −61,74, −94,46.

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((5-(дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акрилата (112 мг, 0,27 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((5-(дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты (61 мг, 0,17 ммоль) в виде бесцветного маслянистого

вещества. ЖХМС m/z 347,1 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,78 (с, 1H), 8,00 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,96 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,25 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,84 (к, J = 1,3 Гц, 1H), 3,81 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −61,69, −93,67.

Пример 98. 2-((3-(4-(1,1-Дифторбутил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 4-(1,1-дифторбутил)-N-гидроксибензимидамида (0,361 г, 1,53 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(1,1-дифторбутил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,567 г, 1,1 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 525,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,08 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,72 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,18 – 4,05 (м, 4H), 3,69 (ддд, J = 23,4, 10,7, 4,7 Гц, 1H), 3,53 – 3,42 (м, 1H), 3,37 (ддд, J = 16,8, 8,9, 4,7 Гц, 1H), 2,29 – 2,14 (м, 2H), 1,41 – 1,32 (м, 11H), 1,30 – 1,22 (м, 6H), 0,91 (т, J = 7,4 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −93,44.

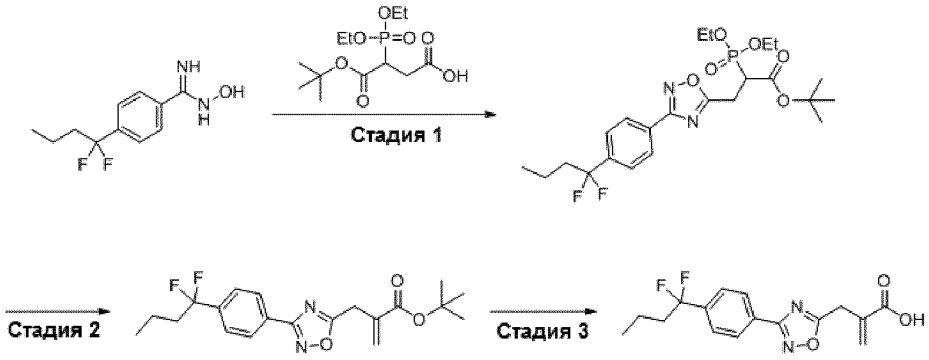
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(1,1-дифторбутил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,567 г, 1,1 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/гексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-(1,1-дифторбутил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,368 г, 0,92 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 323,0 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,71 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,29 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,00 – 5,96 (м, 1H), 4,06 (с, 2H), 2,29 – 2,14 (м, 2H), 1,42 – 1,30 (м, 11H), 0,91 (т, J = 7,4 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −93,44.

Стадия 3

Получали в соответствии со способом, описанным для стадии 3 примера 79, из трет-бутил-2-((3-(4-(1,1-дифторбутил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,368 г, 0,92 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан), затем повторно очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ) с получением 2-((3-(4-(1,1-дифторбутил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,233 г, 0,72 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 323,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,89 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,70 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,33 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,01 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 2,31 – 2,13 (м, 2H), 1,43 – 1,30 (м, 2H), 0,90 (т, J = 7,4 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −93,43.

Пример 99. 2-((5-(1-(4-(Трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии со способом, описанным для стадии 1 примера 95, из 1-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (405 мг, 1,65 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(5-(1-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропаноата (0,31 г, 0,46 ммоль, чистота 80%) в виде бледно-желтого смолистого вещества. ЖХМС m/z 557,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,61 – 7,52 (м, 2H), 7,42 – 7,32 (м, 2H), 4,12 – 3,99 (м, 4H), 3,29 – 3,21 (м, 1H), 3,19 – 3,04 (м, 1H), 3,04 – 2,91 (м, 1H), 1,74 – 1,57 (м, 4H), 1,33 (с, 9H), 1,28 – 1,16 (м, 6H).

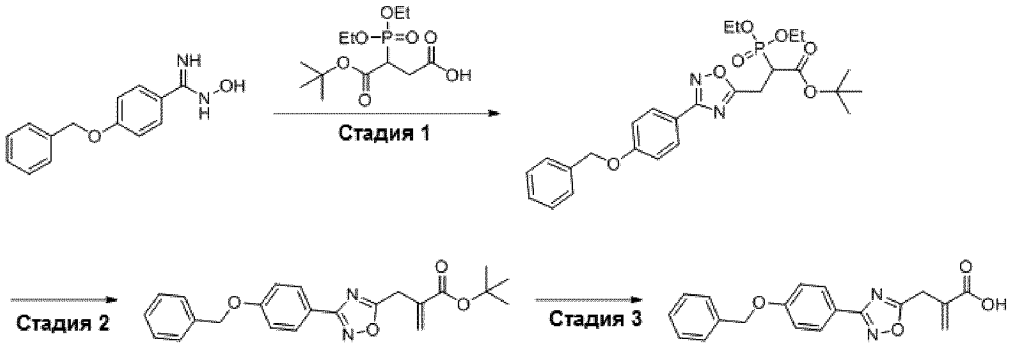
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(5-(1-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропаноата (0,31 г, 0,46 ммоль, чистота 80%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-20% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((5-(1-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акрилата (0,17 г, 0,36 ммоль, чистота 88%) в виде прозрачного и бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 355,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,64 – 7,50 (м, 2H), 7,42 – 7,31 (м, 2H), 6,17 – 6,06 (м, 1H), 5,75 – 5,67 (м, 1H), 3,62 (с, 2H), 1,73 – 1,65 (м, 2H), 1,62 – 1,55 (м, 2H), 1,36 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((5-(1-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акрилата (0,17 г, 0,36 ммоль, чистота 88%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((5-(1-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты (0,112 г, 0,30 ммоль) в виде прозрачного и бесцветного смолистого вещества. ЖХМС m/z 355,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,67 (с, 1H), 7,64 – 7,51 (м, 2H), 7,42 – 7,29 (м, 2H), 6,23 – 6,15 (м, 1H), 5,77 – 5,64 (м, 1H), 3,62 (с, 2H), 1,75 – 1,66 (м, 2H), 1,63 – 1,53 (м, 2H).

Пример 100. 2-((3-(4-(Бензилокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 4-(бензилокси)-N-гидроксибензимидамида (5,97 г, 24,6 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(4-(бензилокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (8,30 г, 16 ммоль) в виде коричневого маслянистого

вещества. ЖХМС m/z 461,3 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,95 – 7,88 (м, 2H), 7,52 – 7,45 (м, 2H), 7,45 – 7,38 (м, 2H), 7,38 – 7,30 (м, 1H), 7,25 – 7,13 (м, 2H), 5,19 (с, 2H), 4,17 – 4,06 (м, 4H), 3,65 (ддд, J = 23,4, 10,8, 4,6 Гц, 1H), 3,43 (ддд, J = 16,8, 10,8, 9,7 Гц, 1H), 3,36 – 3,27 (м, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,30 – 1,23 (м, 6H).

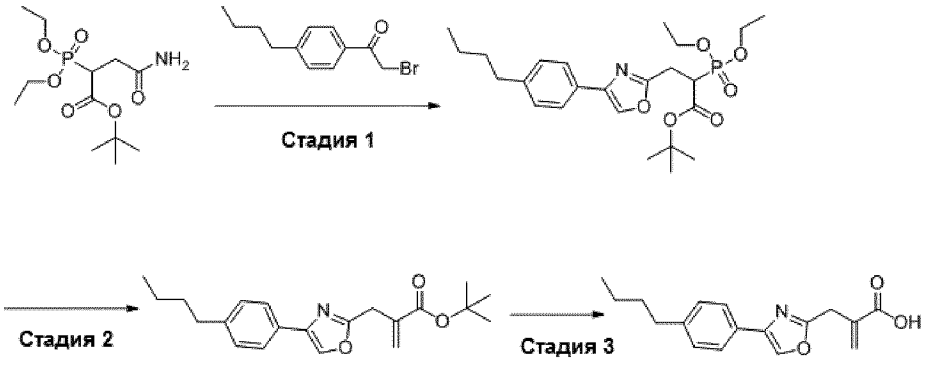
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-(4-(бензилокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,300 г, 0,58 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-(бензилокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,176 г, 0,44 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 337,3 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,97 – 7,87 (м, 2H), 7,51 – 7,31 (м, 5H), 7,23 – 7,14 (м, 2H), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,00 – 5,91 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 1,33 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-(бензилокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,176 г, 0,44 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(4-(бензилокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,0956 г, 0,28 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 337,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,84 (с, 1H), 12,85 (с, 1H), 7,96 – 7,89 (м, 2H), 7,50 – 7,45 (м, 2H), 7,44 – 7,38 (м, 2H), 7,37 – 7,32 (м, 1H), 7,21 – 7,15 (м, 2H), 6,32 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,03 – 5,95 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,00 (с, 2H).

Пример 101. 2-((4-(4-Бутилфенил)оксазол-2-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии со стадией 1 примера 39, используя 2-бром-1-(4-бутилфенил)этан-1-он (906 мг, 3,55 ммоль). Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г диоксида кремния, 0-20% МТБЭ/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-3-(4-(4-бутилфенил)оксазол-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (230 мг, 0,49 ммоль, 15%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 466,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

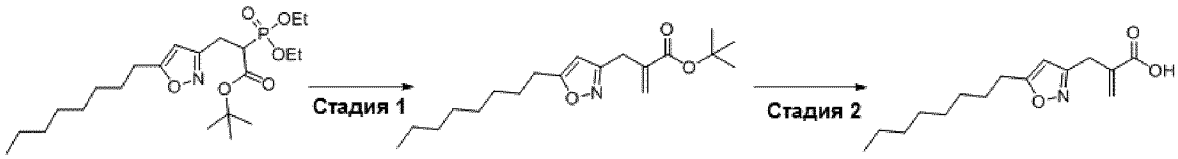
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ C, из *трет*-бутил-3-(4-(4-бутилфенил)оксазол-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (230 мг, 0,49 ммоль). Очищали неочищенный продукт колоночной флэш-хроматографией (10% МТБЭ/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-2-((4-(4-бутилфенил)оксазол-2-ил)метил)акрилата (160 мг, 0,47 ммоль, 95%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 254,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из *трет*-бутил-2-((4-(4-бутилфенил)оксазол-2-ил)метил)акрилата (160 мг, 0,47 ммоль). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,1% ТФК/вода), градиент: 50-95% MeCN; длина волны регистрации: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 30 °C для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-((4-(4-бутилфенил)оксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты (88 мг, 0,31 ммоль, 65%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 286,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,70 (ш, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,63 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,22 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 6,24 (с, 1H), 5,81 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 3,80 (с, 2H), 2,58 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 1,61-1,49 (м, 2H), 1,36-1,24 (м, 2H), 0,89 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 102. 2-((5-Октилизоксазол-3-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

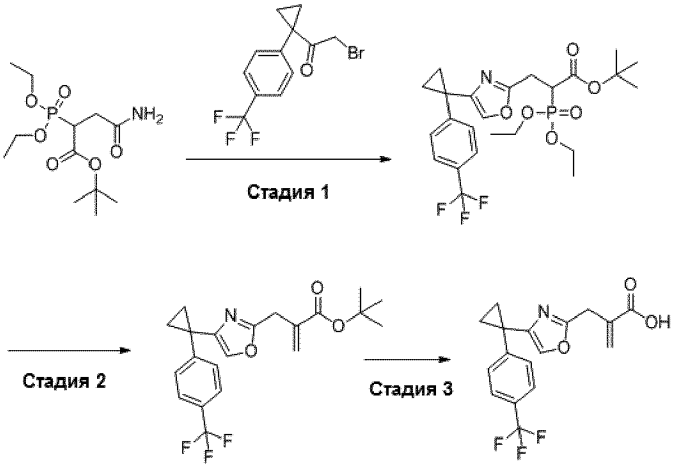
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ C, из *трет*-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(5-октилизоксазол-3-ил)пропаноата (500 мг, 1,1 ммоль). Очищали

неочищеныйй продукт колоночной флэш-хроматографией (25 г диоксида кремния, 0-30% МТБЭ/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-2-((5-октилизоксазол-3-ил)метил)акрилата (300 мг, 0,93 ммоль, 85%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 344,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из *трет*-бутил-2-((5-октилизоксазол-3-ил)метил)акрилата (200 мг, 0,62 ммоль). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,05% ТФК/вода), градиент: 45-95% MeCN; длина волны регистрации: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 40 °С для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-((5-октилизоксазол-3-ил)метил)акриловой кислоты (94 мг, 0,35 ммоль, 56%). ЖХМС: (система 2, метод В) m/z 266,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,65 (ш, 1Н), 6,16 (с, 1Н), 6,06 (с, 1Н), 5,67 (д, *J* = 1,5 Гц, 1Н), 3,55 (с, 2Н), 2,68 (т, *J* = 7,5 Гц, 2Н), 1,64-1,53 (м, 2Н), 1,32-1,18 (м, 10Н), 0,85 (т, *J* = 6,8 Гц, 3Н).

Пример 103. 2-((4-(1-(4-(Трифторметил)фенил)циклопропил)оксазол-2-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии со стадией 1 примера 39, используя 2-бром-1-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)этан-1-он (1,0 г, 3,26 ммоль). Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г диоксида кремния, 0-80% МТБЭ/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(4-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)оксазол-2-ил)пропаноата (300 мг, 0,58 ммоль, 17%) в

виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 518,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

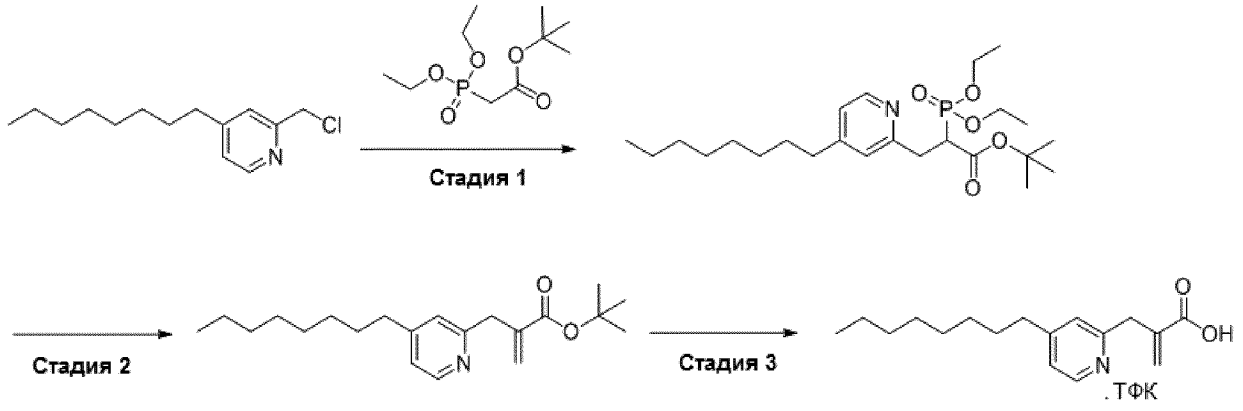
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ C, из *трет*-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(4-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)оксазол-2-ил)пропаноата (300 мг, 0,58 ммоль). Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (25 г диоксида кремния, 0-20% МТБЭ/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-2-((4-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)оксазол-2-ил)метил)акрилата (180 мг, 0,46 ммоль, 79%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 394,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из *трет*-бутил-2-((4-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)оксазол-2-ил)метил)акрилата (180 мг, 0,46 ммоль). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,05% ТФК/вода), градиент: 40-95% MeCN; длина волны регистрации: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 30 °C для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-((4-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)оксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты (127 мг, 0,38 ммоль, 82%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 338,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,69 (ш, 1H), 7,66 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,50 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,19 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 5,73 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 3,70 (с, 2H), 1,34-1,27 (м, 2H), 1,27-1,19 (м, 2H).

Пример 104. 2-((4-Октилпиридин-2-ил)метил)акриловая кислота, соль с трифторуксусной кислотой



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 1, способ D, из 2-(хлорметил)-4-октилпиридина (1,3 г, 5,42 ммоль). Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (80 г диоксида кремния, 0-40% МТБЭ/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(4-октилпиридин-2-ил)пропаноата (1,20 г, 2,63 ммоль, 49%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 456,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

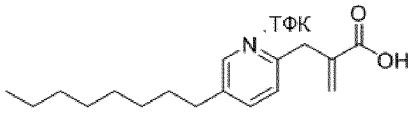
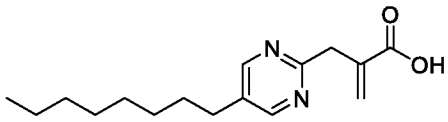
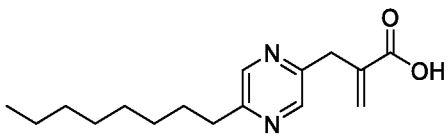
Стадия 2

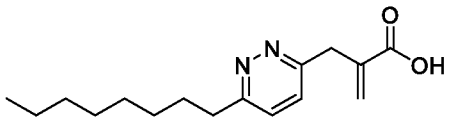
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ C, из *трет*-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(4-октилпиридин-2-ил)пропаноата (0,70 г, 1,54 ммоль). Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г диоксида кремния, 0-20% МТБЭ/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-2-((4-октилпиридин-2-ил)метил)акрилата (200 мг, 0,60 ммоль, 39%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 332,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 3

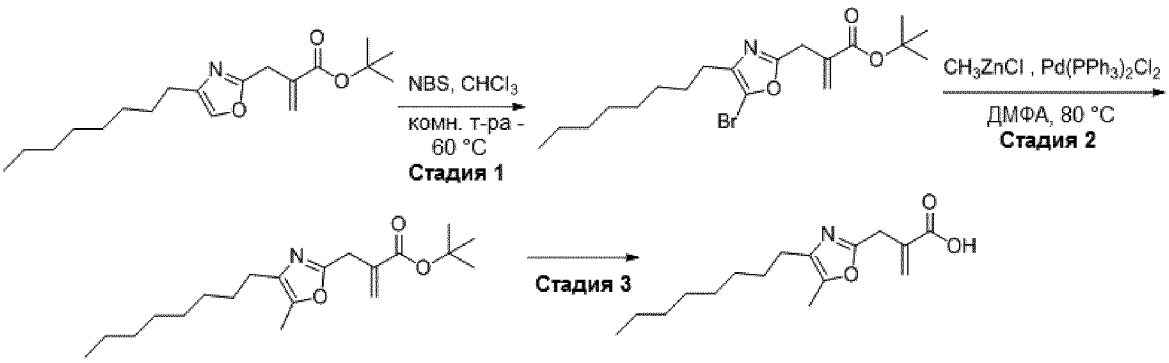
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из *трет*-бутил-2-((4-октилпиридин-2-ил)метил)акрилата (180 мг, 0,54 ммоль). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,1% ТФК/вода), градиент: 50-95% MeCN; длина волны регистрации: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 35 °C для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением соли 2-((4-октилпиридин-2-ил)метил)акриловой кислоты с трифторуксусной кислотой (112 мг, 0,29 ммоль, 54%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 276,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,95 (ш, 1H), 8,45 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,28 (с, 2H), 6,19 (с, 1H), 5,65 (с, 1H), 3,76 (с, 2H), 2,63 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 1,62-1,51 (м, 2H), 1,32-1,18 (м, 10H), 0,85 (т, J = 6,7 Гц, 3H). Один протон, способный к обмену, был не виден.

Аналогичным способом получали следующие соединения:

№ примера	**Исходный материал, использованный на стадии 1 / структура примера / название**	**Данные ЖХМС / ^{1}H ЯМР**
105	2-(хлорметил)-5-октилпиридин  2-((5-октилпиридин-2-ил)метил)акриловая кислота, соль с трифторуксусной кислотой	ЖХМС (система 2, метод B) m/z 276,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,77 (ш, 1H), 8,34 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 8,0, 2,3 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,15 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,58 (д, J = 1,7 Гц 1H), 3,70 (с, 2H), 2,55 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 1,60-1,48 (м, 2H), 1,33-1,17 (м, 10H), 0,85 (т, J = 6,8 Гц, 3H). Один протон, способный к обмену, был не виден.
106	2-(хлорметил)-5-октилпиримидин  2-((5-октилпиримидин-2-ил)метил)акриловая кислота	ЖХМС (система 2, метод B) m/z 277,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,39 (ш, 1H), 8,56 (с, 2H), 6,14 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,61 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 3,84 (с, 2H), 2,53 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 1,61-1,49 (м, 2H), 1,32-1,16 (м, 10H), 0,85 (т, J = 6,7 Гц, 3H).
113	2-(хлорметил)-5-октилпиразин  2-((5-октилпиразин-2-ил)метил)акриловая кислота	ЖХМС (система 2, метод B) m/z 277,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,57 (ш, 1H), 8,42 (с, 2H), 6,16 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,63 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 3,72 (с, 2H), 2,71 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,70-1,58 (м, 2H), 1,32-1,17 (м, 10H), 0,85 (т, J = 6,9 Гц, 3H).
116	3-(хлорметил)-6-октилпиридазин	ЖХМС (система 2, метод B) m/z 277,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

	 2-((6-октилпиридазин-3-ил)метил)акриловая кислота	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,59 (ш, 1H), 7,51 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,44 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,19 (с, 1H), 5,63 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 3,86 (с, 2H), 2,85 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 1,73-1,60 (м, 2H), 1,35-1,16 (м, 10H), 0,85 (т, *J* = 6,6 Гц, 3H).

Пример 107. 2-((5-Метил-4-октилоксазол-2-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Смесь *трет*-бутил-2-((4-октилоксазол-2-ил)метил)акрилата (100 мг, 0,31 ммоль) и NBS (109 мг, 0,62 ммоль) в $CHCl_3$ (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 0,5 часа. Разбавляли реакционную смесь H_2O (5 мл), разделяли фазы и экстрагировали водный слой ДХМ (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (2 x 5 мл) и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 35 °C. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (25 г диоксида кремния, 0-30% МТБЭ/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-2-((5-бром-4-октилоксазол-2-ил)метил)акрилата (100 мг, 0,25 ммоль, 80%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 400,2/402,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 6,28 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 5,61 (к, *J* = 1,3 Гц, 1H), 3,71 (с, 2H), 2,40 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,57 (с, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,34-1,19 (м, 10H), 0,87 (т, *J* = 6,8 Гц, 3H).

Стадия 2

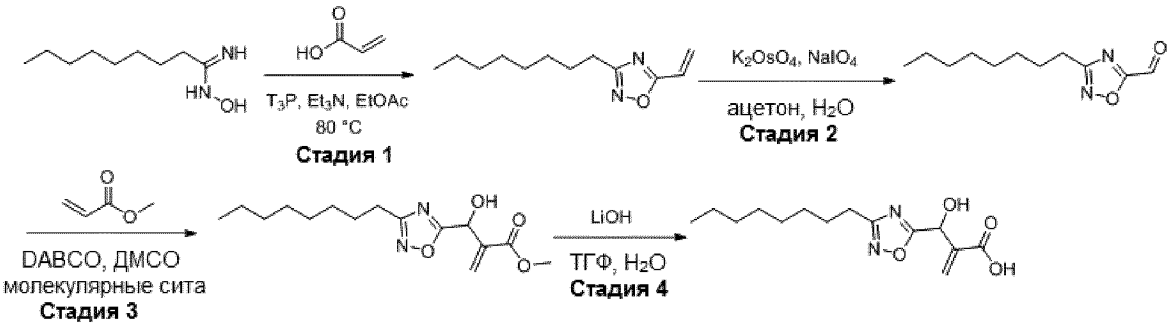
Смесь *трет*-бутил-2-((5-бром-4-октилоксазол-2-ил)метил)акрилата (100 мг, 0,25 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (526 мг, 0,75 ммоль) и раствора CH_3ZnCl в диэтиловом эфире (2 M, 2 мл, 4,0 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. Разбавляли реакционную смесь H_2O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (2 x 5 мл) и насыщенным солевым раствором, сушили

над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 35 °C. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (25 г диоксида кремния, 0-30% МТБЭ/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-2-((5-метил-4-октилоксазол-2-ил)метил)акрилата (42 мг, 0,13 ммоль, 50%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 336,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из *трет*-бутил-2-((5-метил-4-октилоксазол-2-ил)метил)акрилата (42 мг, 0,13 ммоль). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,1% ТФК/вода), градиент: 45-95% MeCN; длина волны регистрации: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 35 °C для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-((5-метил-4-октилоксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты (19 мг, 0,07 ммоль, 52%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 280,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 6,42 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 3,74 (с, 2H), 2,38 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,61-1,50 (м, 2H), 1,34-1,18 (м, 10H), 0,87 (т, J = 6,7 Гц, 3H). Один протон, способный к обмену, был не виден.

Пример 108. 2-(Гидрокси(3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

К раствору *N*-гидроксинонанимидамида (13,28 г, 77,1 ммоль), акриловой кислоты (5,56 г, 77,2 ммоль) и триэтиламина (23,4 г, 231 ммоль) в EtOAc (65 мл) при комнатной температуре добавляли раствор T_3P в EtOAc (50% мас., 123 г, 193 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 80 °C в течение ночи. Гасили смесь водой (100 мл), разделяли и экстрагировали водную фазу EtOAc (3 x 65 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией

(120 г диоксида кремния, 5% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 3-октил-5-винил-1,2,4-оксадиазола (6,90 г, 33,1 ммоль, 43%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 209,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 2

К раствору 3-октил-5-винил-1,2,4-оксадиазола (6,90 г, 33,1 ммоль) и K_2OsO_4 (0,55 г, 1,65 ммоль) в ацетоне (128 мл) и воде (69 мл) при комнатной температуре добавляли $NaIO_4$ (21,26 г, 99,4 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляли смесь водой (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении для удаления ацетона. Экстрагировали водный остаток EtOAc (3 x 100 мл), промывали объединенные органические фазы насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (80 г диоксида кремния, 45% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-карбальдегида (6,24 г, 29,7 ммоль, 89%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 211,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 3

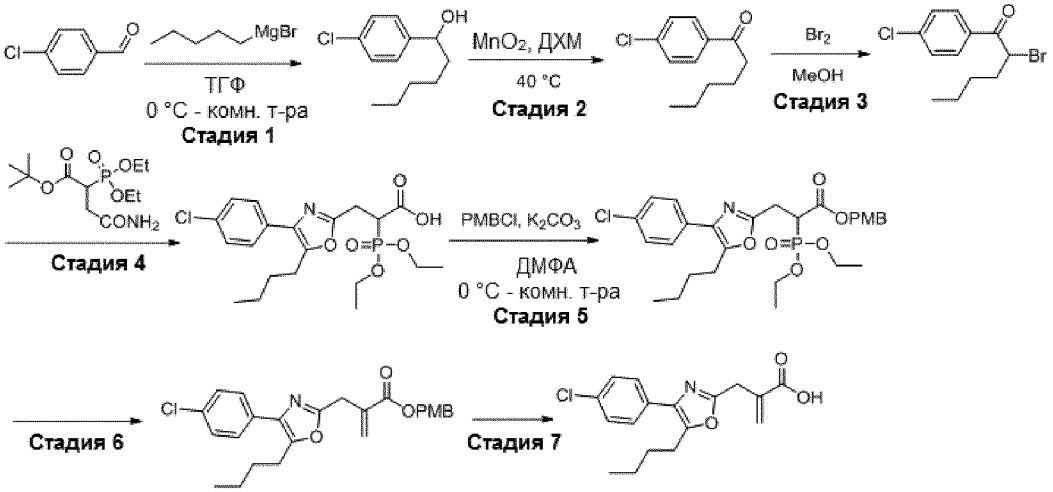
Смесь 3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-карбальдегида (6,00 г, 28,5 ммоль), метилакрилата (3,69 г, 42,9 ммоль), DABCO (1,60 г, 14,3 ммоль) и молекулярных сит (6,00 г) в ДМСО (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Фильтровали реакционную смесь, выливали фильтрат в воду (300 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3 x 300 мл). Промывали объединенные органические фазы насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (80 г диоксида кремния, 45% МТБЭ/петролейный эфир) с получением метил-2-(гидрокси(3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (1,35 г, 4,55 ммоль, 16%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 297,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 4

Раствор LiOH в воде (2 M, 0,3 мл, 0,6 ммоль) добавляли к раствору метил-2-(гидрокси(3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (184 мг, 0,62 ммоль) в ТГФ (0,9 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Доводили смесь до pH = 6 с помощью разбавленного водного раствора HCl (0,5 M) и экстрагировали EtOAc (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым

раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C и очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,1% ТФК/вода), градиент: 35-95% MeCN; длина волны регистрации: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 40 °C для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-(гидрокси(3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (34 мг, 0,12 ммоль, 19%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 283,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,83 (ш, 1H), 6,70 (ш, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 2,66 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,68-1,55 (м, 2H), 1,34-1,16 (м, 10H), 0,85 (т, J = 6,9 Гц, 3H).

Пример 109. 2-((5-Бутил-4-(4-хлорфенил)оксазол-2-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

К раствору 4-хлорбензальдегида (3,70 г, 26,3 ммоль) в ТГФ (132 мл) при 0 °C добавляли раствор пентилмагнийбромида в ТГФ (1 М, 31,6 мл, 31,6 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Гасили реакционную смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 30 °C. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (80 г диоксида кремния, 0-10% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 1-(4-хлорфенил)гексан-1-ола (4,2 г, 19,7 ммоль, 75%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,29 (к, *J* = 8,6 Гц, 4H), 4,64 (дд, *J* = 7,5, 5,8 Гц, 1H), 1,81-1,71 (м, 1H), 1,70-1,59 (м, 1H), 1,45-1,33 (м, 1H), 1,33-1,19 (м, 5H), 0,92-0,81 (м, 3H). Один протон, способный к обмену, был не виден.

Стадия 2

Смесь 1-(4-хлорфенил)гексан-1-ола (4,2 г, 19,7 ммоль) и MnO_2 (6,87 г, 79,0 ммоль) в ДХМ (100 мл) перемешивали при 40 °С в течение 16 часов. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 35 °С с получением 1-(4-хлорфенил)гексан-1-она (3,80 г, 18.0 ммоль, 91%) в виде желтого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,89 (д, *J* = 8,6 Гц, 2Н), 7,43 (д, *J* = 8,5 Гц, 2Н), 2,93 (т, *J* = 7,4 Гц, 2Н), 1,78-1,67 (м, 2Н), 1,42-1,29 (м, 4Н), 0,91 (т, *J* = 6,9 Гц, 3Н).

Стадия 3

К раствору 1-(4-хлорфенил)гексан-1-она (1,50 г, 7,12 ммоль) в MeOH (35 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли Br_2 (1,46 г, 9,26 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь доводили до pH = 7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и концентрировали смесь при пониженном давлении при 35 °С для удаления MeOH. Остаточный водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 40 мл) и сушили объединенные органические слои над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 35 °С. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (40 г диоксида кремния, 0-10% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 2-бром-1-(4-хлорфенил)гексан-1-она (1,40 г, 4,83 ммоль, 68%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 289,1/291,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 4

Получали в соответствии со стадией 1 примера 39, используя 2-бром-1-(4-хлорфенил)гексан-1-он (1,37 г, 4,73 ммоль), за исключением того, что перемешивали смесь при 50 °С в течение 16 часов, а не при комнатной температуре. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 35 °С. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением неочищенной 3-(5-бутил-4-(4-хлорфенил)оксазол-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропановой кислоты (200 мг, 0,45 ммоль, 9%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС: (система 2, метод С) m/z 444,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 5

К смеси 3-(5-бутил-4-(4-хлорфенил)оксазол-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропановой кислоты (200 мг, 0,45 ммоль) и K_2CO_3 (93 мг, 0.68 ммоль) в диметилформамиде (3 мл) при 0 °С добавляли PMBCl (85 мг, 0,54 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Гасили реакционную смесь водой и

экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором NH_4Cl, затем сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 30 °C и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (12 г диоксида кремния, 0-40% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 4-метоксибензил-3-(5-бутил-4-(4-хлорфенил)оксазол-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (70 мг, 0,12 ммоль, 27%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 564,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

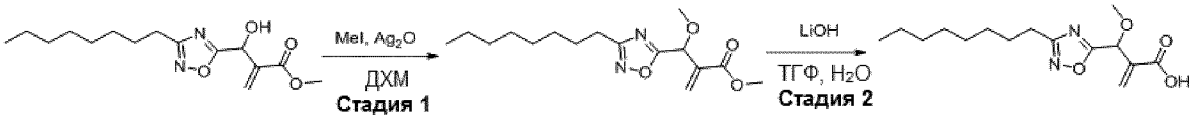
Стадия 6

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ C, из 4-метоксибензил-3-(5-бутил-4-(4-хлорфенил)оксазол-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (70 мг, 0,12 ммоль). Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (10% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 4-метоксибензил-2-((5-бутил-4-(4-хлорфенил)оксазол-2-ил)метил)акрилата (34 мг, 0,077 ммоль, 64%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 440,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 7

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из 4-метоксибензил-2-((5-бутил-4-(4-хлорфенил)оксазол-2-ил)метил)акрилата (34 мг, 0,077 ммоль). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,05% ТФК/вода), градиент: 45-95% MeCN; длина волны регистрации: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 30 °C для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-((5-бутил-4-(4-хлорфенил)оксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты (16 мг, 0,050 ммоль 65%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 320,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,71 (с, 1H), 7,63 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 6,21 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 3,74 (с, 2H), 2,85 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,65-1,54 (м, 2H), 1,38-1,26 (м, 2H), 0,87 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

Пример 110. 2-(Метокси(3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



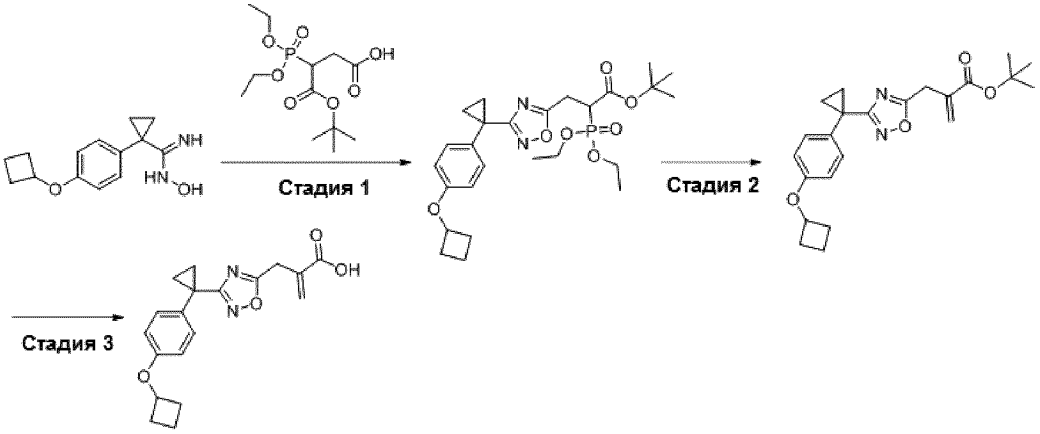
Стадия 1

К раствору метил-2-(гидрокси(3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (300 мг, 1,01 ммоль) в ДХМ (3,1 мл) добавляли метилиодид (860 мг, 6,06 ммоль) и Ag_2O (470 мг, 2,03 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 часов. Фильтровали смесь через слой целита и промывали остаток ДХМ. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (8 г диоксида кремния, 15% EtOAc/петролейный эфир) с получением метил-2-(метокси(3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (126 мг, 0,41 ммоль, 41%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 311,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 2

К раствору метил-2-(метокси(3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (224 мг, 0,72 ммоль) в ТГФ (2,4 мл) добавляли раствор LiOH в воде (2 М, 0,8 мл, 1,6 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Доводили смесь до pH = 6 с помощью разбавленного водного раствора HCl (0,5 М) и затем экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C и очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,1% ТФК/вода), градиент: 55-95% MeCN; длина волны регистрации: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 40 °C для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-(метокси(3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (33 мг, 0,11 ммоль, 15%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 297,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 6,70 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,36 (с, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,74 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 1,80-1,68 (м, 2H), 1,40-1,18 (м, 10H), 0,87 (т, *J* = 6,7 Гц, 3H). Один протон, способный к обмену, был не виден.

Пример 111. 2-((3-(1-(4-Циклобутоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 1-(4-циклобутоксифенил)-*N*-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамида (1,30 г, 5,28 ммоль). Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (50 г диоксида кремния, 20-40% EtOAC/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-3-(3-(1-(4-циклобутоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (2,20 г, 4,23 ммоль, 80%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 521,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 2

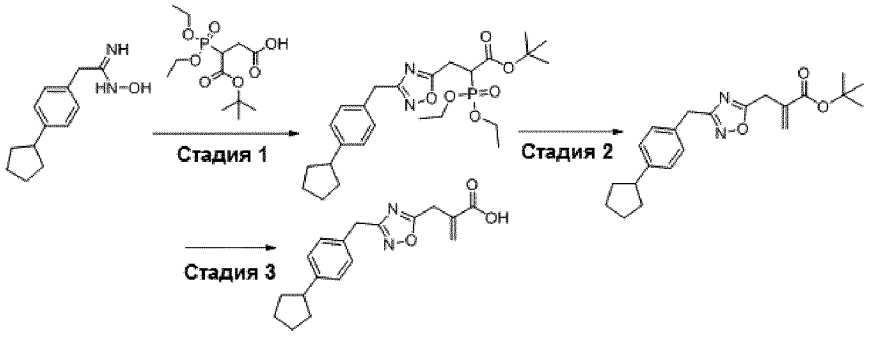
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ C, из *трет*-бутил-3-(3-(1-(4-циклобутоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (2,20 г, 4,23 ммоль). Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (25 г диоксида кремния, 0-20% МТБЭ/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-2-((3-(1-(4-циклобутоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (1,20 г, 3,03 ммоль, 72%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 379,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из *трет*-бутил-2-((3-(1-(4-циклобутоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,40 г, 1,01 ммоль). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,2% муравьиная кислота/вода), градиент: 70-95% MeCN; длина волны

регистрации: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 30 °C для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-((3-(1-(4-циклобутоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (233 мг, 0,68 ммоль, 68%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 341,0 $(M+H)^+$ $(ЭР^+)$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,81 (ш, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 6,81-6,74 (м, 2H), 6,26 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 5,89 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 4,72-4,61 (м, 1H), 3,86 (с, 2H), 2,47-2,37 (м, 2H), 2,08-1,95 (м, 2H), 1,83-1,71 (м, 1H), 1,70-1,56 (м, 1H), 1,42-1,35 (м, 2H), 1,31-1,24 (м, 2H).

Пример 112. 2-((3-(4-Циклопентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 2-(4-циклопентилфенил)-*N*-гидроксиацетимидамида (420 мг, 1,92 ммоль). Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (25 г диоксида кремния, 20-40% EtOAC/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-3-(3-(4-циклопентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (400 мг, 0,81 ммоль, 42%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 493,2 $(M+H)^+$ $(ЭР^+)$.

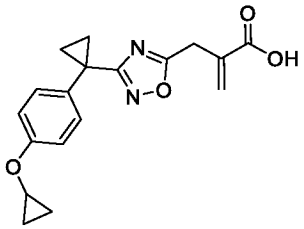
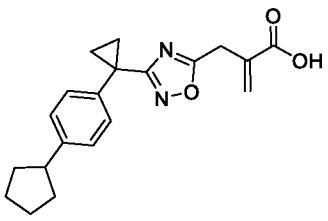
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ C, из *трет*-бутил-3-(3-(4-циклопентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (400 мг, 0,81 ммоль). Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (25 г диоксида кремния, 0-20% МТБЭ/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-2-((3-(4-циклопентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (180 мг, 0,49 ммоль, 60%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 369,3 $(M+H)^+$ $(ЭР^+)$.

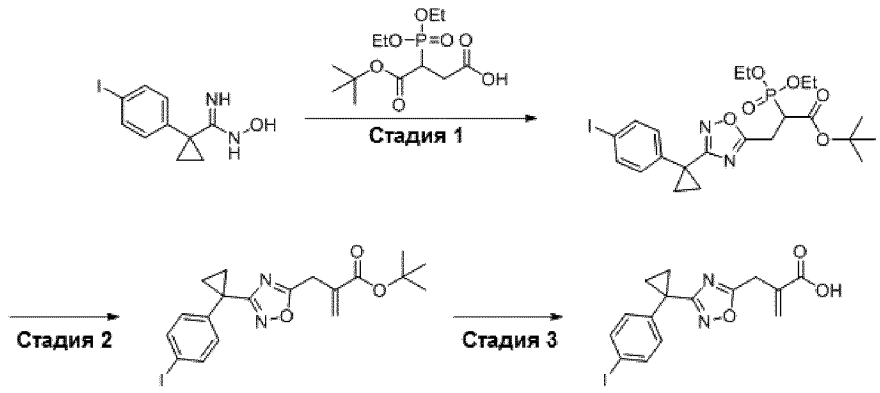
Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из *трет*-бутил-2-((3-(4-циклопентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (180 мг, 0,49 ммоль). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,2% муравьиная кислота/вода), градиент: 55-95% MeCN; длина волны регистрации: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 30 °C для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-((3-(4-циклопентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (105 мг, 0,34 ммоль, 69%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 313,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,80 (ш, 1H), 7,22-7,13 (м, 4H), 6,26 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 2,96-2,86 (м, 1H), 2,03-1,91 (м, 2H), 1,81-1,68 (м, 2H), 1,68-1,55 (м, 2H), 1,55-1,41 (м, 2H).

Следующие соединения получали способами, аналогичными примерам 111 и 112:

№ примера	Исходный материал, использованный на стадии 1 / структура примера / название	Данные ЖХМС / ^{1}H ЯМР
114	1-(4-циклопропоксифенил)-*N*-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамид  2-((3-(1-(4-циклопропоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота	ЖХМС (система 2, метод B) m/z 327,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,82 (ш, 1H), 7,34-7,26 (м, 2H), 7,03-6,95 (м, 2H), 6,26 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 5,89 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,84-3,78 (м, 1H), 1,43-1,37 (м, 2H), 1,32-1,26 (м, 2H), 0,80-0,73 (м, 2H), 0,67-0,60 (м, 2H).
115	1-(4-циклопентилфенил)-*N*-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамид  2-((3-(1-(4-циклопентилфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота	ЖХМС (система 2, метод B) m/z 339,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,81 (ш, 1H), 7,30-7,25 (м, 2H), 7,23-7,17 (м, 2H), 6,26 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 5,89 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,01-2,88 (м, 1H), 2,06-1,93 (м, 2H), 1,82-1,70 (м, 2H), 1,70-1,57 (м, 2H), 1,57-1,45 (м, 2H), 1,45-1,38 (м, 2H), 1,35-1,28 (м, 2H).

Пример 117. 2-((3-(1-(4-Иодфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

HATU (1,23 г, 3,24 ммоль) добавляли к смеси 1-(4-иодфенил)-N-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамида (0,825 г, 2,70 ммоль), 4-(трет-бутокси)-3-(диэтоксифосфорил)-4-оксобутановой кислоты (0,923 г, 2,97 ммоль) и триэтиламина (1,13 мл, 8,11 ммоль) в диметилформамиде (10 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (100 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (3 x 80 мл) и промывали объединенные органические фазы насыщенным солевым раствором (3x100 мл), сушили (MgSO4) и концентрировали. Растворяли остаток в ТГФ (20 мл) и добавляли Cs_2CO_3 (1,76 г, 5,39 ммоль). Нагревали смесь до 70 °C и перемешивали в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали ДХМ (3x20 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1-(4-иодфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,52 г, 2,5 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 599,2 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,78 – 7,61 (м, 2Н), 7,24 – 7,07 (м, 2Н), 4,16 – 3,96 (м, 4Н), 3,61 – 3,40 (м, 1Н), 3,30 – 3,24 (м, 1Н), 3,24 – 3,12 (м, 1Н), 1,53 – 1,36 (м, 4Н), 1,35 (с, 9Н), 1,30 – 1,17 (м, 6Н).

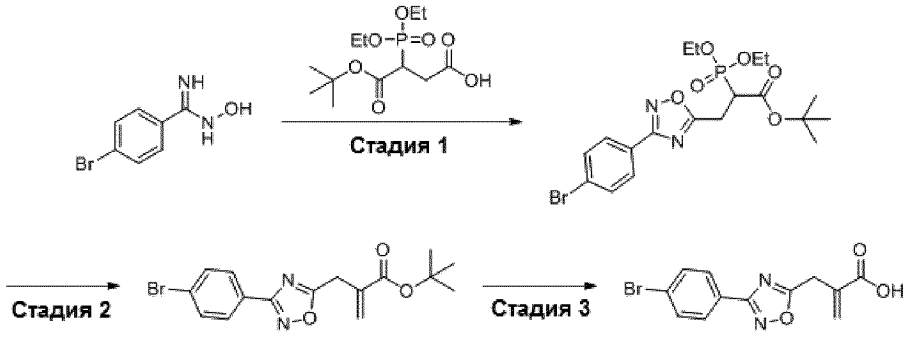
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1-(4-иодфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,52 г, 2,5 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-20% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(1-(4-иодфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,99 г, 2,0 ммоль, чистота 90%) в виде прозрачного и бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 397,2 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,77 – 7,62 (м, 2Н), 7,23 – 7,13 (м, 2Н), 6,24 – 6,16 (м, 1Н), 5,93 – 5,82 (м, 1Н), 3,88 (с, 2Н), 1,46 – 1,40 (м, 2Н), 1,39 – 1,34 (м, 2Н), 1,33 (с, 9Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(1-(4-иодфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,99 г, 2,0 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-30% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(1-(4-иодфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,574 г, 1,4 ммоль) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z 3971 $(M+H)^+$ $(ЭР^+)$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,81 (с, 1Н), 7,79 – 7,56 (м, 2Н), 7,28 – 7,12 (м, 2Н), 6,31 – 6,17 (м, 1Н), 5,97 – 5,79 (м, 1Н), 3,88 (с, 2Н), 1,48 – 1,41 (м, 2Н), 1,39 – 1,31 (м, 2Н).

Пример 118. 2-((3-(4-Бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой В, способ А, из 4-бром-N-гидроксибензимидамида (1,90 г, 8,0 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на обращенно-фазовой флэш-колонке С18 (5-75% (0,1% муравьиной кислоты в MeCN) / (0,1% муравьиной кислоты в воде)) с получением трет-бутил-3-(3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,37 г, 2,5 ммоль, чистота 90%) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 433,2/435,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ $(ЭР^+)$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,95 – 7,86 (м, 2Н), 7,84 – 7,75 (м, 2Н), 4,18 – 4,02 (м, 4Н), 3,76 – 3,58 (м, 1Н), 3,53 – 3,34 (м, 2Н), 1,37 (с, 9Н), 1,26 (к, J = 6,8 Гц, 6Н).

Стадия 2

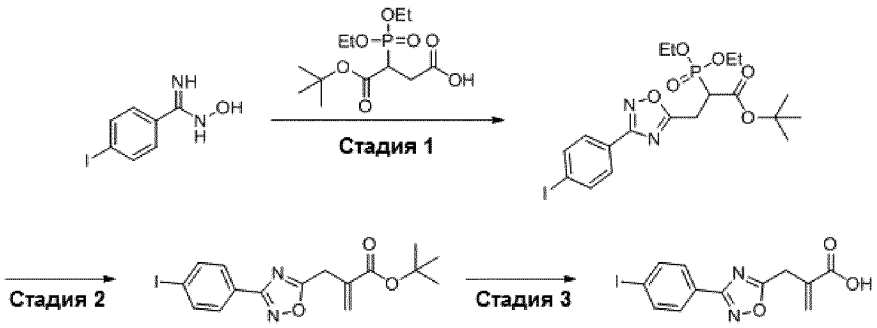
Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-3-(3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,37 г, 2,5 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-20% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-

ил)метил)акрилата (0,84 г, 2,1 ммоль, чистота 90%) в виде прозрачного и бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 309,2/311,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,96 – 7,88 (м, 2H), 7,83 – 7,72 (м, 2H), 6,33 – 6,23 (м, 1H), 6,00 – 5,93 (м, 1H), 4,04 (с, 2H), 1,33 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,84 г, 2,1 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-40% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,522 г, 1,6 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 307,4/309,4 $(M\text{-}H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,88 (с, 1H), 7,95 – 7,88 (м, 2H), 7,81 – 7,73 (м, 2H), 6,35 – 6,29 (м, 1H), 6,03 – 5,98 (м, 1H), 4,04 (с, 2H).

Пример 119. 2-((3-(4-Иодфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ A, из 4-иод-N-гидроксибензимидамида (1,3 г, 4,5 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на обращенно-фазовой флэш-колонке C18 (5-75% (0,1% муравьиной кислоты в MeCN) / (0,1% муравьиной кислоты в воде)) с получением трет-бутил-3-(3-(4-иодфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,17 г, 2,1 ммоль, чистота 94%) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 480,8 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,00 – 7,90 (м, 2H), 7,80 – 7,67 (м, 2H), 4,21 – 4,02 (м, 4H), 3,77 – 3,58 (м, 1H), 3,53 – 3,34 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,31 – 1,19 (м, 6H).

Стадия 2

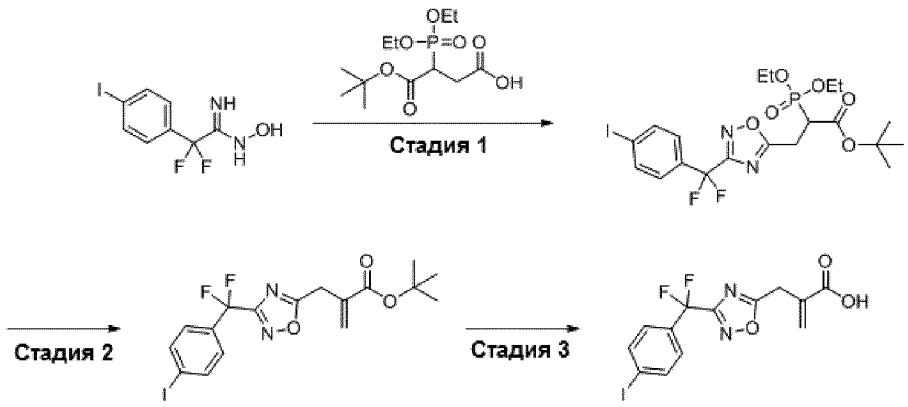
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-(4-иодфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,17 г, 2,1 ммоль,

чистота 94%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-иодфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,68 г, 1,5 ммоль, чистота 90%) в виде прозрачного и бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 357,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,00 – 7,89 (м, 2H), 7,83 – 7,70 (м, 2H), 6,32 – 6,22 (м, 1H), 6,02 – 5,89 (м, 1H), 4,04 (с, 2H), 1,32 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-иодфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,68 г, 1,5 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(4-иодфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,411 г, 1,1 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 354,8 $(M\text{-}H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,87 (с, 1H), 7,99 – 7,88 (м, 2H), 7,81 – 7,69 (м, 2H), 6,38 – 6,25 (м, 1H), 6,06 – 5,93 (м, 1H), 4,03 (с, 2H).

Пример 120. 2-((3-(Дифтор(4-иодфенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой В, способ А, из 2,2-дифтор-N-гидрокси-2-(4-иодфенил)ацетимидамида (4,9 г, 13 ммоль, чистота 80%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на обращенно-фазовой флэш-колонке C18 (5-75% (0,1% муравьиной кислоты в MeCN) / (0,1% муравьиной кислоты в воде)) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(дифтор(4-иодфенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,92 г, 2,6 ммоль, чистота 79%) в виде прозрачного бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 531,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,99 – 7,89

(м, 2H), 7,45 – 7,33 (м, 2H), 4,14 – 3,99 (м, 4H), 3,71 – 3,54 (м, 1H), 3,52 – 3,33 (м, 2H), 1,29 (с, 9H), 1,26 – 1,19 (м, 6H).

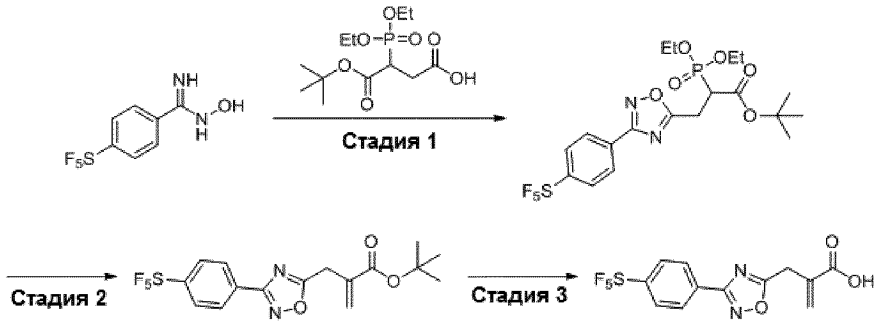
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(дифтор(4-иодфенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,92 г, 2,6 ммоль, чистота 79%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% МТБЭ/изогексан), затем хроматографией на обращенно-фазовой флэш-колонке C18 (5-75% (0,1% муравьиной кислоты в MeCN) / (0,1% муравьиной кислоты в воде)) с получением трет-бутил-2-((3-(дифтор(4-иодфенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,50 г, 1 ммоль) в виде бесцветного смолистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,02 – 7,84 (м, 2H), 7,47 – 7,32 (м, 2H), 6,30 – 6,21 (м, 1H), 6,00 – 5,90 (м, 1H), 4,04 (с, 2H), 1,23 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(дифтор(4-иодфенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,50 г, 1 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(дифтор(4-иодфенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,326 г, 0,79 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 405,1 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,90 (с, 1H), 8,01 – 7,88 (м, 2H), 7,45 – 7,33 (м, 2H), 6,37 – 6,24 (м, 1H), 6,04 – 5,87 (м, 1H), 4,04 (с, 2H).

Пример 121. 2-((3-(4-(Пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из N-гидрокси-4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)бензимидамида (1,05 г, 4,0 ммоль). Неочищенный продукт очищали

хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,35 г, 2,5 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 537,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,20 (д, J = 8,7 Гц, 2Н), 8,16 – 8,11 (м, 2Н), 4,17 – 4,06 (м, 4Н), 3,70 (ддд, J = 23,4, 10,7, 4,7 Гц, 1Н), 3,56 – 3,44 (м, 1Н), 3,39 (ддд, J = 16,9, 8,9, 4,7 Гц, 1Н), 1,38 (с, 9Н), 1,29 – 1,22 (м, 6Н).

Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,35 г, 2,5 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,858 г, 2,1 ммоль) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,21 (д, J = 8,9 Гц, 2Н), 8,14 – 8,09 (м, 2Н), 6,30 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 6,02 – 5,97 (м, 1Н), 4,08 (д, J = 1,0 Гц, 2Н), 1,33 (с, 9Н).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,858 г, 2,1 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,560 г, 1,6 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 355,0 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,89 (с, 1Н), 8,25 – 8,17 (м, 2Н), 8,14 – 8,07 (м, 2Н), 6,34 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 6,07 – 5,99 (м, 1Н), 4,07 (с, 2Н).

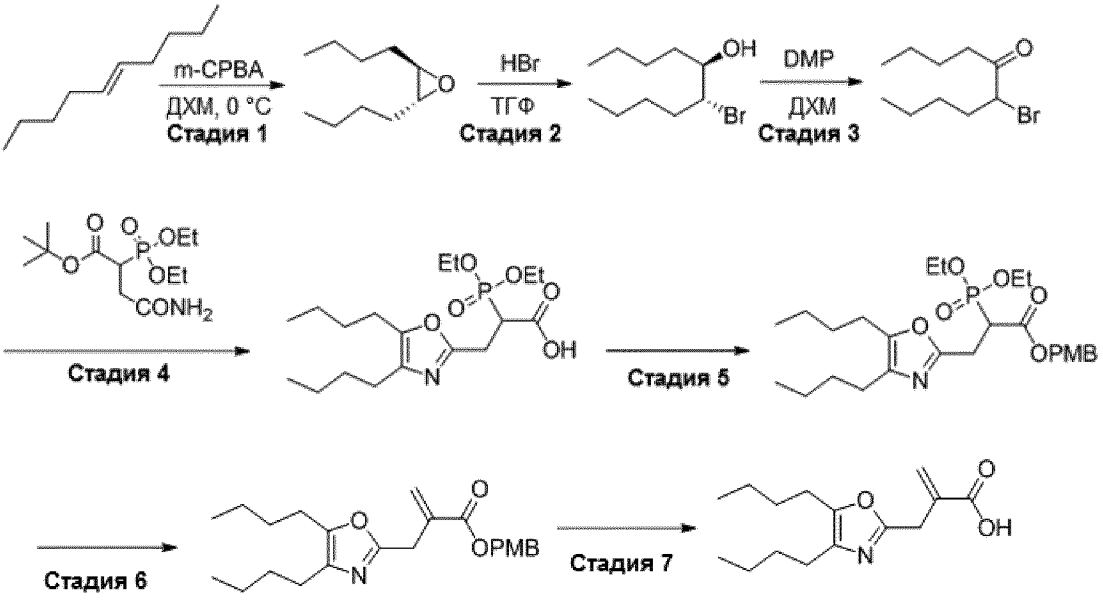
Пример 122. 2-((3-(4-(Пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Мета-хлорпероксибензойную кислоту (77% мас., 144 мг, 640 мкмоль) добавляли к смеси 2-((3-(1-(4-((трифторметил)тио)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,100 г, 260 мкмоль) в ДХМ (3 мл) при 0 °С. Перемешивали

смесь при 0 °C в течение 1 часа, затем при комнатной температуре в течение 18 часов. Охлаждали смесь до 0 °C, добавляли дополнительное количество *мета*-хлорпероксибензойной кислоты (77% мас., 100 мг, 450 мкмоль) и перемешивали смесь еще 1 час, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3x10 мл). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан), затем хроматографией на обращенно-фазовой флэш-колонке C18 (5-75% (0,1% муравьиной кислоты в MeCN) / (0,1% муравьиной кислоты в воде)) с получением 2-((3-(1-(4-((трифторметил)сульфонил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (8 мг, 0,02 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 401,1 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,85 (с, 1H), 8,18 – 8,00 (м, 2H), 7,91 – 7,74 (м, 2H), 6,36 – 6,15 (м, 1H), 6,00 – 5,84 (м, 1H), 3,91 (с, 2H), 1,68 – 1,44 (м, 4H).

Пример 123. 2-((4,5-Дибутилоксазол-2-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

К смеси *(E)*-дец-5-ена (1,4 г, 10 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли m-CPBA (3,5 г, 20 ммоль) при 0 °C и перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 3 часов. Гасили реакционную смесь разбавленным водным раствором NaS_2O_3 (100 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 30 °C. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (80 г диоксида

кремния, 0-10% МТБЭ/петролейный эфир) с получением *(транс)*-2,3-дибутилоксирана (1,3 г, 8,3 ммоль, 83%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 2,65 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 1,60-1,20 (м, 12H), 0,99-0,80 (м, 6H).

Стадия 2

Раствор *(транс)*-2,3-дибутилоксирана (1,3 г, 8,3 ммоль) и водного HBr (40% мас., 5 мл) в ТГФ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении при 35 °C с получением неочищенного *(транс)*-6-бромдекан-5-ола (1,6 г, 6,7 ммоль, 81%) в виде желтого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 4,22-4,12 (м, 1H), 3,74-3,63 (м, 1H), 1,94 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 1,90-1,70 (м, 2H), 1,66-1,45 (м, 4H) 1,45-1,18 (м, 6H), 0,92 (т, J = 7,0 Гц 6H).

Стадия 3

К раствору *(транс)*-6-бромдекан-5-ола (1,6 г, 6,7 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли реагент Десс-Мартина (4,3 г, 10,2 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Гасили реакционную смесь разбавленным водным раствором Na_2CO_3 (50 мл) и экстрагировали МТБЭ (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 30 °C. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (25 г диоксида кремния, 0-10% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 6-бромдекан-5-она (1,4 г, 6,0 ммоль, 87%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 4,23 (дд, J = 8,1, 6,5 Гц, 1H), 2,77-2,56 (м, 2H), 2,07-1,84 (м, 2H), 1,70-1,53 (м, 2H), 1,50-1,21 (м, 6H), 0,99-0,81 (м, 6H).

Стадия 4

Получали в соответствии со стадией 4 примера 109, используя 6-бромдекан-5-он (0,70 г, 3,0 ммоль). Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением неочищенной 3-(4,5-дибутилоксазол-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропановой кислоты (200 мг, 0,51 ммоль, 17%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 390,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 5

Получали в соответствии со стадией 5 примера 109, используя 3-(4,5-дибутилоксазол-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропановую кислоту (200 мг, 0,51 ммоль). Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г диоксида кремния, 0-40% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 4-метоксибензил-3-(4,5-дибутилоксазол-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (230 мг, 0,45 ммоль, 88%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 510,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

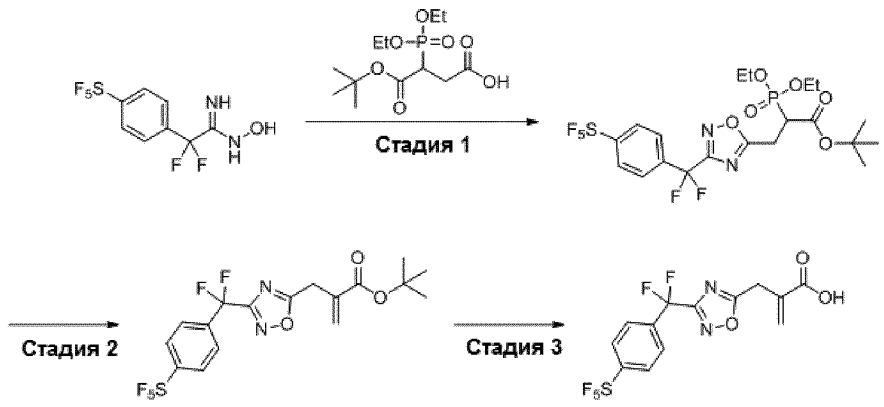
Стадия 6

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ C, из 3-(4,5-дибутилоксазол-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (230 мг, 0,45 ммоль). Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (10% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 4-метоксибензил-2-((4,5-дибутилоксазол-2-ил)метил)акрилата (90 мг, 0,23 ммоль, 52%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 386,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 7

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из 4-метоксибензил-2-((4,5-дибутилоксазол-2-ил)метил)акрилата (90 мг, 0,23 ммоль). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,1% ТФК/вода), градиент: 45-95% MeCN; длина волны регистрации: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 30 °C для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-((4,5-дибутилоксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты (28 мг, 0,11 ммоль, 45%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 266,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,64 (ш, 1H), 6,17 (с, 1H), 5,66 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 3,63 (с, 2H), 2,57-2,51 (м, 2H), 2,31 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,53-1,40 (м, 4H), 1,32-1,18 (м, 4H), 0,86 (т, J = 7,4 Гц, 6H).

Пример 124. 2,2-((3-(Дифтор(4-(пентафтор-λ⁶-сульфанил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ C, из 2,2-дифтор-N-гидрокси-2-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)ацетимидамида (2,00 г, 5,32 ммоль, чистота 83%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(дифтор(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,964 г, 1,6 ммоль) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 531,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 – 8,10 (м, 2H), 7,89 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 4,06 (дддд, J = 12,0, 9,5, 7,7, 6,0 Гц, 4H), 3,62 (ддд, J = 23,5, 10,6, 4,7 Гц, 1H), 3,51 – 3,42 (м, 1H), 3,42 – 3,32 (м, 1H), 1,25 (с, 9H), 1,24 – 1,19 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ −95,88 (д, J = 16,8 Гц). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО) δ 19,88.

Стадия 2

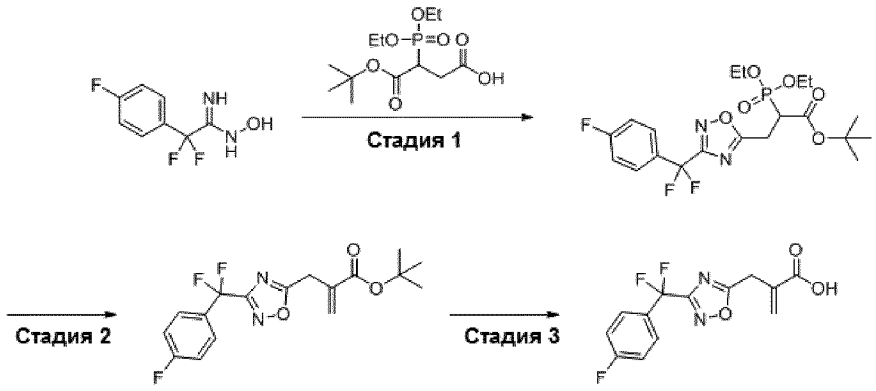
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(дифтор(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (0,964 г, 1,6 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(дифтор(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (488 мг, 1,0 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 – 8,10 (м, 2H), 7,90 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 6,26 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,96 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 1,19 (с, 9H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -96,51.

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(дифтор(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (488 мг, 1,0 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(дифтор(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)метил)-

1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (367 мг, 0,88 ммоль) в виде густого бесцветного смолистого вещества. ЖХМС m/z 404,3 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,90 (с, 1H), 8,13 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,90 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 6,31 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,99 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -94,93.

Пример 125. 2,2-((3-(Дифтор(4-фторфенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ C, из 2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)-N-гидроксиацетимидамида (2,14 г, 8,91 ммоль, чистота 85%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(дифтор(4-фторфенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,748 г, 3,2 ммоль, чистота 88%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 423,3 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,72 – 7,64 (м, 2H), 7,45 – 7,37 (м, 2H), 4,13 – 4,03 (м, 4H), 3,63 (ддд, J = 23,4, 10,6, 4,8 Гц, 1H), 3,46 (дд, J = 16,9, 10,2 Гц, 1H), 3,42 – 3,33 (м, 1H), 1,30 (с, 9H), 1,25 – 1,20 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ −93,08 (дд, J = 13,2, 3,0 Гц), −108,82. ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО) δ 19,95.

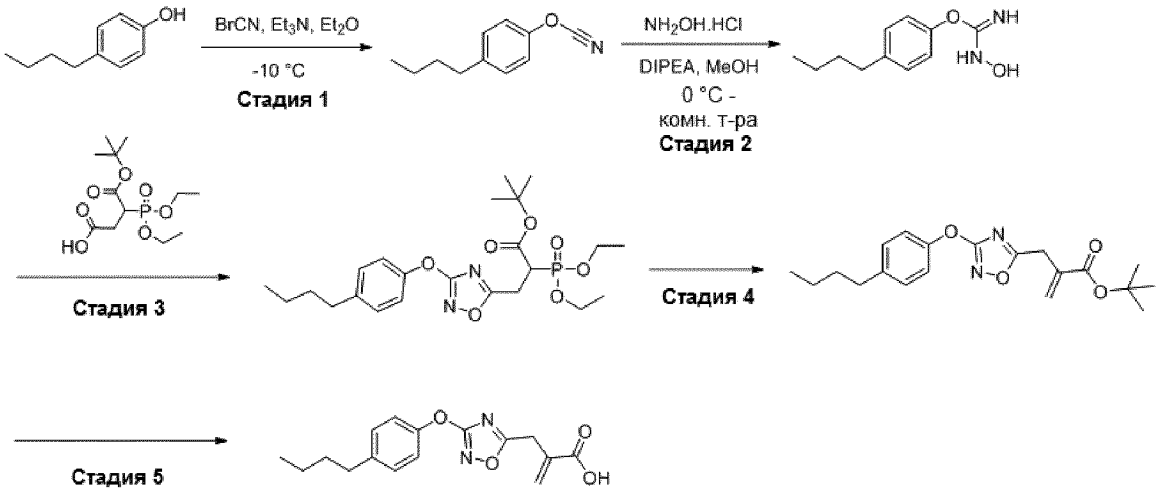
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(дифтор(4-фторфенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1,748 г, 3,2 ммоль, чистота 88%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(дифтор(4-фторфенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (812 мг, 2,7 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,72 – 7,65 (м, 2H), 7,40 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 6,26 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,96 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,05 (д, J = 1,1 Гц, 2H), 1,24 (с, 9H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ −93,59 (д, J = 3,0 Гц), −108,85.

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(дифтор(4-фторфенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (812 мг, 2,7 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(дифтор(4-фторфенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (508 мг, 1,7 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 297,5 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,90 (с, 1H), 7,88 – 7,59 (м, 2H), 7,40 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 6,31 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,99 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,04 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ −92,57 (д, J = 3,2 Гц), −108,75.

Пример 126. 2-((3-(4-Бутилфенокси)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

К раствору 4-бутилфенола (3,00 г, 20,0 ммоль) и Et_3N (2,23 г, 22,0 ммоль) в сухом диэтиловом эфире (28 мл) при -10 °C по каплям добавляли раствор бромистого циана (2,34 г, 22,1 ммоль) в сухом диэтиловом эфире (6 мл). Затем энергично перемешивали смесь при -10 °C в течение 1,5 часа. Фильтровали смесь и промывали остаток на фильтре дополнительным количеством сухого диэтилового эфира. Промывали фильтрат водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении при 35 °C. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией с получением 1-бутил-4-цианатобензола (3,10 г, 17,7 ммоль, 89%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 176,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 2

К раствору 1-бутил-4-цианатобензола (3,00 г, 17,1 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (2,39 г, 34,4 ммоль). Охлаждали суспензию до 0 °C и медленно, по каплям добавляли DIPEA (4,44 г, 34,4 ммоль). Затем нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Разбавляли реакционную смесь водным раствором HCl (2 M, 30 мл) и промывали этилацетатом (3 x 25 мл). Подщелачивали водный слой водным раствором NaOH (2 M) до pH = 8 и затем экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °C с получением 4-бутилфенилгидроксикарбамимидата (1,10 г, 5,28 ммоль, 31%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 209,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 4-бутилфенигидроксикарбамимидата (1,10 г, 5,28 ммоль). Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (50% EtOAc/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-3-(3-(4-бутилфенокси)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,13 г, 2,34 ммоль, 44%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 483,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 4

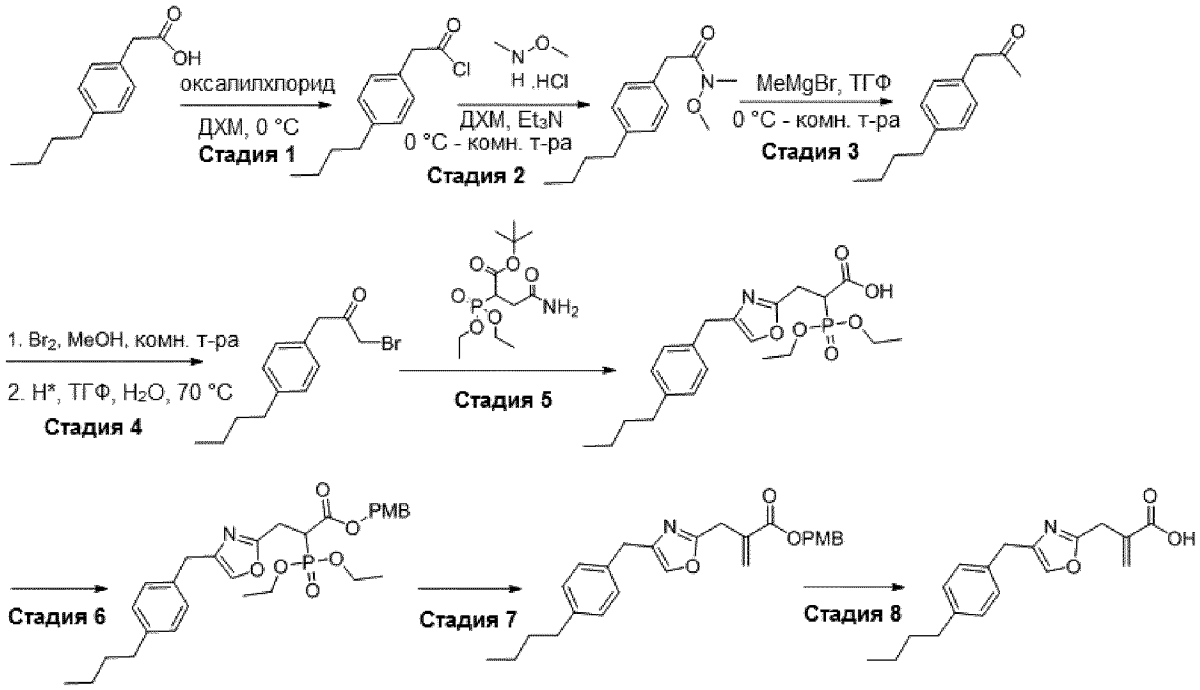
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ C, из *трет*-бутил-3-(3-(4-бутилфенокси)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (400 мг, 0,83 ммоль). Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (25 г диоксида кремния, 45% EtOAc/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-2-((3-(4-бутилфенокси)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (230 мг, 0,64 ммоль, 77%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 359,3 $(M+H)^+$, 381,2 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 5

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из *трет*-бутил-2-((3-(4-бутилфенокси)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (230 мг, 0,64 ммоль). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,2% муравьиная кислота/вода), градиент: 55-95% MeCN; длина волны регистрации: 214 нм).

Концентрировали фракции при пониженном давлении при 30 °C для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-((3-(4-бутилфенокси)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (130 мг, 0,43 ммоль, 67%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 303,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,90 (ш, 1H), 7,30-7,16 (м, 4H), 6,29 (с, 1H), 5,96 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,59 (т, *J* = 7,7Гц, 2H), 1,60-1,49 (м, 2H), 1,37-1,24 (м, 2H), 0,90 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

Пример 127. 2-((4-(4-Бутилбензил)оксазол-2-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Смесь 2-(4-бутилфенил)уксусной кислоты (4,70 г, 24,5 ммоль) и оксалилхлорида (1,55 г, 122,3 ммоль) в ДХМ (80 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении при 35 °C с получением неочищенного 2-(4-бутилфенил)ацетилхлорида (5,14 г, 24,4 ммоль, 100%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 207,4 (in situ образование метилового сложного эфира+H)$^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 2

К раствору гидрохлорида *N,O*-диметилгидроксиламина (2,38 г, 24,4 ммоль) и триэтиламина (17,2 г, 171 ммоль) в ДХМ (80 мл) при 0 °C добавляли 2-(4-бутилфенил)ацетилхлорид и перемешивали полученную бледно-желтую смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Гасили смесь водой (40 мл), разделяли фазы и экстрагировали органический слой

ДХМ (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении при 40 °C и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (80 г диоксида кремния, 20% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 2-(4-бутилфенил)-*N*-метокси-*N*-метилацетамида (3,90 г, 16,6 ммоль, 68%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 236,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 3

К раствору 2-(4-бутилфенил)-*N*-метокси-*N*-метилацетамида (3,90 г, 16,6 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0 °C добавляли раствор MeMgBr в диэтиловом эфире (2 M, 20,7 мл, 41,4 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Гасили реакционную смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл), разделяли фазы и экстрагировали органический слой МТБЭ (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (2 x 20 мл) и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °C. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (80 г диоксида кремния, 0-20% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 1-(4-бутилфенил)пропан-2-она (2,20 г, 11,6 ммоль, 69%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 191,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 4

Раствор 1-(4-бутилфенил)пропан-2-она (2,20 г, 11,6 ммоль) и брома (5,11 г, 11,6 ммоль) в MeOH (38 мл) перемешивали при 25 °C в течение 6 часов. Гасили реакционную смесь разбавленным водным раствором K_2CO_3 (3 M, 20 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении при 30 °C для удаления летучих веществ. Водный остаток экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл), объединенные органические слои промывали разбавленным водным раствором K_2CO_3 (3 M, 2 x 20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °C. Бледно-оранжевый остаток растворяли в смеси ТГФ (20 мл) и разбавленного водного раствора серной кислоты (1 M, 30 мл) и перемешивали при 70 °C в течение 3 часов. Затем концентрировали смесь при пониженном давлении при 40 °C и экстрагировали водный остаток EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали разбавленным водным раствором K_2CO_3 (3 M, 2 x 20 мл) и насыщенным солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °C. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (80 г диоксида кремния, 0-4% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 1-бром-3-(4-бутилфенил)пропан-2-она (700 мг, 2,60 ммоль, 22%) в виде

бледно-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,19-7,11 (м, 4H), 3,91 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 2,64-2,54 (м, 2H), 1,64-1,52 (м, 2H), 1,41-1,28 (м, 2H), 0,92 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

Стадия 5

Получали в соответствии со стадией 4 примера 109, используя 1-бром-3-(4-бутилфенил)пропан-2-он (700 мг, 2,60 ммоль). Фильтровали смесь и разбавляли фильтрат разбавленной HCl (0,5 М, 20 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водный слой EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали фильтрат при 40 °C. Очищали остаток обращенно-фазовой колоночной хроматографией (диоксид кремния C18 120 г; скорость потока: 40 мл/мин; 30-50% MeCN/(10 мМ муравьиная кислота/вода); длина волны регистрации: 214 нм). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении при 40 °C для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 3-(4-(4-бутилбензил)оксазол-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропановой кислоты (270 мг, 0,64 ммоль, 24%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 424,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 6

Получали в соответствии со стадией 5 примера 109, используя 3-(4-(4-бутилбензил)оксазол-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропановую кислоту (270 мг, 0,64 ммоль). Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (50-90% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 4-метоксибензил-3-(4-(4-бутилбензил)оксазол-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (175 мг, 0,32 ммоль, 50%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 544,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

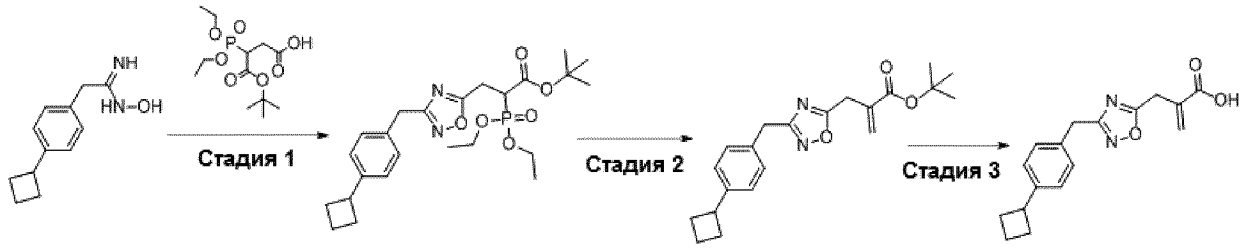
Стадия 7

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ C, из 4-метоксибензил-3-(4-(4-бутилбензил)оксазол-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (175 мг, 0,32 ммоль). Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (25 г диоксида кремния, 0-20% МТБЭ/петролейный эфир) с получением 4-метоксибензил-2-((4-(4-бутилбензил)оксазол-2-ил)метил)акрилата (125 мг, 0,30 ммоль, 92%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 420,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 8

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из 4-метоксибензил-2-((4-(4-бутилбензил)оксазол-2-ил)метил)акрилата (125 мг, 0,30 ммоль). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,2% муравьиная кислота/вода), градиент: 57-95% MeCN; длина волны регистрации: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 35 °C для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-((4-(4-бутилбензил)оксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты (50 мг, 0,17 ммоль, 56%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 300,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,67 (ш, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,15-7,06 (м, 4H), 6,18 (с, 1H), 5,72 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 3,71 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 2,56-2,50 (м, 2H), 1,57-1,46 (м, 2H), 1,35-1,22 (м, 2H), 0,88 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

Пример 128. 2-((3-(4-Циклобутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 2-(4-циклобутилфенил)-*N*-гидроксиацетимидамида (промежуточное соединение 153, 500 мг, 2,45 ммоль). Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г диоксида кремния, 20-40% EtOAc/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-3-(3-(4-циклобутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (760 мг, 1,59 ммоль, 65%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 479,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 2

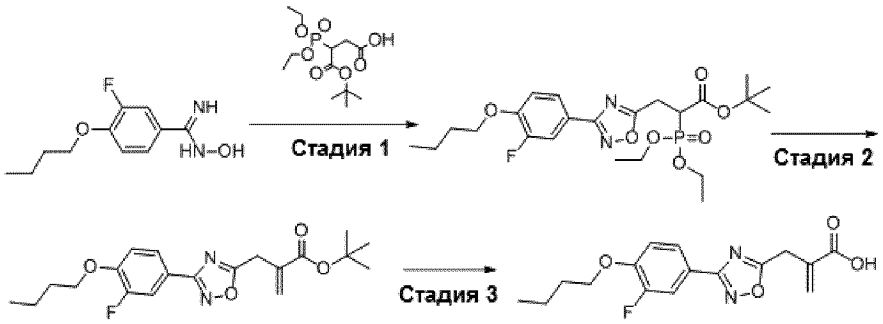
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ C, из *трет*-бутил-3-(3-(4-циклобутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (760 мг, 1,59 ммоль). Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г диоксида кремния, 0-30% МТБЭ/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-2-((3-(4-циклобутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (480 мг, 1,35 ммоль, 85%) в виде

бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 355,3 $(M+H)^+$, 377,2 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из *трет*-бутил-2-((3-(4-циклобутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (480 мг, 1,35 ммоль). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,2% муравьиная кислота/вода), градиент: 50-95% MeCN; длина волны регистрации: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 40 °C для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-((3-(4-циклобутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (307 мг, 1,03 ммоль, 76%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 299,1 $(M+H)^+$, 321,1 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,80 (ш, 1H), 7,22-7,13 (м, 4H), 6,26 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,90 (с, 2H), 3,54-3,41 (м, 1H), 2,32-2,19 (м, 2H), 2,13-1,87 (м, 3H), 1,85-1,72 (м, 1H).

Пример 129. 2-((3-(4-Бутокси-3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 4-бутокси-3-фтор-*N*-гидроксибензимидамида (промежуточное соединение 155, 400 мг, 1,77 ммоль). Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г диоксида кремния, 20-40% EtOAc/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-3-(3-(4-бутокси-3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (400 мг, 0,80 ммоль, 45%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 501,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

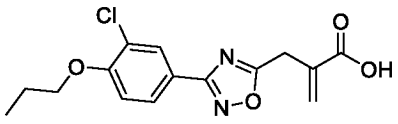
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ C, из *трет*-бутил-3-(3-(4-бутокси-3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (400 мг, 0,80 ммоль). Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г диоксида кремния, 0-20% МТБЭ/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-2-((3-(4-бутокси-3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (290 мг, 0,77 ммоль, 96%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (система 2, метод C) m/z 377,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 3

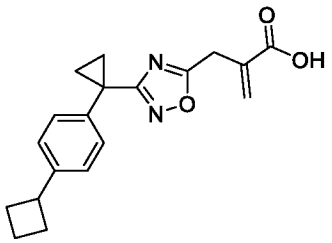
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из *трет*-бутил-2-((3-(4-бутокси-3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (290 мг, 0,7 ммоль). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X-Bridge C18 OBD 10 мкм, 19x250 мм; скорость потока: 20 мл/мин; система растворителя: MeCN/(0,2% муравьиная кислота/вода), градиент: 53-95% MeCN; длина волны регистрации: 214 нм). Концентрировали фракции при пониженном давлении при 30 °C для удаления MeCN и лиофилизировали остаток с получением 2-((3-(4-бутокси-3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (180 мг, 0,56 ммоль, 73%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 321,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,86 (ш, 1H), 7,80-7,67 (м, 2H), 7,34 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 6,00 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 4,13 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 4,01 (с, 2H), 1,80-1,68 (м, 2H), 1,51-1,38 (м, 2H), 0,94 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

Пример 130. 2-((3-(3-Хлор-4-пропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



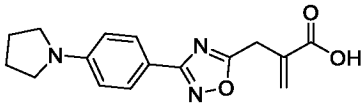
Получали способом, аналогичным примеру 129, исходя из 3-хлор-*N*-гидрокси-4-пропоксибензимидамида (промежуточное соединение 157, 409 мг, 1,79 ммоль). Выход: 168 мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 323,0/325,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,86 (ш, 1H), 7,96-7,87 (м, 2H), 7,32 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,00 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 4,11 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 4,02 (с, 2H), 1,85-1,72 (м, 2H), 1,01 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

Пример 131. 2-((3-(1-(4-Циклобутилфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



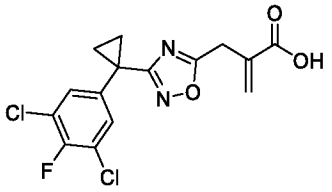
Получали способом, аналогичным примеру 128, исходя из 1-(4-циклобутилфенил)-*N*-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамида (промежуточное соединение 159, 380 мг, 1,65 ммоль). Выход: 82 мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 325,1 $(M+H)^+$, 347,0 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,80 (ш, 1H), 7,29 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,18 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,26 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,56-3,43 (м, 1H), 2,35-2,21 (м, 2H), 2,14-1,89 (м, 3H), 1,86-1,74 (м, 1H), 1,45-1,38 (м, 2H), 1,35-1,28 (м, 2H).

Пример 132. 2-((3-(4-(Пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



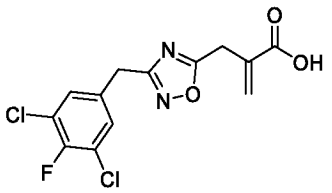
Получали способом, аналогичным примеру 129, исходя из *N*-гидрокси-4-(пирролидин-1-ил)бензимидамида (промежуточное соединение 160, 328 мг, 1,44 ммоль). Выход: 116 мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 300,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,86 (ш, 1H), 7,76 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 6,63 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,31 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,32-3,25 (м, 4H), 2,02-1,92 (м, 4H).

Пример 133. 2-((3-(1-(3,5-Дихлор-4-фторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



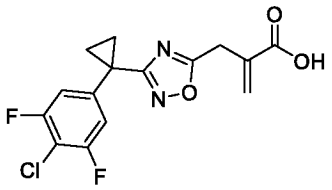
Получали способом, аналогичным примеру 128, исходя из 1-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-*N*-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамида (промежуточное соединение 162, 470 мг, 1,79 ммоль). Выход: 200 мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 356,8/358,8 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,83 (ш, 1H), 7,65 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 6,27 (с, 1H), 5,91 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,89 (с, 2H), 1,52-1,42 (м, 4H).

Пример 134. 2-((3-(3,5-Дихлор-4-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



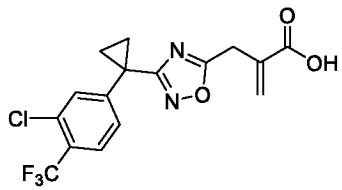
Получали способом, аналогичным примеру 128, исходя из 2-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-*N*-гидроксиацетимидамида (промежуточное соединение 163, 465 мг, 1,96 ммоль). Выход: 194 мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 330,9/332,8 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,83 (ш, 1H), 7,56 (д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 6,27 (с, 1H), 5,93 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,92 (с, 2H).

Пример 135. 2-((3-(1-(4-Хлор-3,5-дифторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Получали способом, аналогичным примеру 128, исходя из 1-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-*N*-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамида (промежуточное соединение 165, 320 мг, 1,30 ммоль). Выход: 114 мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 340,9/342,9 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,80 (ш, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 6,27 (с, 1H), 5,92 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 1,49 (с, 4H).

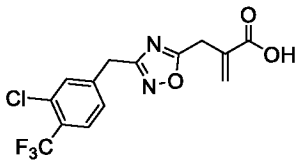
Пример 136. 2-((3-(1-(3-Хлор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Получали способом, аналогичным примеру 128, исходя из 1-(3-хлор-4-(трифторметил)фенил)-*N*-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамида (промежуточное соединение 167, 550 мг, 2,0 ммоль). Выход: 82 мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 372,9/374,8 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,83

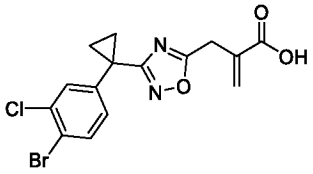
(ш, 1H), 7,83 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,56 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 3,90 (с, 2H), 1,52 (с, 4H).

Пример 137. 2-((3-(3-Хлор-4-(трифторметил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



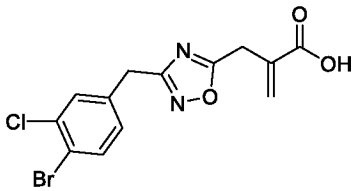
Получали способом, аналогичным примеру 128, исходя из 2-(3-хлор-4-(трифторметил)фенил)-*N*-гидроксиацетимидамида (промежуточное соединение 168, 450 мг, 1,78 ммоль). Выход: 178 мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 346,9/348,9 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,81 (ш, 1H), 7,83 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,47 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,92 (с, 2H).

Пример 138. 2-((3-(1-(4-Бром-3-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Получали способом, аналогичным примеру 128, исходя из 1-(4-бром-3-хлорфенил)-*N*-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамида (промежуточное соединение 170, 500 мг, 1,93 ммоль). Выход: 204 мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 382,8/384,9 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,84 (ш, 1H), 7,73 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,64 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,30 (дд, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 3,89 (с, 2H), 1,51-1,38 (м, 4H).

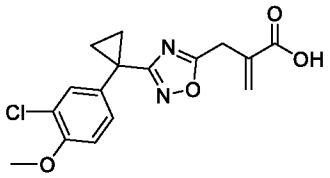
Пример 139. 2-((3-(4-Бром-3-хлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Получали способом, аналогичным примеру 128, исходя из 2-(4-бром-3-хлорфенил)-*N*-гидроксиацетимидамида (промежуточное соединение 171, 350 мг, 1,34 ммоль). Выход: 78

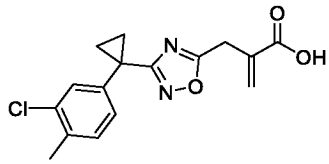
мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: (система 2, метод В) m/z 357,0/358,9 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,83 (ш, 1Н), 7,72 (д, *J* = 8,2 Гц, 1Н), 7,58 (д, *J* = 2,1 Гц, 1Н), 7,20 (дд, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1Н), 6,26 (с, 1Н), 5,91 (с, 1Н), 4,09 (с, 2Н), 3,91 (с, 2Н).

Пример 140. 2-((3-(1-(3-Хлор-4-метоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



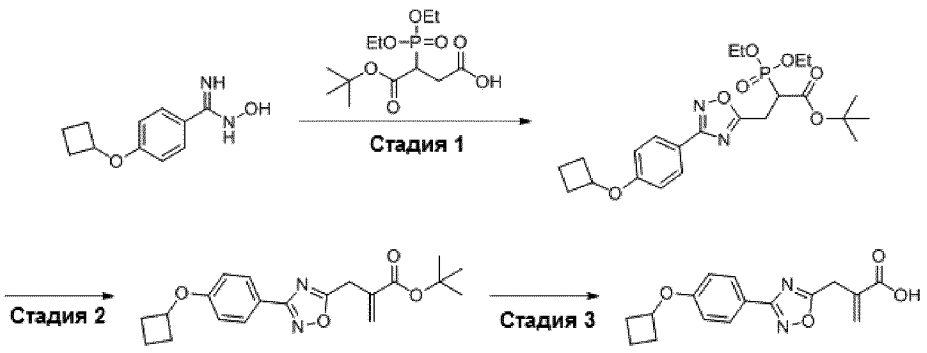
Получали способом, аналогичным примеру 128, исходя из 1-(3-хлор-4-метоксифенил)-*N*-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамида (промежуточное соединение 173, 370 мг, 1,54 ммоль). Выход: 90 мг. Бесцветное маслянистое вещество. ЖХМС: (система 2, метод В) m/z 335,0/336,9 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,80 (ш, 1Н), 7,42 (д, *J* = 2,2 Гц, 1Н), 7,32 (дд, *J* = 8,5, 2,3 Гц, 1Н), 7,10 (д, *J* = 8,6 Гц, 1Н), 6,26 (с, 1Н), 5,90 (с, 1Н), 3,88 (с, 2Н), 3,85 (с, 3Н), 1,47-1,29 (м, 4Н).

Пример 141. 2-((3-(1-(3-Хлор-4-метилфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Получали способом, аналогичным примеру 128, исходя из 1-(3-хлор-4-метоксифенил)-*N*-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамида (промежуточное соединение 175, 550 мг, 2,45 ммоль). Выход: 271 мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: (система 2, метод В) m/z 319,0/321,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,84 (ш, 1Н), 7,40 (д, *J* = 1,8 Гц, 1Н), 7,31 (д, *J* = 7,9 Гц, 1Н), 7,25 (дд, *J* = 7,9, 1,9 Гц, 1Н), 6,26 (с, 1Н), 5,90 (с, 1Н), 3,88 (с, 2Н), 2,31 (с, 3Н), 1,49-1,30 (м, 4Н).

Пример 142. 2-((3-(4-Циклобутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

Получали в соответствии с общей методикой B, способ B, из 4-циклобутокси-N-гидроксибензимидамида (0,81 г, 3,5 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-(4-циклобутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,04 г, 1,9 ммоль, чистота 90%) в виде прозрачного и бесцветного смолистого вещества. ЖХМС m/z 425,3 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,92 – 7,81 (м, 2H), 7,07 – 6,93 (м, 2H), 4,84 – 4,67 (м, 1H), 4,17 – 4,02 (м, 4H), 3,74 – 3,54 (м, 1H), 3,51 – 3,36 (м, 1H), 3,34 – 3,31 (м, 1H), 2,46 – 2,40 (м, 2H), 2,16 – 1,96 (м, 2H), 1,86 – 1,73 (м, 1H), 1,73 – 1,57 (м, 1H), 1,37 (с, 9H), 1,30 – 1,19 (м, 6H).

Стадия 2

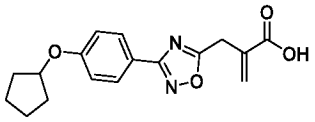
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-(4-циклобутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,04 г, 1,9 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-(4-циклобутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,59 г, 1,5 ммоль, чистота 90%) в виде прозрачного и бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 301,3 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,92 – 7,82 (м, 2H), 7,04 – 6,93 (м, 2H), 6,32 – 6,22 (м, 1H), 6,03 – 5,90 (м, 1H), 4,85 – 4,67 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 2,48 – 2,40 (м, 2H), 2,13 – 1,99 (м, 2H), 1,86 – 1,74 (м, 1H), 1,73 – 1,59 (м, 1H), 1,33 (с, 9H).

Стадия 3

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-(4-циклобутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,59 г, 1,5 ммоль, чистота 90%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(4-циклобутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,441 г, 1,4 ммоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС

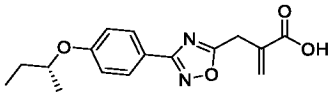
m/z 301,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,85 (с, 1H), 7,96 – 7,77 (м, 2H), 7,06 – 6,92 (м, 2H), 6,36 – 6,25 (м, 1H), 6,04 – 5,90 (м, 1H), 4,88 – 4,65 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 2,48 – 2,40 (м, 2H), 2,13 – 1,98 (м, 2H), 1,88 – 1,74 (м, 1H), 1,72 – 1,58 (м, 1H).

Пример 143. 2-((3-(4-Циклопентилоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



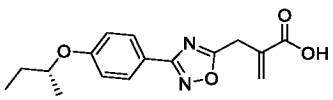
Получали способом, аналогичным примеру 142, исходя из 4-циклопентилокси-N-гидроксибензимидамида (0,79 г, 2,5 ммоль, чистота 70%). Выход: 318 мг. Бледно-коричневое твердое вещество. ЖХМС: m/z 315,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,85 (с, 1H), 7,95 – 7,79 (м, 2H), 7,12 – 6,97 (м, 2H), 6,38 – 6,24 (м, 1H), 6,03 – 5,92 (м, 1H), 4,99 – 4,81 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 2,05 – 1,82 (м, 2H), 1,81 – 1,47 (м, 6H).

Пример 144. (R)-2-((3-(4-(Втор-бутокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



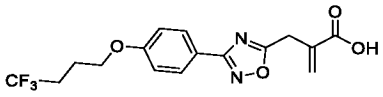
Получали способом, аналогичным примеру 142, исходя из (R)-4-(втор-бутокси)-N-гидроксибензимидамида (0,63 г, 2,1 ммоль, чистота 70%). Выход: 320 мг. Бесцветное смолистое вещество. ЖХМС: m/z 303,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,85 (с, 1H), 7,94 – 7,83 (м, 2H), 7,12 – 6,99 (м, 2H), 6,36 – 6,25 (м, 1H), 6,02 – 5,94 (м, 1H), 4,55 – 4,38 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 1,77 – 1,52 (м, 2H), 1,25 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 0,93 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

Пример 145. (S)-2-((3-(4-(Втор-бутокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



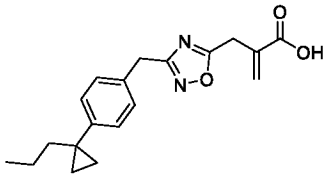
Получали способом, аналогичным примеру 142, исходя из (S)-4-(втор-бутокси)-N-гидроксибензимидамида (0,79 г, 2,7 ммоль, чистота 70%). Выход: 402 мг. Бесцветное смолистое вещество. ЖХМС: m/z 303,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,85 (с, 1H), 7,94 – 7,83 (м, 2H), 7,12 – 6,99 (м, 2H), 6,36 – 6,25 (м, 1H), 6,02 – 5,94 (м, 1H), 4,55 – 4,38 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 1,77 – 1,52 (м, 2H), 1,25 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 0,93 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

Пример 146. 2-((3-(4-(4,4,4-Трифторбутокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



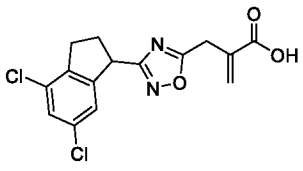
Получали способом, аналогичным примеру 142, исходя из N-гидрокси-4-(4,4,4-трифторбутокси)бензимидамида (0,83 г, 2,7 ммоль, чистота 85%). Выход: 364 мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: m/z 357,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,86 (с, 1H), 7,96 – 7,81 (м, 2H), 7,15 – 7,02 (м, 2H), 6,38 – 6,27 (м, 1H), 6,06 – 5,91 (м, 1H), 4,12 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 2,48 – 2,36 (м, 2H), 2,03 – 1,90 (м, 2H).

Пример 147. 2-((3-(4-(1-Пропилциклопропил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Получали способом, аналогичным примеру 142, исходя из N-гидрокси-2-(4-(1-пропилциклопропил)фенил)ацетимидамида (0,424 г, 1,82 ммоль). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (препаративная колонка Waters X-Select C18, 5 мкм, 19x50 мм, 5-95% MeCN в воде, 0,1% муравьиной кислоты), затем дополнительно очищали препаративной хиральной СЖХ на системе Waters Prep 15 с УФ обнаружением на диодно-матричном детекторе при 210–400 нм, 40 °C, 120 бар. Использовали колонку IG 10X250 мм, 5 мкм, скорость потока 15 мл/мин при 30% MeOH (0,1% аммиака), 70% CO2. Выход: 159 мг. Бесцветное маслянистое вещество. ЖХМС: m/z 327,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,23 – 7,13 (м, 4H), 6,18 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,86 (с, 2H), 1,54 – 1,46 (м, 2H), 1,26 – 1,13 (м, 2H), 0,80 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 0,73 – 0,68 (м, 2H), 0,67 – 0,61 (м, 2H) [протон, способный к обмену, был не виден].

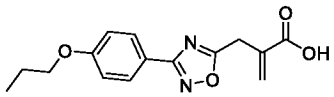
Пример 148. 2-((3-(4,6-Дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Получали способом, аналогичным примеру 142, исходя из 4,6-дихлор-N-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксимидамида (0,185 г, 0,68 ммоль, чистота 90%). Выход: 61 мг.

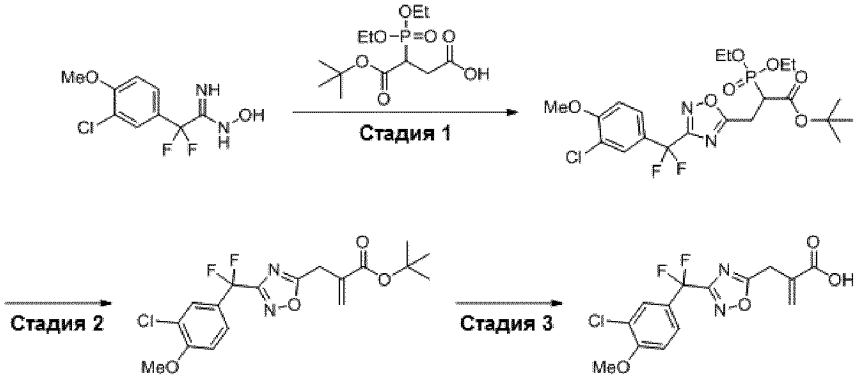
Белое твердое вещество. ЖХМС: m/z 337,1/339,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,83 (с, 1H), 7,55 – 7,40 (м, 1H), 7,17 – 7,15 (м, 1H), 6,29 – 6,25 (м, 1H), 5,94 – 5,90 (м, 1H), 4,72 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,11 – 2,90 (м, 2H), 2,61 – 2,52 (м, 1H), 2,37 – 2,22 (м, 1H).

Пример 149. 2-((3-(4-Пропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Получали способом, аналогичным примеру 142, исходя из N-гидрокси-4-пропоксибензимидамида (1,05 г, 4,8 ммоль, чистота 89%). Выход: 641 мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: m/z 289,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,85 (с, 1H), 7,98 – 7,81 (м, 2H), 7,15 – 6,98 (м, 2H), 6,37 – 6,26 (м, 1H), 6,05 – 5,92 (м, 1H), 4,07 – 3,94 (м, 4H), 1,82 – 1,67 (м, 2H), 0,99 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

Пример 150. 2-((3-((3-Хлор-4-метоксифенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

HATU (2,85 г, 7,50 ммоль) добавляли к смеси 2-(3-хлор-4-метоксифенил)-2,2-дифтор-N-гидроксиацетимидамида (1,74 г, 6,25 ммоль, чистота 90%), 4-(трет-бутокси)-3-(диэтоксифосфорил)-4-оксобутановой кислоты (2,13 г, 6,87 ммоль) и триэтиламина (2,6 мл, 18,7 ммоль) в ДХМ (30 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляли 1 М раствором HCl (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2x40 мл). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток растворяли в ТГФ (40 мл) и добавляли карбонат цезия (4,7 г, 14 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 70 °C и перемешивали в течение 3 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры, гасили 1 М раствором HCl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3x40

мл). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на обращенно-фазовой флэш-колонке C18 (5-75% (0,1% муравьиной кислоты в MeCN) / (0,1% муравьиной кислоты в воде)) с получением трет-бутил-3-(3-((3-хлор-4-метоксифенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,63 г, 2,1 ммоль, чистота 69%) в виде коричневого смолистого вещества. ЖХМС m/z 547,3 $(M+Na)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,61 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 4,14 – 3,99 (м, 4H), 3,92 (с, 3H), 3,71 – 3,55 (м, 1H), 3,52 – 3,33 (м, 2H), 1,30 (с, 9H), 1,27 – 1,18 (м, 6H).

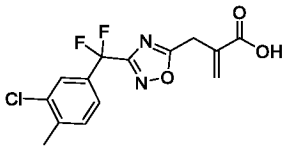
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(3-((3-хлор-4-метоксифенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,63 г, 2,1 ммоль, чистота 69%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-25% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-((3-хлор-4-метоксифенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,83 г, 1,8 ммоль, чистота 87%) в виде прозрачного и бесцветного смолистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,62 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,60 – 7,55 (м, 1H), 7,31 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,30 – 6,17 (м, 1H), 6,00 – 5,91 (м, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,24 (с, 9H).

Стадия 3

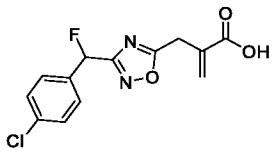
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-((3-хлор-4-метоксифенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (0,83 г, 1,8 ммоль, чистота 87%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-((3-хлор-4-метоксифенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,53 г, 1,5 ммоль) в виде бледно-желтого смолистого вещества. ЖХМС m/z 343,3 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,87 (с, 1H), 7,65 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,33 – 6,28 (м, 1H), 6,02 – 5,95 (м, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,93 (с, 3H).

Пример 151. 2-((3-((3-Хлор-4-метилфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



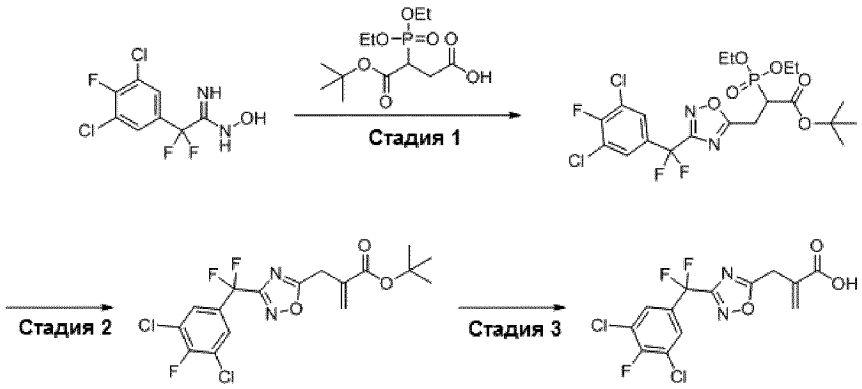
Получали способом, аналогичным примеру 148, исходя из 2-(3-хлор-4-метилфенил)-2,2-дифтор-N-гидроксиацетимидамида (3,31 г, 12,0 ммоль, чистота 85%). Выход: 350 мг. Бесцветное смолистое вещество. ЖХМС: m/z 327,1 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,89 (с, 1H), 7,64 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 6,36 – 6,25 (м, 1H), 6,06 – 5,95 (м, 1H), 4,04 (с, 2H), 2,40 (с, 3H).

Пример 152. 2-((3-((4-Хлорфенил)фторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Получали способом, аналогичным примеру 152, исходя из 2-(4-хлорфенил)-2-фтор-N-гидроксиацетимидамида (0,473 г, 1,98 ммоль, чистота 85%). Выход: 122 мг. Бесцветное маслянистое вещество. ЖХМС: m/z 297,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,85 (с, 1H), 7,54 (с, 4H), 6,94 (д, J = 44,6 Гц, 1H), 6,29 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,98 – 5,91 (м, 1H), 3,98 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -174,62.

Пример 153. 2-((3-((3,5-Дихлор-4-фторфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

HATU (2,30 г, 6,04 ммоль) добавляли к смеси 2-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-2,2-дифтор-N-гидроксиацетимидамида (1,50 г, 5,49 ммоль), 4-(трет-бутокси)-3-(диэтоксифосфорил)-4-оксобутановой кислоты (1,70 г, 5,49 ммоль) и DIPEA (2,1 мл, 12 ммоль) в ДХМ (25 мл) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 1 часа, затем разбавляли водой (50 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (2x25 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл), 1 М раствором HCl (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), затем сушили ($MgSO_4$)

и концентрировали. Растворяли остаток в ТГФ (25 мл) и добавляли карбонат цезия (2,15 г, 6,59 ммоль). Нагревали смесь до 60 °C и перемешивали в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Концентрировали смесь. Остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (25 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NaHCO3 (50 мл), 1 М раствором HCl (50 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-3-(3-((3,5-дихлор-4-фторфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (2,055 г, 3,6 ммоль) в виде оранжевого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 491,0/493,0 $(M\text{-}tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,91 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 4,12 – 4,04 (м, 4H), 3,64 (ддд, J = 23,4, 10,7, 4,6 Гц, 1H), 3,53 – 3,44 (м, 1H), 3,36 (ддд, J = 17,1, 9,1, 4,6 Гц, 1H), 1,31 (с, 9H), 1,28 – 1,21 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -93,49 (д, J = 2,7 Гц), -112,02. ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО) δ 19,94.

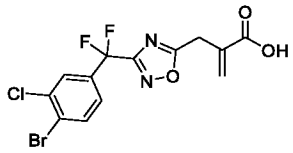
Стадия 2

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-3-(3-((3,5-дихлор-4-фторфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (2,055 г, 3,6 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((3-((3,5-дихлор-4-фторфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (1,052 г, 2,4 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,93 (дд, J = 6,1, 0,8 Гц, 2H), 6,27 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,97 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 1,26 (с, 9H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ −93,91 (д, J = 2,8 Гц), −112,03.

Стадия 3

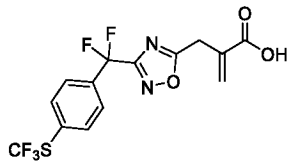
Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((3-((3,5-дихлор-4-фторфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акрилата (1,052 г, 2,4 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-((3,5-дихлор-4-фторфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (690 мг, 1,9 ммоль) в виде густого бесцветного смолистого вещества. ЖХМС m/z 365,1/367,1 $(M\text{-}H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,91 (с, 1H), 7,95 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 6,32 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 6,01 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H).

Пример 154. 2-((3-((4-брОм-3-хлорфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



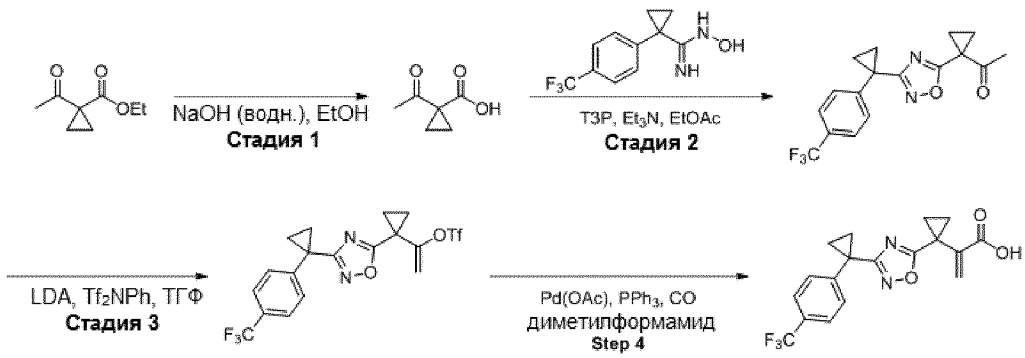
Получали способом, аналогичным примеру 151, исходя из 2-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-2,2-дифтор-N-гидроксиацетимидамида (1,50 г, 5,01 ммоль). Выход: 563 мг. Бесцветное смолистое вещество. ЖХМС: m/z 391,0/393,0 $(M-H)^-$ (ЭР$^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,90 (с, 1H), 7,99 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 6,31 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,99 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ −93,94.

Пример 155. 2-((3-(Дифтор(4-((трифторметил)тио)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Получали способом, аналогичным примеру 151, исходя из 2,2-дифтор-N-гидрокси-2-(4-((трифторметил)тио)фенил)ацетимидамида (1,68 г, 5,87 ммоль). Выход: 1,353 г. Бесцветное смолистое вещество. ЖХМС: m/z 379,2 $(M-H)^-$ (ЭР$^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,90 (с, 1H), 7,92 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,83 – 7,76 (м, 2H), 6,31 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,02 – 5,97 (м, 1H), 4,05 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ −41,41, −94,32.

Пример 156. 2-(1-(3-(1-(4-(Трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)акриловая кислота



Стадия 1

Гидроксид натрия (4 М водный раствор, 40 мл, 160 ммоль) добавляли к раствору этил-1-ацетилциклопропан-1-карбоксилата (5,00 г, 32 ммоль) в EtOH (10 мл) при 0 °C. Нагревали смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Смесь частично концентрировали и экстрагировали МТБЭ (3x25 мл). Затем подкисляли водный слой концентрированной HCl до pH~2 и экстрагировали ДХМ (3x25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 1-ацетилциклопропан-1-карбоновой кислоты (3,62 г, 28 ммоль, 87%, чистота 99%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,86 (с, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,36 – 1,28 (м, 4H).

Стадия 2

Т3Р (50% мас. в EtOAc, 11,8 мл, 20 ммоль) по каплям добавляли к раствору N-гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-карбоксимидамида (2,00 г, 7,94 ммоль), 1-ацетилциклопропан-1-карбоновой кислоты (1,02 г, 7,94 ммоль) и триэтиламина (3,3 мл, 24 ммоль) в EtOAc (4 мл) при комнатной температуре. Нагревали смесь до 80 °C и перемешивали в течение 18 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и выливали в ледяную воду (50 мл), затем экстрагировали EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2x25 мл), насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/гексан) с получением 1-(1-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)этан-1-она (1,09 г, 2,6 ммоль, чистота 80%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: m/z 337,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,73 – 7,69 (м, 2H), 7,66 – 7,61 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,76 – 1,72 (м, 2H), 1,63 – 1,59 (м, 2H), 1,59 – 1,55 (м, 2H), 1,50 – 1,45 (м, 2H).

Стадия 3

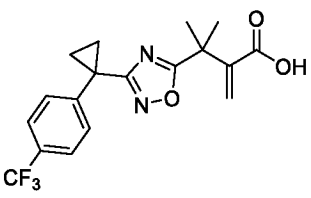
LDA (2 М ТГФ/гептан/этилбензол, 1,68 мл, 3,35 ммоль) по каплям добавляли в раствор 1-(1-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)этан-1-она (1,08 г, 3,19 ммоль) в ТГФ (15 мл) при −20 °C. Перемешивали смесь при −20 °C в течение 30 минут, затем по каплям добавляли раствор N-фенил-бис(трифторметансульфонимида) (1,25 г, 3,51 ммоль) в ТГФ (2 мл). Нагревали реакционную смесь до −10 °C и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного 1-(1-(3-(1-(4-

(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)винилтрифторметансульфоната (2,28 г) в виде твердого вещества янтарного цвета, которое использовали на следующей стадии без анализа/очистки.

Стадия 4

Трифенилфосфин (168 мг, 641 мкмоль) и ацетат палладия (II) (72 мг, 320 мкмоль) добавляли к раствору неочищенного 1-(1-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)винилтрифторметансульфоната (1,50 г) в диметилформамиде (7,5 мл). Добавляли муравьиную кислоту (0,2 мл, 5,1 ммоль) и триэтиламин (0,9 мл, 6,4 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в атмосфере CO (3 бар) при комнатной температуре в течение 18 часов. Выливали смесь в 10% водный раствор K_2CO_3 (30 мл) и экстрагировали МТБЭ (3x15 мл). Затем подкисляли водный слой концентрированной HCl до pH~2 и экстрагировали МТБЭ (3x15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-(1-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)акриловой кислоты (21 мг, 59 мкмоль) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС: m/z 365,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,76 (с, 1H), 7,69 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,58 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,32 (с, 1H), 5,93 (с, 1H), 1,54 – 1,45 (м, 4H), 1,45 – 1,36 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ −60,95.

Аналогичным способом получали следующее соединение:

№ примера	**Использованный исходный материал / структура примера / название**	**ЖХМС / ^{1}H ЯМР data**
172	этил-2,2-диметил-3-оксобутаноат / N-гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-карбоксимидамид  3-метил-2-метилен-3-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутановая кислота	ЖХМС m/z 367,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,70 (с, 1H), 7,69 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,57 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,31 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 1,55

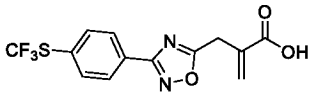
		– 1,47 (м, 8H), 1,47 – 1,42 (м, 2H)

Пример 157. 2-((3-(1-(4-((Трифторметил)сульфинил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



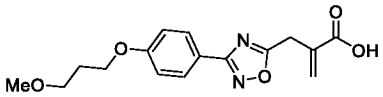
Мета-хлорпероксибензойную кислоту (77% мас., 90 мг, 0,4 ммоль) добавляли к смеси 2-((3-(1-(4-((трифторметил)тио)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (0,100 г, 260 мкмоль) в ДХМ (3 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа, затем при комнатной температуре в течение 18 часов. Разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3x10 мл). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением 2-((3-(1-(4-((трифторметил)сульфинил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (15 мг, 35 мкмоль) в виде бесцветной жидкости. ЖХМС m/z 387,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,92 – 7,81 (м, 2H), 7,78 – 7,71 (м, 2H), 6,45 – 6,37 (м, 1H), 5,96 – 5,88 (м, 1H), 3,92 (с, 2H), 1,74 – 1,63 (м, 2H), 1,54 – 1,45 (м, 2H) [1 протон, способный к обмену, был не виден].

Пример 158. 2-((3-(4-((Трифторметил)тио)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



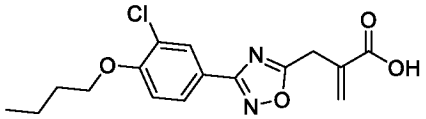
Получали способом, аналогичным примеру 121, исходя из N-гидрокси-4-((трифторметил)тио)бензимидамида (1,08 г, 4,1 ммоль, чистота 90%). Выход: 649 мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: m/z 329,0 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,89 (с, 1H), 8,16 – 8,09 (м, 2H), 7,94 – 7,87 (м, 2H), 6,34 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,06 – 5,97 (м, 1H), 4,06 (с, 2H).

Пример 159. 2-((3-(4-(3-Метоксипропокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



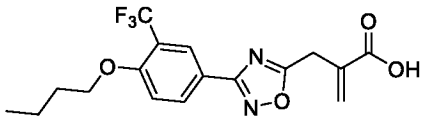
Получали способом, аналогичным примеру 142, исходя из N-гидрокси-4-(3-метоксипропокси)бензимидамида (2,41 г, 8,06 ммоль, чистота 75%). Выход: 681 мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: m/z 319,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,84 (с, 1H), 7,99 – 7,80 (м, 2H), 7,16 – 6,97 (м, 2H), 6,40 – 6,25 (м, 1H), 6,04 – 5,91 (м, 1H), 4,09 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,48 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,03 – 1,90 (м, 2H).

Пример 160. 2-((3-(4-Бутокси-3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



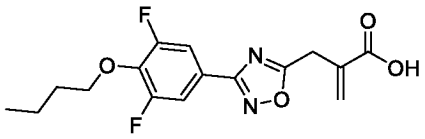
Получали способом, аналогичным примеру 129, исходя из 4-бутокси-3-хлор-*N*-гидроксибензимидамида (промежуточное соединение 216, 360 мг, 1,49 ммоль). Выход: 103 мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 337,0/339,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,87 (ш, 1H), 7,96-7,87 (м, 2H), 7,32 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,00 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 4,15 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 4,01 (с, 2H), 1,81-1,69 (м, 2H), 1,54-1,40 (м, 2H), 0,95 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

Пример 161. 2-((3-(4-Бутокси-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



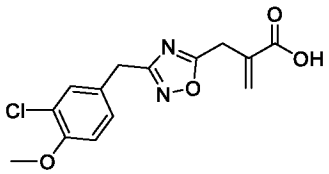
Получали способом, аналогичным примеру 129, исходя из 4-бутокси-*N*-гидрокси-3-(трифторметил)бензимидамида (промежуточное соединение 218, 409 мг, 1,48 ммоль). Выход: 200 мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 371,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,89 (ш, 1H), 8,21 (дд, *J* = 8,7 2,2 Гц, 1H), 8,10 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,45 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,21 (т, *J* = 6,2 Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 1,79-1,68 (м, 2H), 1,52-1,39 (м, 2H), 0,94 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

Пример 162. 2-((3-(4-Бутокси-3,5-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



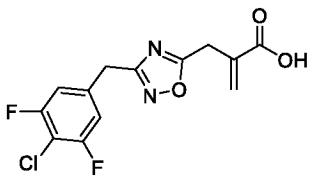
Получали способом, аналогичным примеру 129, исходя из 4-бутокси-3,5-дифтор-*N*-гидроксибензимидамида (промежуточное соединение 220, 404 мг, 1,65 ммоль). Выход: 211 мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: (система 2, метод В) m/z 339,0 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,90 (ш, 1Н), 7,72-7,63 (м, 2Н), 6,33 (с, 1Н), 6,00 (д, *J* = 1,4 Гц, 1Н), 4,22 (т, *J* = 6,4 Гц, 2Н), 4,03 (с, 2Н), 1,73-1,63 (м, 2Н), 1,51-1,38 (м, 2Н), 0,92 (т, *J* = 7,4 Гц, 3Н).

Пример 163. 2-((3-(3-Хлор-4-метоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



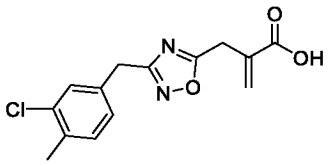
Получали способом, аналогичным примеру 128, исходя из 2-(3-хлор-4-метоксифенил)-*N*-гидроксиацетимидамида (промежуточное соединение 221, 400 мг, 1,86 ммоль). Выход: 73 мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: (система 2, метод В) m/z 309,1/311,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,83 (ш, 1Н), 7,35 (д, *J* = 2,2 Гц, 1Н), 7,21 (дд, *J* = 8,5, 2,2 Гц, 1Н), 7,09 (д, *J* = 8,5 Гц, 1Н), 6,26 (д, *J* = 1,3 Гц, 1Н), 5,91 (с, *J* = 1,3 Гц, 1Н), 4,01 (с, 2Н), 3,90 (с, 2Н), 3,82 (с, 3Н).

Пример 164. 2-((3-(4-хлор-3,5-дифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



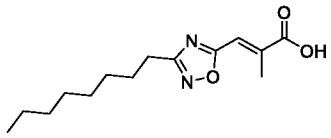
Получали способом, аналогичным примеру 128, исходя из 2-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-*N*-гидроксиацетимидамида (промежуточное соединение 222, 470 мг, 2,10 ммоль). Выход: 71 мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: (система 2, метод В) m/z 314,9/316,8 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,84 (ш, 1Н), 7,29 (д, *J* = 8,1 Гц, 2Н), 6,27 (с, 1Н), 5,92 (д, *J* = 1,2 Гц, 1Н), 4,15 (с, 2Н), 3,92 (с, 2Н).

Пример 165. 2-((3-(3-Хлор-4-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



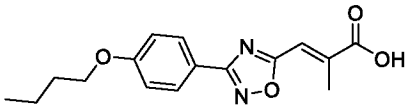
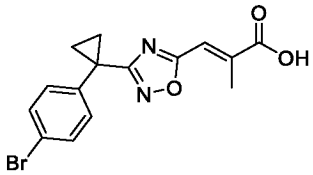
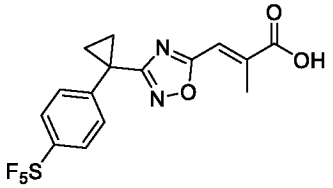
Получали способом, аналогичным примеру 128, исходя из 2-(3-хлор-4-метилфенил)-*N*-гидроксиацетимидамида (промежуточное соединение 223, 450 мг, 2,21 ммоль). Выход: 153 мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 293,0/294,9 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,80 (ш, 1H), 7,34 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,29 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,14 (дд, *J* = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,91 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 2,29 (с, 3H).

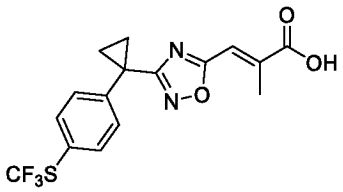
Пример 166. (E)-2-Метил-3-(3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)акриловая кислота



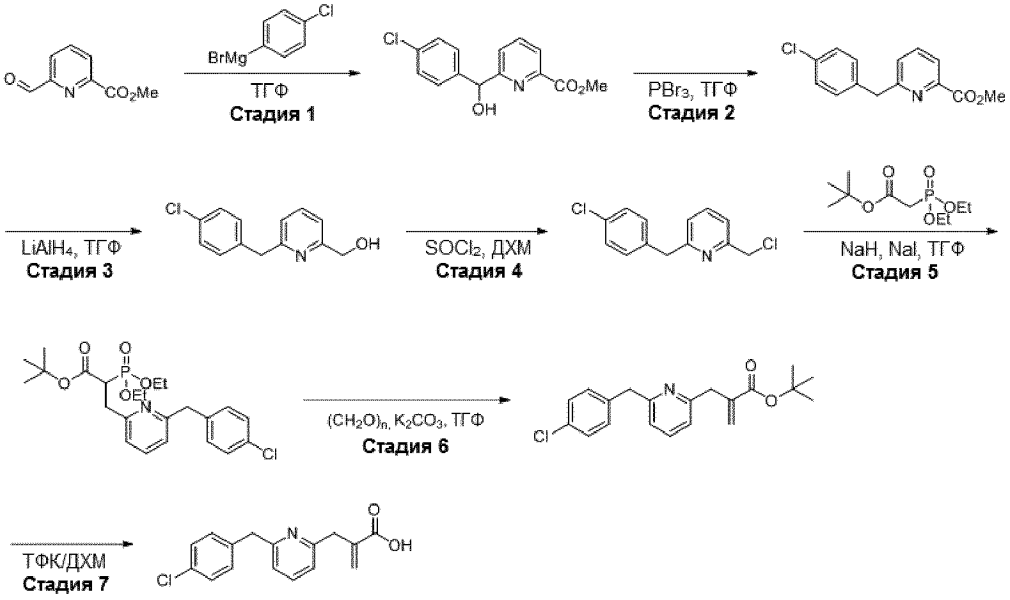
Диэтиламин (40 мкл, 400 мкмоль) добавляли к раствору 2-((3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты (пример 1, 0,100 г, 375 мкмоль) в ДМСО (1 мл). Перемешивали смесь в течение 18 часов при комнатной температуре, затем разбавляли ДМСО (1 мл) и подкисляли 2-3 каплями муравьиной кислоты, затем фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на препаративной колонке Waters X-Select CSH C18, 130 Å, 5 мкм, 30 мм X 100 мм, скорость потока 40 мл.мин$^{-1}$, элюируя градиентом (0,1% раствор муравьиной кислоты в воде)-MeCN в течение 12,5 минут, используя УФ обнаружение при всех длинах волн с детектором с фотодиодной матрицей (ФДМ), а также с детектором QDA и испарительным детектором светорассеяния (ИДС). Разбавляющий насос у колонны обеспечивал подачу 2 мл.мин$^{-1}$ MeCN на протяжении всего времени осуществления метода, что учтено в указанных далее процентах MeCN. Информация о градиенте: 0,0-0,5 мин, 50% MeCN; 0,5-10,5 мин, повышение от 50% MeCN до 80% MeCN; 10,5-10,6 мин, повышение от 80% MeCN до 100% MeCN; 10,6–12,5 мин, выдерживание при 100% MeCN. Чистые фракции выпаривали в испарителе Genevac с получением (E)-2-метил-3-(3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)акриловая кислота (30 мг, 113 мкмоль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z 267,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,40 (с, 1H), 7,29 (к, J = 1,5 Гц, 1H), 2,75 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,33 (д, J = 1,5 Гц, 3H), 1,75 – 1,61 (м, 2H), 1,37 – 1,20 (м, 10H), 0,90 – 0,81 (м, 3H).

Аналогичным способом получали следующие соединения:

№ примера	**Использованный исходный материал / структура примера / название**	**Данные ЖХМС / ^{1}H ЯМР**
167	2-((3-(4-бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота (пример 61)  (E)-3-(3-(4-бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилакриловая кислота	ЖХМС m/z 303,5 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,42 (с, 1H), 8,01 – 7,95 (м, 2H), 7,37 (к, J = 1,5 Гц, 1H), 7,15 – 7,09 (м, 2H), 4,06 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,42 (д, J = 1,5 Гц, 3H), 1,77 – 1,69 (м, 2H), 1,51 – 1,40 (м, 2H), 0,95 (т, J = 7,4 Гц, 3H)
168	2-((3-(1-(4-бромфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота (пример 50)  (E)-3-(3-(1-(4-бромфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилакриловая кислота	ЖХМС m/z 347,3/349,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,38 (с, 1H), 7,58 – 7,52 (м, 2H), 7,41 – 7,36 (м, 2H), 7,25 (к, J = 1,5 Гц, 1H), 2,29 (д, J = 1,5 Гц, 3H), 1,60 – 1,52 (м, 2H), 1,47 – 1,40 (м, 2H)
169	2-((3-(1-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота (пример 77)  (E)-2-метил-3-(3-(1-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)акриловая кислота	ЖХМС m/z 395,1 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,46 (с, 1H), 7,94 – 7,83 (м, 2H), 7,65 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,29 – 7,23 (м, 1H), 2,30 (д, J = 1,5 Гц, 3H), 1,67 – 1,60 (м, 2H), 1,56 – 1,49 (м, 2H)

170	2-((3-(1-(4-((трифторметил)тио)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота (пример 86)  (E)-2-метил-3-(3-(1-(4-((трифторметил)тио)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)акриловая кислота	ЖХМС m/z 369,2 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,36 (с, 1H), 7,74 – 7,67 (м, 2H), 7,62 – 7,54 (м, 2H), 7,32 – 7,21 (м, 2H), 2,29 (д, J = 1,5 Гц, 3H), 1,64 – 1,57 (м, 2H), 1,57 – 1,44 (м, 2H)

Пример 171. 2-((6-(4-Хлорбензил)пиридин-2-ил)метил)акриловая кислота, соль с трифторуксусной кислотой



Стадия 1

(4-Хлорфенил)магнийбромид (1 М в Me-ТГФ, 73 мл, 73 ммоль) по каплям добавляли к суспензии метил-6-формилпиколината (10,0 г, 60,6 ммоль) в ТГФ (200 мл) при −78 °C. Оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 60 часов. Гасили смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл), затем разбавляли водой (200 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (2x100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением метил-6-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)пиколината (6,34 г, 22 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 278,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,99 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,44 – 7,39 (м, 2H), 7,39 – 7,34 (м, 2H), 6,35 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 5,78 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H).

Стадия 2

Трибромид фосфора (0,50 мл, 5,4 ммоль) добавляли к раствору метил-6-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)пиколината (0,50 г, 1,8 ммоль) в ТГФ (15 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 минут, затем нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Охлаждали смесь на ледяной бане и гасили водой (20 мл), затем подщелачивали твердым Na_2CO_3. Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением метил-6-(4-хлорбензил)пиколината (260 мг, 0,98 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 262,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,96 – 7,87 (м, 2H), 7,52 (дд, J = 6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,39 – 7,33 (м, 2H), 7,32 – 7,26 (м, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,87 (с, 3H).

Стадия 3

Алюмогидрид лития (4 М в диэтиловом эфире, 1,2 мл, 4,8 ммоль) по каплям добавляли к раствору метил-6-(4-хлорбензил)пиколината (1,23 г, 4,70 ммоль) в ТГФ (25 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь в течение 1 часа. Небольшими порциями добавляли декагидрат сульфата натрия до прекращения выделения газа. Перемешивали смесь и фильтровали полученную суспензию, промывая EtOAc (50 мл). Сушили фильтрат ($MgSO_4$) и концентрировали с получением (6-(4-хлорбензил)пиридин-2-ил)метанола (1,128 г, 4,3 ммоль, чистота 90%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 234,2/236,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,70 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,38 – 7,24 (м, 5H), 7,10 (дд, J = 7,6, 1,0 Гц, 1H), 5,35 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,04 (с, 2H).

Стадия 4

Тионилхлорид (0,80 мл, 11 ммоль) добавляли к раствору (6-(4-хлорбензил)пиридин-2-ил)метанола (1,128 г, 4,3 ммоль, чистота 90%) в ДХМ (20 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Гасили смесь водой (50 мл) и подщелачивали твердым K_2CO_3. Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (50 мл),

сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением 2-(4-хлорбензил)-6-(хлорметил)пиридина (0,880 г, 3,4 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 240,3/242,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,76 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,37 – 7,32 (м, 2H), 7,32 – 7,27 (м, 2H), 7,23 (дд, J = 7,8, 1,0 Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,08 (с, 2H).

Стадия 5

Трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)ацетат (0,32 мл, 1,4 ммоль) по каплям добавляли в суспензию гидрида натрия (55 мг, 60% мас., 1,4 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь в течение 30 минут, затем добавляли раствор 2-(4-хлорбензил)-6-(хлорметил)пиридина (300 мг, 1,14 ммоль) в ТГФ (2 мл). Оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Добавляли иодид натрия (171 мг, 1,14 ммоль) и перемешивали смесь еще 24 часа. Гасили смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl (2 мл) и разбавляли водой (20 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (3x15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением трет-бутил-3-(6-(4-хлорбензил)пиридин-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (366 мг, 0,47 ммоль, чистота 60%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 468,3/470,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$).

Стадия 6

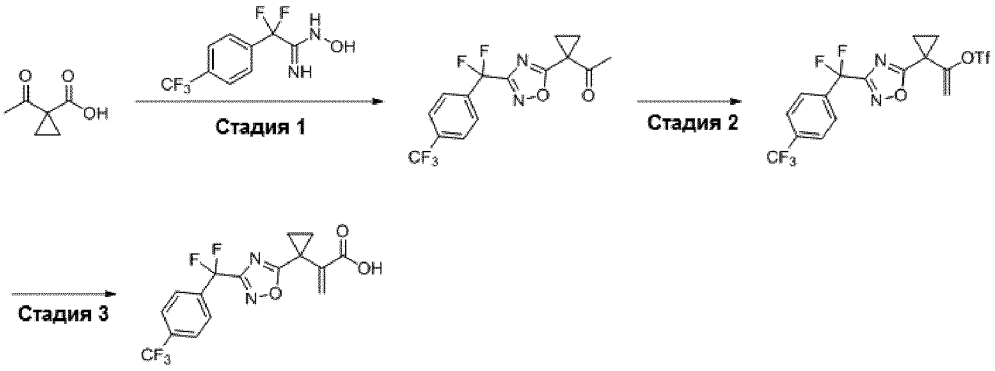
Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 2, способ B, из трет-бутил-3-(6-(4-хлорбензил)пиридин-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (366 мг, 0,47 ммоль, чистота 60%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-((6-(4-хлорбензил)пиридин-2-ил)метил)акрилата (145 мг, 0,37 ммоль, чистота 88%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 344,3/346,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,63 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,35 – 7,29 (м, 2H), 7,27 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,08 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 6,08 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,53 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,69 (с, 2H), 1,30 (с, 9H).

Стадия 7

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-((6-(4-хлорбензил)пиридин-2-ил)метил)акрилата (145 мг, 0,37 ммоль, чистота 88%) с получением соли 2-((6-(4-хлорбензил)пиридин-2-ил)метил)акриловой кислоты с трифторуксусной

кислотой (139 мг, 0,34 ммоль) в виде вязкого коричневого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 288,2/290,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,05 (шс, 2H), 8,06 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,48 – 7,30 (м, 6H), 6,25 (с, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,87 (с, 2H).

Пример 173. 2-(1-(3-(Дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)акриловая кислота



Стадия 1

HATU (3,29 г, 8,66 ммоль) добавляли к смеси 2,2-дифтор-N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)ацетимидамида (2,00 г, 7,87 ммоль), 1-ацетилциклопропан-1-карбоновой кислоты (1,01 г, 7,87 ммоль) и DIPEA (3,0 мл, 17,3 ммоль) в ДХМ (35 мл) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 1 часа, затем разбавляли водой (50 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (2x25 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл), 1 М раствором HCl (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), затем сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Растворяли остаток в ТГФ (35 мл) и добавляли карбонат цезия (3,08 г, 9,44 ммоль). Нагревали смесь до 60 °C и перемешивали в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (60 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (3x25 мл). Объединенные органические фазы промывали 1 М раствором HCl (50 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/изогексан) с получением 1-(1-(3-(дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)этан-1-она (1,79 г, 5,1 ммоль) в виде оранжевого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,97 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,92 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,88 – 1,79 (м, 2H), 1,79 – 1,71 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ −61,61, −94,17.

Стадия 2

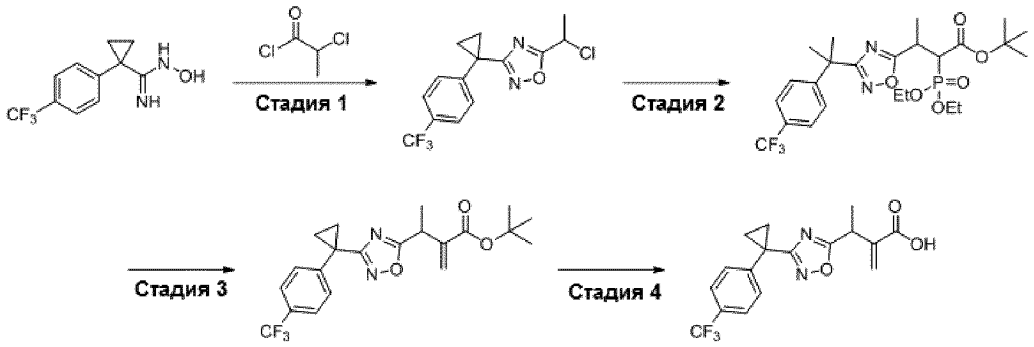
LDA (2 М ТГФ/гептан/этилбензол, 1,5 мл, 3,0 ммоль) по каплям добавляли к раствору 1-(1-(3-(дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)этан-1-она

(0,984 г, 2,84 ммоль) в ТГФ (11 мл) при −20 °C. Перемешивали смесь при −20 °C в течение 30 минут, затем по частям добавляли N-фенил-бис(трифторметансульфонимид) (1,12 г, 3,13 ммоль). Нагревали реакционную смесь до −10 °C и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% ДХМ/изогексан) с получением 1-(1-(3-(дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)винилтрифторметансульфоната (0,183 г, 0,31 ммоль, чистота 80%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,98 – 7,94 (м, 2H), 7,91 – 7,87 (м, 2H), 5,82 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 5,63 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 1,84 – 1,82 (м, 2H), 1,80 – 1,75 (м, 2H).

Стадия 4

Трифенилфосфин (20 мг, 80 мкмоль) и ацетат палладия (II) (9 мг, 40 мкмоль) добавляли к раствору 1-(1-(3-(дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)винилтрифторметансульфоната (0,183 г, 0,31 ммоль, чистота 80%) в диметилформамиде (2 мл). Добавляли муравьиную кислоту (23 мкл, 610 мкмоль) и триэтиламин (107 мкл, 765 мкмоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в атмосфере CO (2 бар) при комнатной температуре в течение 18 часов. Выливали смесь в 10% водный раствор K_2CO_3 (30 мл) и экстрагировали МТБЭ (3x15 мл). Затем подкисляли водный слой концентрированной HCl до pH~2 и экстрагировали МТБЭ (3x15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-(1-(3-(дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)акриловой кислоты (36 мг, 95 мкмоль) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС: m/z 373,1 $(M-H)^-$ ($ЭР^-$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,87 (с, 1H), 7,95 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,87 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,39 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 1,67 – 1,58 (м, 2H), 1,58 – 1,48 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ −61,61, −94,33.

Пример 174. 2-Метилен-3-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутановая кислота



Стадия 1

2-Хлорпропаноилхлорид (1,75 мл, 18,0 ммоль) по каплям добавляли к раствору N-гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-карбоксимидамида (4,00 г, 16,4 ммоль) и триэтиламина (2,6 мл, 18,8 ммоль) в ДХМ (80 мл) при 0 °C. Нагревали смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли воду (50 мл). Отделяли органический слой, пропускали через фазоразделитель и концентрировали. Растворяли остаток в толуоле (80 мл) и нагревали смесь до 120 °C в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Концентрировали смесь и очищали неочищенный продукт хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 5-(1-хлорэтил)-3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазола (3,76 г, 12 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,72 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,64 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 5,60 (к, J = 6,9 Гц, 1H), 1,83 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,61 – 1,54 (м, 2H), 1,54 – 1,47 (м, 2H).

Стадия 2

Иодид натрия (1,04 г, 6,95 ммоль) добавляли к раствору 5-(1-хлорэтил)-3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазола (2,00 г, 6,31 ммоль) в ТГФ (8 мл) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Отдельно добавляли гидрид натрия (60% мас., 8,2 ммоль) к раствору трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (1,9 мл, 8,2 ммоль) в ТГФ (13 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 10 минут, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Полученный раствор по каплям добавляли в исходную смесь. Затем нагревали полученную смесь до 60 °C и перемешивали в течение 16 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и выливали в воду (40 мл), затем экстрагировали EtOAc (3x25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1-(4-

(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутаноата (1,76 г, 3,2 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: m/z 533,3 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,71 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,62 – 7,56 (м, 2H), 4,12 – 3,93 (м, 4H), 3,71 – 3,57 (м, 1H), 3,45 – 3,34 (м, 1H), 1,52 – 1,37 (м, 11H), 1,29 – 1,16 (м, 11H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -60,99, -61,00. ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО-d6) δ 19,62, 19,34.

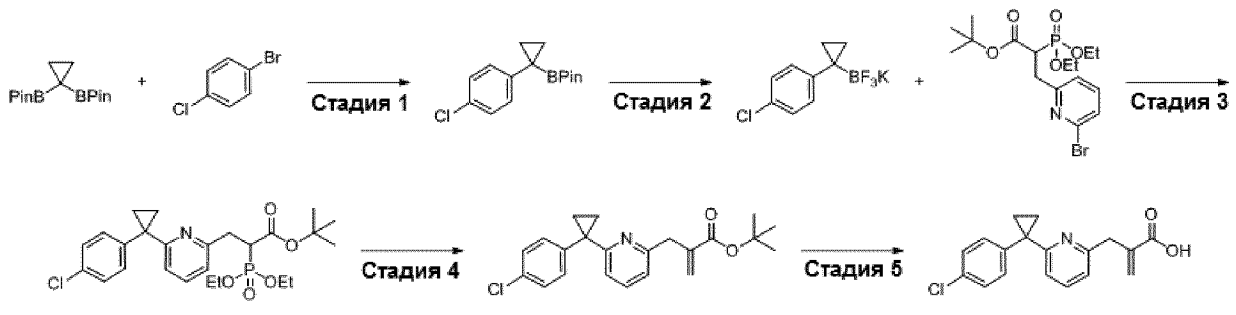
Стадия 3

Водный раствор формальдегида (37% мас., 0,68 мл, 9,2 ммоль) добавляли в суспензию трет-бутил-2-(диэтоксифосфорил)-3-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутаноата (1,00 г, 1,88 ммоль) и карбоната калия (566 мг, 4,09 ммоль) в диметилформамиде (0,7 мл) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, затем выливали в воду (15 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (3x15 мл) и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-2-метилен-3-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутаноата (579 мг, 1,4 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: m/z 353,4 $(M-tBu+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,71 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,60 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,23 (с, 1H), 5,82 (с, 1H), 4,20 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 1,52 – 1,48 (м, 2H), 1,48 – 1,42 (м, 5H), 1,31 (с, 9H).

Стадия 4

Получали в соответствии с общей методикой A, стадия 3, из трет-бутил-2-метилен-3-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутаноата (579 мг, 1,4 ммоль). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% МТБЭ/изогексан) с получением 2-метилен-3-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутановой кислоты (331 мг, 0,93 ммоль) в виде бесцветного смолистого вещества. ЖХМС m/z 353,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,83 (с, 1H), 7,70 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,60 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,28 (с, 1H), 5,82 (с, 1H), 4,22 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 1,54 – 1,49 (м, 2H), 1,48 – 1,42 (м, 5H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ −60,96.

Пример 175. 2-((6-(1-(4-Хлорфенил)циклопропил)пиридин-2-ил)метил)акриловая кислота



Стадия 1

В колбу загружали 2,2'-(циклопропан-1,1-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан) (0,925 г, 3,15 ммоль), cataCXium A Pd G3 (115 мг, 0,16 ммоль), 1-бром-4-хлорбензол (1,20 г, 6,29 ммоль), Cs_2CO_3 (3,08 г, 9,44 ммоль), 1,4-диоксан (75 мл) и воду (7,5 мл). Полученную смесь продували азотом в течение 15 минут. Нагревали смесь до 100 °C в течение 24 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли насыщенный солевой раствор (100 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3x80 мл). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-5% МТБЭ/изогексан) с получением 2-(1-(4-хлорфенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,469 г, 1,6 ммоль) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,35 – 7,14 (м, 4H), 1,16 (с, 12H), 1,07 – 0,95 (м, 2H), 0,92 – 0,79 (м, 2H).

Стадия 2

Смесь 2-(1-(4-хлорфенил)циклопропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,495 г, 1,78 ммоль) и гидрофторида калия (833 мг, 10,7 ммоль) в метаноле (15 мл) перемешивали при 80 °C в течение 5 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растирали с 50% смесью МТБЭ/изогексан (20 мл) и собирали полученный осадок фильтрацией, промывая 50% смесью МТБЭ/изогексан (2x20 мл). Полученное твердое вещество растворяли в горячем ацетонитриле (30 мл) и фильтровали, промывая MeCN (2 x 20 мл). Концентрировали фильтрат с получением (1-(4-хлорфенил)циклопропил)трифторбората калия (0,355 г, 1,1 ммоль, чистота 80%) в виде бледно-розового твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,20 – 7,13 (м, 2H), 7,11 – 7,04 (м, 2H), 0,57 – 0,40 (м, 2H), 0,20 – 0,08 (м, 2H).

Стадия 3

В колбу загружали (1-(4-хлорфенил)циклопропил)трифторборат калия (0,355 г, 1,1 ммоль, чистота 80%), cataCXium A Pd G3 (37 мг, 0,05 ммоль), трет-бутил-3-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноат (958 мг, 2,04 ммоль, чистота 90%), Cs_2CO_3 (998 мг, 3,06

ммоль), толуол (15,0 мл) и воду (1,5 мл). Полученную смесь продували азотом в течение 5 минут. Нагревали смесь до 95 °C в течение 24 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли насыщенный солевой раствор (50 мл) и экстрагировали водную фазу EtOAc (3x40 мл). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ/изогексан) с получением трет-бутил-3-(6-(1-(4-хлорфенил)циклопропил)пиридин-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,090 г, 0,13 ммоль, чистота 70%) в виде бледно-коричневого смолистого вещества. ЖХМС m/z 494,1/496,1 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,48 (т, J = 7,7 Гц, 1Н), 7,44 – 7,40 (м, 2Н), 7,37 – 7,31 (м, 2Н), 7,05 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,58 (д, J = 7,8 Гц, 1Н), 4,17 – 3,99 (м, 4Н), 3,69 – 3,52 (м, 1Н), 3,29 – 3,18 (м, 1Н), 3,10 – 3,01 (м, 1Н), 1,65 – 1,47 (м, 2Н), 1,29 (с, 9Н), 1,28 – 1,23 (м, 6Н), 1,23 – 1,20 (м, 2Н).

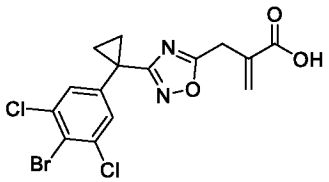
Стадия 4

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, способ В, из трет-бутил-3-(6-(1-(4-хлорфенил)циклопропил)пиридин-2-ил)-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,090 г, 0,13 ммоль, чистота 70%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на обращенно-фазовой флэш-колонке C18 (5-90% (0,1% муравьиной кислоты в MeCN) / (0,1% муравьиной кислоты в воде)) с получением трет-бутил-2-((6-(1-(4-хлорфенил)циклопропил)пиридин-2-ил)метил)акрилата (0,039 г, 84 мкмоль, чистота 80%) в виде бледно-коричневого смолистого вещества. ЖХМС m/z 370,4/372,4 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,48 (т, J = 7,8 Гц, 1Н), 7,44 – 7,39 (м, 2Н), 7,38 – 7,32 (м, 2Н), 6,96 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,58 (д, J = 7,8 Гц, 1Н), 6,10 – 6,04 (м, 1Н), 5,58 – 5,52 (м, 1Н), 3,68 (с, 2Н), 1,53 – 1,46 (м, 2Н), 1,34 (с, 9Н), 1,21 – 1,15 (м, 2Н).

Стадия 5

Получали в соответствии с общей методикой А, стадия 3, из трет-бутил-2-((6-(1-(4-хлорфенил)циклопропил)пиридин-2-ил)метил)акрилата (0,039 г, 84 мкмоль, чистота 80%). Неочищенный продукт очищали хроматографией на обращенно-фазовой флэш-колонке C18 (5-75% MeCN / (0,1% муравьиной кислоты в воде)) с получением 2-((6-(1-(4-хлорфенил)циклопропил)пиридин-2-ил)метил)акриловой кислоты (0,021 г, 57 мкмоль, чистота 88%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z 314,2/316,2 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,48 (с, 1Н), 7,47 (т, J = 7,8 Гц, 1Н), 7,44 – 7,33 (м, 4Н), 6,97 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,56 (д, J = 7,8 Гц, 1Н), 6,14 – 6,10 (м, 1Н), 5,61 – 5,46 (м, 1Н), 3,69 (с, 2Н), 1,57 – 1,47 (м, 2Н), 1,21 – 1,16 (м, 2Н).

Пример 176. 2-((3-(1-(4-Бром-3,5-дихлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловая кислота



Получали способом, аналогичным примеру 128, исходя из 1-(4-бром-3,5-дихлорфенил)-*N*-гидроксициклопропан-1-карбоксимидамида (промежуточное соединение 225, 800 мг, 2,48 ммоль). Выход: 57 мг. Белое твердое вещество. ЖХМС: (система 2, метод B) m/z 416,8/418,8/420,7 $(M+H)^+$ ($ЭР^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ: 12,80 (ш, 1H), 7,66 (с, 2H), 6,27 (с, 1H), 5,91 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 1,54-1,43 (м, 4H).

Биологический пример 1. Анализ AlphaLISA IL-1β в THP-1

Измерение ингибирующего действия на выработку цитокина IL-1β в THP-1

Профили ингибирования цитокинов соединениями формулы (I) определяли с помощью анализа дифференцированных клеток THP-1. Все анализы проводили в питательной среде RPMI-1640 (Gibco) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS; Gibco), 1% пенициллина-стрептомицина и 1% пирувата натрия, если не указано иное. Анализ ингибирования цитокина IL-1β проводили в теневом фенотипе дифференцированных клеток THP-1, как описано ниже. Все описанные реагенты приобретали у компании Sigma-Aldrich, если не указано иное. Соединения получали в виде исходных 10 мМ растворов в ДМСО.

Процедура анализа

Клетки THP-1 выращивали в виде суспензии до конфлюентности 80% в соответствующей питательной среде. Клетки собирали, суспендировали и обрабатывали соответствующей концентрацией форбол-12-миристат-13-ацетата (PMA) в течение 72 часов (37°C/5% CO_2).

После 72-часовой инкубации клеток THP-1 удаляли клеточную среду и заменяли свежей питательной средой, содержащей 1% FBS. Отдельно получали рабочие концентрации соединений в питательной среде, обработанной 10% FBS, и предварительно инкубировали с клетками в течение 30 минут (37°C/5% CO_2). После 30-минутной предварительной

инкубации с соединением клетки THP-1 обрабатывали соответствующей концентрацией LPS и затем инкубировали клетки в течение 24 часов (37°C/5% CO_2). Затем в планшеты с THP-1 вводили соответствующую конечную концентрацию нигерицина и инкубировали в течение 1 часа (37°C/5% CO_2), затем собирали надосадочный раствор с THP-1 и помещали в отдельные полипропиленовые 96-луночные планшеты для выдержки.

Подготавливали реагенты из коммерческого набора IL-1β и IL-6 (Perkin Elmer) и использовали по инструкциям производителя. Затем измеряли флуоресцентный сигнал, обнаруживаемый микропланшетридером (EnVision® Multilabel Reader, Perkin Elmer).

Рассчитывали процентное ингибирование каждого цитокина посредством нормализации данных из образцов относительно верхнего и нижнего контрольных образцов, использованных в каждом планшете (+/- LPS, соответственно). Затем строили график зависимости процентного ингибирования от концентрации соединения и определяли 50% ингибирующую концентрацию (IC_{50}) на основании полученной кривой зависимости ответа от концентрации.

Испытывали соединения формулы (I), и результаты представлены ниже в таблице 2. В качестве сравнительных соединений включали 4-октилитаконат и 2-(2-хлорбензил)акриловую кислоту (Coccо *et al.*, 2017).

Таблица 2. Значения IC_{50} IL-1β и IL-6 в клетках THP-1 (мкМ)

Соединение	**IL-1β (IC_{50})**	**IL-6 (IC_{50})**
4-октилитаконат	37,8	19,1
2-(2-хлорбензил)акриловая кислота	>100	НТ[§]
Пример 1	4,9	3,7
	4,7*	4,0*
Пример 2	36,8	НТ
Пример 3	14,6	4,4
Пример 4	49,3	НТ
Пример 5	45,3	НТ
Пример 6	24,7	26,0
Пример 7	>100	НТ
Пример 8	16,8	14,0
Пример 9	54,7	НТ
Пример 10	10,0	26,2
Пример 11	8,2	НТ
Пример 12	>100	НТ
Пример 13	>100	НТ
Пример 14	>100	НТ
Пример 15	23,8	НТ
Пример 16	45,6	НТ
Пример 17	19,3	5,3
Пример 18	15,3	НТ
Пример 19	77	3,3
Пример 20	14,7	2,7
Пример 21	>100	НТ
Пример 22	10,9	НТ
	8,7*	43,5*
Пример 23	4,6	НТ
Пример 24	>100	НТ
Пример 25	64,1	НТ

Пример 26	36,3	22,6
Пример 27	29,6	НТ
Пример 28	7,7	НТ
Пример 29	22,8	НТ
Пример 30	53,3	>100
Пример 31	>100	НТ
Пример 32	>100	>100
Пример 33	83,5	НТ
Пример 34	9,5	НТ
Пример 35	>100	34,6
Пример 36	37,5	НТ
Пример 37	14,6	НТ
Пример 38	7,8	НТ
Пример 39	8,5	НТ
Пример 40	27,0	18,1
Пример 41	45,4	22,5
Пример 42	27,0	НТ
Пример 43	36,9	23,1
Пример 44	>100	29,9
Пример 45	38,8	НТ
Пример 46	41,9	НТ
Пример 47	>100	НТ
Пример 48	40,2	38,5
Пример 49	12,4	НТ
Пример 50	4,5	20,3
Пример 51	53,4	5,3
Пример 52	19,4	25,5
Пример 53	1,8	2,6
Пример 54	>100	19,1
Пример 55	14,9	4,2
Пример 56	3,4	3,3
Пример 57	>100	24,1
Пример 58	36,9	16,0
Пример 59	6,9	7,2

Пример 60	11,2	6,0
Пример 61	13,9	3,1
Пример 62	17,9	21,5
Пример 63	>100	НТ
Пример 64	>100	НТ
Пример 65	>100	НТ
Пример 66	>100	НТ
Пример 67	69,4	4,1
Пример 68	19,5	5,7
Пример 69	48,6	10,1
Пример 70	25,3	9,4
Пример 71	54,9	8,3
Пример 72	7,0	4,4
Пример 73	>100	10,4
Пример 74	6,4	9,0
Пример 75	13,7	3,1
Пример 76	28,2	5,1
Пример 77	7,6	14,6
Пример 78	24,3	>100
Пример 79	6,7	2,2
Пример 80	37,2	9,6
Пример 81	22	12,8
Пример 82	14,5	20,7
Пример 83	3,1	3,4
Пример 84	39,0	23,1
Пример 85	13,6	18,5
Пример 86	8,4	9,4
Пример 87	>100	31,7
Пример 88	3,1	2,8
Пример 89	12,2	33,4
Пример 90	3,4	15,7
Пример 91	3,8	2,4
Пример 92	6,7	19,9
Пример 93	16,1	8,7

Пример 94	20,5	НТ
Пример 95	>31,6	НТ
Пример 96	>31,6	НТ
Пример 97	22,1	НТ
Пример 98	37,2	НТ
Пример 99	52,3	НТ
Пример 100	25,8	НТ
Пример 101	52,4	4,6
Пример 102	7,4	5,2
Пример 103	14,4	19,7
Пример 104	11,6	2,1
Пример 105	4,2	2,0
Пример 106	67,8	39,3
Пример 107	9,5	8,4
Пример 108	18,4	8,3
Пример 109	>31,6	10,6
Пример 110	>31,6	9,8
Пример 111	31,4	НТ
Пример 112	14,2	4,4
Пример 113	20,1	НТ
Пример 114	55,2	НТ
Пример 115	7,9	НТ
Пример 116	27,9	НТ
Пример 117	3,4	НТ
Пример 118	59,6	НТ
Пример 119	59,6	НТ
Пример 120	3,6	НТ
Пример 121	61,8	НТ
Пример 122	75,5	НТ
Пример 123	>100	НТ
Пример 124	16,6	НТ
Пример 125	>100	НТ
Пример 126	32,1	НТ
Пример 127	14,6	НТ

Пример 128	26,3	НТ
Пример 129	20,6	НТ
Пример 130	>100	НТ
Пример 131	7,9	НТ
Пример 132	29,9	НТ
Пример 133	1,6	НТ
Пример 134	15,8	НТ
Пример 135	13,2	17,9
Пример 136	2,9	3,9
Пример 137	60,5	НТ
Пример 138	3,0	НТ
Пример 139	41,1	НТ
Пример 140	29,5	>100
Пример 141	>56,2	32,4
Пример 142	>100	НТ
Пример 143	22,1	НТ
Пример 144	>100	НТ
Пример 145	35,6	НТ
Пример 146	>31,6	НТ
Пример 147	29,9	НТ
Пример 148	42,6	НТ
Пример 149	50,0	НТ
Пример 150	52,7	НТ
Пример 151	22,7	НТ
Пример 152	36,4	НТ
Пример 153	17,3	НТ
Пример 154	9,5	НТ
Пример 155	9,1	13,1
Пример 156	5,3	55,9
Пример 157	>100	НТ
Пример 158	>31,6	НТ
Пример 159	>100	НТ
Пример 160	>10	НТ
Пример 161	>10	НТ

Пример 162	>46,4	6,4
Пример 163	>100	НТ
Пример 164	>100	НТ
Пример 165	>100	НТ
Пример 166	>31,6	31,5
Пример 167	>100	НТ
Пример 168	33,6	51,2
Пример 169	>31,6	20,2
Пример 170	>31,6	21,0
Пример 171	>100	>100
Пример 172	5,1	67,5
Пример 173	7,6	>100
Пример 174	4,2	>100
Пример 175	62,2	40,6
Пример 176	3,2	7,6

НТ[§] = не тестировали; *данные повторных экспериментов.

Полученные результаты демонстрируют, что некоторые соединения согласно настоящему изобретению предположительно обладают противовоспалительной активностью, о чем свидетельствуют их значения IC_{50} в отношении ингибирования высвобождения IL-1β в данном анализе. Некоторые примеры обладают улучшенными или аналогичными свойствами в отношении снижения IL-1β (значения IC_{50}) в сравнении с 4-октилитаконатом. Некоторые примеры обладают улучшенными или аналогичными свойствами в отношении снижения IL-1β (значения IC_{50}) в сравнении с 2-(2-хлорбензил)акриловой кислотой. Некоторые примеры (такие как примеры 7, 12, 13, 14, 21, 24, 30, 31, 32, 35, 44, 47, 54, 57, 63, 64, 65, 66, 73 и 87, среди прочих, указанных в таблице 2), не были эффективными при испытании в анализе IL-1β. Некоторые соединения, испытанные в анализе IL-6, демонстрировали улучшенные свойства в отношении снижения IL-6, по данным значений IC_{50}, по сравнению с 4-октилитаконатом.

Соединения формулы (I), в которых двойная углерод-углеродная связь находится в *экзо*-положении, в данном анализе обычно были более эффективными, чем аналогичные соединения формулы (I), в которых двойная углерод-углеродная связь находится в *эндо*-положении, см. таблицу 3.

Таблица 3: Прямое сравнение соединений формулы (I) с двойной углерод-углеродной связью в *экзо*- и *эндо*-ориентации

Соединение (*экзо*)	**IL-1β (IC_{50})**	**Соединение (*эндо*)**	**IL-1β (IC_{50})**
Пример 1	4,9 4,7*	Пример 166	>31,6
Пример 50	4,5	Пример 168	33,6
Пример 61	13,9	Пример 167	>100
Пример 77	7,6	Пример 169	>31,6
Пример 86	8,4	Пример 170	>31,6

*Данные повторного эксперимента

Биологический пример 2. Анализ активации NRF2 +/- GSH

Измерение активирующего действия соединения в отношении противовоспалительного фактора транскрипции NRF2 в наборе для транслокации NRF2 DiscoverX PathHunter

Определяли действенность и эффективность соединений формулы (I) против представляющей интерес мишени для активации NRF2 (ядерного фактора эритроидного происхождения 2 типа 2) с помощью набора для транслокации NRF2 PathHunter (DiscoverX). Анализ транслокации NRF2 проводили на сконструированной рекомбинантной клеточной линии, используя комплементацию фрагмента фермента для определения активации белкового комплекса Keap1-NRF2 и последующей транслокации NRF2 в ядро. Активность фермента количественно определяли с помощью хемилюминесцентного субстрата, расходуемого после образования функционального фермента при транслокации NRF2 с PK-меткой в ядро.

Анализ проводили в условиях +/- GSH (глутатион) для определения чувствительности NRF2-активирующей способности соединений к ослаблению под действием GSH.

Кроме того, использовали определенную концентрацию ДМФ в качестве «верхнего» контроля для нормализации отклика на активацию под действием экспериментального соединения.

Процедура анализа

Перед засевом на планшет клетки U2OS PathHunter eXpress оттаивали из замороженного состояния. После засева на планшет клетки U2OS инкубировали в течение 24 часов (37°C/5%CO_2) в клеточной среде, имеющейся в коммерческом наборе.

После 24-часовой инкубации U2OS клетки напрямую обрабатывали соответствующей конечной концентрацией соединения для условий –GSH или для условий +GSH, подготавливали промежуточный планшет, содержащий 6x рабочие концентрации исходных растворов соединения, в рабочей концентрации 6 мМ раствора GSH (солюбилизированного в стерильном PBS). После 30-минутной предварительной инкубации соединения-GSH (37°C/5%CO_2) для эксперимента в условиях +GSH инкубировали высеянные клетки U2OS с соответствующей конечной концентрацией соединения и GSH.

После обработки соединением (+/-GSH) инкубировали планшеты с U2OS еще 6 часов (37°C/5%CO_2), затем подготавливали реагент для обнаружения NRF2 из коммерческого набора PathHunter и добавляли в экспериментальные планшеты по инструкциям производителя. Затем измеряли люминесцентный сигнал, обнаруживаемый микропланшетридером (PHERAstar®, BMG Labtech).

Рассчитывали процентную активацию посредством нормализации данных из образцов относительно верхнего и нижнего контрольных образцов, использованных в каждом планшете (+/- ДМФ). Затем строили график зависимости процентной активации/отклика от концентрации соединения и определяли 50% активирующую концентрацию (EC_{50}) на основании построенной кривой зависимости ответа от концентрации.

Исследовали множество соединений формулы (I), и результаты представлены ниже в таблице 4. В качестве сравнительного соединения включали 4-октилитаконат. ДМФ представлен в качестве верхнего и нижнего контроля, как упомянуто выше.

Таблица 4. Активация NRF2

	–GSH			+GSH	
Соединение	**EC_{50} (мкМ)**	**E_{max} (%)**		**EC_{50} (мкМ)**	**E_{max} (%)**
диметилфумарат	6,1	100		>100	20
4-октилитаконат	22,1	165		28,9	148
2-(2-хлорбензил)акриловая кислота	>100	2		>100	9
Пример 1	4,5	243		5,7	187
Пример 2	19,1	176		26,8	169
Пример 3	3,7	218		6,9	199
Пример 4	40,5	47		>100	23
Пример 5	42,4	74		50,4	63
Пример 6	22,9	190		29,1	170
Пример 7	39,7	113		44,5	89
Пример 8	20,9	175		28,1	167
Пример 9	42,7	51		69,9	44
Пример 10	36,8	67		45,2	53
Пример 11	11,4	185		13,1	149
Пример 12	53,1	85		61,9	73
Пример 13	43,1	54		48,6	51
Пример 14	21,8	78		52,2	46
Пример 15	57,1	41		>100	33
Пример 16	19,4	180		23,6	149
Пример 17	5,1	179		8,7	140
Пример 18	3,5	207		3,8	159
Пример 19	2,5	206		7,4	140
Пример 20	2,9	206		3,0	146
Пример 21	31,7	125		44,0	81
Пример 22	48,7	69		60,2	62
Пример 23	1,6	209		2,2	162
Пример 24	42,4	57		>100	17
Пример 25	>100	32		>100	31

	–GSH			+GSH	
Соединение	**EC_{50} (мкМ)**	**E_{max} (%)**		**EC_{50} (мкМ)**	**E_{max} (%)**
диметилфумарат	6,1	100		>100	20
4-октилитаконат	22,1	165		28,9	148
2-(2-хлорбензил)акриловая кислота	>100	2		>100	9
Пример 26	27,3	205		35,6	137
Пример 28	3,0	264		4,0	201
Пример 29	7,6	179		11,2	183
Пример 30	>100	36		>100	12
Пример 31	35,0	178		40,9	127
Пример 32	50,1	46		>100	35
Пример 33	18,3	150		23,3	160
Пример 34	3,7	222		4,7	167
Пример 35	43,6	91		48,9	55
Пример 36	10,1	216		14,2	181
Пример 37	8,4	162		9,5	139
Пример 39	5,1	234		7,6	172
Пример 40	25,3	168		27,5	81
Пример 41	31,7	135		39,7	103
Пример 42	>100	63		>100	8
Пример 43	30,4	166		27,4	81
Пример 44	28,7	65		>100	23
Пример 45	>100	55		>100	9
Пример 46	31,1	106		36,2	51
Пример 47	41,4	131		47,1	86
Пример 48	31,0	120		50,3	61
Пример 49	49,2	109		57,5	56
Пример 50	35,9	150		39,2	88
Пример 51	4,6	269		6,7	181
Пример 52	15,2	78		>100	40
Пример 53	1,8	178		1,8	71

	–GSH			+GSH	
Соединение	**EC_{50} (мкМ)**	**E_{max} (%)**		**EC_{50} (мкМ)**	**E_{max} (%)**
диметилфумарат	6,1	100		>100	20
4-октилитаконат	22,1	165		28,9	148
2-(2-хлорбензил)акриловая кислота	>100	2		>100	9
Пример 54	44,6	115		42,4	50
Пример 55	13,3	276		17,8	163
Пример 56	2,8	175		3,1	110
Пример 57	41,1	102		49,9	56
Пример 58	26,4	149		30,6	105
Пример 59	3,9	213		5,4	136
Пример 60	8,4	195		9,0	110
Пример 61	3,2	198		4,9	124
Пример 62	20,0	229		27,4	149
Пример 63	25,8	114		58,0	49
Пример 64	>100	86		>100	17
Пример 65	>100	50		>100	17
Пример 66	>100	23		>100	14
Пример 70	13,4	188		15,6	147
Пример 71	28,8	178		37,1	146
Пример 72	14,6	189		19,5	151
Пример 74	24,4	174		44,4	65
Пример 75	4,8	263		7,1	188
Пример 77	48,1	210		52,7	69
Пример 79	1,8	271		2,1	181
Пример 83	3,0	185		3,8	161
Пример 85	21,6	282		34,7	208
Пример 86	18,0	320		35,0	221
Пример 87	41,4	95		48,6	70
Пример 88	2,8	237		3,0	205
Пример 89	30,7	99		42,2	63

	–GSH			+GSH	
Соединение	**EC_{50} (мкМ)**	**E_{max} (%)**		**EC_{50} (мкМ)**	**E_{max} (%)**
диметилфумарат	6,1	100		>100	20
4-октилитаконат	22,1	165		28,9	148
2-(2-хлорбензил)акриловая кислота	>100	2		>100	9
Пример 90	45,3	172		44,0	130
Пример 91	3,2	231		3,4	190
Пример 93	12,6	224		14,3	190
Пример 94	7,9	208		13,8	183
Пример 95	2,8	217		3,9	183
Пример 96	11,7	170		12,4	115
Пример 102	7,2	342		9,5	230
Пример 103	40,5	306		42,7	190
Пример 104	7,5	293		8,2	216
Пример 105	5,3	257		5,3	166
Пример 106	18,6	143		24,6	101
Пример 108	19,7	299		29,0	213
Пример 110	38,9	153		48,8	132
Пример 112	7,3	284		10,7	283
Пример 123	6,6	111		62,4	42
Пример 125	>100	37		>100	26
Пример 130	36,5	177		37,4	129
Пример 133	3,5	234		4,2	281
Пример 141	16,7	177		20,1	100
Пример 142	23,3	189		26,9	168
Пример 143	12,0	243		14,5	195
Пример 144	28,4	167		31,1	139
Пример 145	28,4	170		31,4	135
Пример 146	13,1	177		14,6	125
Пример 155	11,2	201		13,7	123
Пример 156	>100	0		-3	-16,4

	–GSH			+GSH	
Соединение	**EC_{50} (мкМ)**	**E_{max} (%)**		**EC_{50} (мкМ)**	**E_{max} (%)**
диметилфумарат	6,1	100		>100	20
4-октилитаконат	22,1	165		28,9	148
2-(2-хлорбензил)акриловая кислота	>100	2		>100	9
Пример 157	>100	41		>100	-5
Пример 158	2,6	189		2,9	196
Пример 159	34,4	87		39,9	85
Пример 160	5,0	216		4,1	238
Пример 161	25,1	258		7,2	114
Пример 162	1,1	232		1,3	269
Пример 163	61,4	61		>100	-10
Пример 164	42,7	62		63,4	5,5
Пример 165	>100	25		>100	16
Пример 166	28,8	189		32,2	127
Пример 167	>100	100		>100	15
Пример 168	1,4	69		>100	16
Пример 169	>100	43		>100	15,4
Пример 170	38,7	177		34,9	96,5
Пример 171	>100	5		>100	0
Пример 172	>100	0		>100	7,6
Пример 173	52,5	64		61,1	2,1
Пример 174	>100	24		>100	1,8
Пример 175	>54,8	43		>100	4,0
Пример 176	5,4	222		НТ*	НТ

*НТ – не тестировали

Полученные результаты демонстрируют, что соединения согласно настоящему изобретению (включая некоторые примеры, которые были неэффективными при испытании в анализе IL-1β в биологическом примере 1) предположительно обладают противовоспалительной активностью, о чем свидетельствуют их значения EC_{50} и/или E_{max} для активации NRF2 в данном анализе. Все соединения, представленные в таблице 4,

демонстрируют более низкие значения EC_{50} и/или более высокие или сопоставимые значения E_{max} в одном или в обоих вариантах -GSH и +GSH, по сравнению с 2-(2-хлорбензил)акриловой кислотой. Некоторые соединения, представленные в таблице 4, демонстрируют более низкие значения EC_{50} и/или более высокие значения E_{max} в одном или в обоих вариантах -GSH и +GSH, по сравнению с 4-октилитаконатом. Некоторые примеры демонстрируют более высокую или сопоставимую эффективность (более низкие значения EC_{50} и более высокие значения E_{max} в обоих вариантах -GSH и +GSH), по сравнению с 4-октилитаконатом и/или 2-(2-хлорбензил)акриловой кислотой.

Соединения формулы (I), в которых двойная углерод-углеродная связь находится в *экзо*-положении, в данном анализе обычно были более эффективными, чем аналогичные соединения формулы (I), в которых двойная углерод-углеродная связь находится в *эндо*-положении, см. таблицу 5. Однако пример 168 является более эффективным в отношении NRF2 (-GSH), чем пример 50.

Таблица 5: Прямое сравнение соединений формулы (I) с двойной связью в *экзо*- и *эндо*-ориентации

Соединение (*экзо*)	**–GSH**		**Соединение (*эндо*)**	**–GSH**	
	EC_{50} (мкМ)	**E_{max} (%)**		**EC_{50} (мкМ)**	**E_{max} (%)**
Пример 1	4,5	243	Пример 166	28,8	189
Пример 50	35,9	150	Пример 168	1,4	69
Пример 61	3,2	198	Пример 167	>100	100
Пример 77	48,1	210	Пример 169	>100	43
Пример 86	18,0	320	Пример 170	38,7	177

Биологический пример 3. Анализ стабильности в гепатоцитах

Для определения метаболической стабильности соединения использовали размороженные криоконсервированные гепатоциты (жизнеспособность >70%) посредством расчета собственного клиренса (Cl_{int}; мера выведения соединения из печени в отсутствие кровотока и клеточного связывания). Данные клиренса особенно важны для *in vitro* работ, поскольку

их можно использовать в комбинации с данными *in vivo* для прогнозирования периода полувыведения и пероральной доступности лекарственного соединения.

Анализ метаболической стабильности в гепатоцитах включает динамическую реакцию с применением положительного и отрицательного контрольных образцов. Клетки предварительно инкубировали при 37 °C, затем обрабатывали экспериментальным соединением (и положительным контролем); затем с определенными интервалами времени брали образцы и анализировали для отслеживания изменения концентрации исходного лекарственного соединения в течение 60 минут. Реакция инкубации в буфере (без гепатоцитов) служила в качестве отрицательного контроля, а два раствора коктейлей, содержащие соединения с известными высокими и низкими значениями клиренса (верапамил/7-гидроксикумарин и пропанолол/дилтиазем), служили в качестве положительных контролей.

1. Анализ проводили при концентрации клеток 0,5 x 10^6 клеток/мл в буфере Лейбовица.
2. Все соединения и контрольные образцы анализировали в двух повторениях.
3. Концентрация соединения составляла 10 мкМ.
4. Все соединения и контрольные образцы инкубировали с клетками и буфером для того чтобы показать, что обмен обусловлен печеночным метаболизмом.
5. Все лунки на инкубационном планшете содержали 326,7 мкл добавленных клеток или буфера.
6. Перед анализом проводили предварительную инкубацию инкубационных планшетов с клетками или только с буфером в течение 10 минут при 37 °C.
7. Анализ инициировали посредством добавления соединений, 3,3 мкл 1 мМ в 10% буфере ДМСО–90%; конечная концентрация ДМСО 0,1%.
8. Образцы брали в определенные моменты времени (0, 5, 10, 20, 40, 60 мин) до 60 минут.
9. Объем образца составлял 40 мкл, и его добавляли к 160 мкл разрушающего растворителя (ацетонитрил с внутренним стандартом) и хранили на льду.
10. По окончании анализа центрифугировали планшеты с разрушенными клетками при 3500 об./мин. в течение 20 минут при 4 °C.
11. Собирали 80 мкл прозрачного надосадочного раствора и смешивали с 80 мкл деионизированной воды для последующего анализа ЖХ-МС/МС.

Исходные данные ЖХ-МС/МС экспортировали в Microsoft Excel и анализировали для определения собственного клиренса. Процент оставшегося соединения отслеживали, принимая площадь пика при исходной концентрации за 100%. Значения собственного клиренса и периода полувыведения рассчитывали по графику зависимости натурального log процента оставшегося соединения от времени реакции в минутах. Значения периода полувыведения (мин) и собственного клиренса (Cl_{int} в мкл.мин$^{-1}$.10^{-6} клеток) рассчитывали по углу наклона кривой (константа скорости выведения, k) и по уравнениям 1 и 2.

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{ln2}{k} \qquad \{Уравнение\ 1\}$$

$$Cl_{int} = \left(\frac{ln2}{t_{\frac{1}{2}}}\right) \times \left(\frac{350}{0.175}\right) \qquad \{Уравнение\ 2\}$$

Исследовали множество соединений формулы (I), и результаты представлены ниже в таблице 6. В качестве сравнительных соединений включали 4-октилитаконат и 2-(2-хлорбензил)акриловую кислоту (Coccо *et al.*, 2017).

Таблица 6. Стабильность в гепатоцитах

Соединение	**Биологические виды**	**Cl_{int} (мкл.мин$^{-1}$·10^{-6} клеток)**	**T½ (мин)**
4-октилитаконат	Мышь	351	4
	Человек	401	4
2-(2-хлорбензил)акриловая кислота	Мышь	95	11
	Человек	21	59
Пример 1	Мышь	118	12
	Человек	115	12
	Мышь[b]	94	13
	Человек[c]	113	13
Пример 2	Мышь	74	19
	Человек	95	15
Пример 3	Мышь	117	12
	Человек[a]	110	15
Пример 4	Мышь[a]	13	93
	Человек	<3	>460

Пример 5	Мышь	48	40
	Человек	8	174
Пример 6	Мышь	185	9
	Человек	38	31
Пример 7	Мышь	28	49
	Человек	<6	>320
Пример 8	Мышь	143	10
	Человек	28	51
Пример 9	Мышь	41	25
	Человек	7	181
Пример 10	Мышь	125	8
	Человек	27	47
Пример 11	Мышь	56	18
	Человек	30	42
Пример 12	Мышь	15	90
	Человек	16	90
Пример 14	Мышь	18	72
	Человек	6	240
Пример 15	Мышь[a]	31	35
	Человек[a]	7,5	167
Пример 16	Мышь	29	45
	Человек	<4	>362
Пример 17	Мышь	105	12
	Человек	42	34
Пример 18	Мышь	>460	<3
	Человек	159	11
Пример 19	Мышь	>460	<3
	Человек	63	20
Пример 20	Мышь	427	4
	Человек	70	24
Пример 21	Мышь	62	28
	Человек	21	83
Пример 22	Мышь	42	41
	Человек	20	84

Пример 23	Мышь	>460	<3
	Человек	321	5
Пример 25	Мышь	17	90
	Человек	12	104
Пример 27	Мышь	281	5
	Человек	156	8
Пример 28	Мышь	>460	<3
	Человек	103	12
Пример 31	Мышь	42	27
	Человек	5	246
Пример 34	Мышь[a]	374	4
	Человек[a]	78	18
Пример 36	Мышь	249	7
	Человек	23	61
Пример 37	Мышь	>481	<3
	Человек	32	40
Пример 38	Мышь	204	9
	Человек	>447	<3
Пример 39	Мышь	>460	<3
	Человек	386	3
Пример 40	Мышь	82	20
	Человек	21	66
Пример 42	Мышь	11	118
	Человек	<3	>460
Пример 43	Мышь	142	12
	Человек	33	42
Пример 44	Мышь	37	44
	Человек	10	144
Пример 45	Мышь	33	49
	Человек	8	178
Пример 46	Мышь	17	76
	Человек	<3	>447
Пример 49	Мышь	15	86
	Человек	8	172

Пример 50	Мышь	146	9
	Человек	25	53
Пример 51	Мышь	278	5
	Человек	24	55
Пример 52	Мышь	134	10
	Человек	24	55
Пример 53	Мышь	>460	<3
	Человек	329	4
Пример 54	Мышь	13	102
	Человек	5	268
Пример 56	Мышь	>460	<3
	Человек	>460	<3
Пример 59	Мышь	>460	<3
	Человек	>460	<3
Пример 60	Мышь	257	6
	Человек	137	11
Пример 61	Мышь	301	4
	Человек	52	29
Пример 62	Мышь	119	10
	Человек	57	26
Пример 63	Мышь	23	60
	Человек	8	169
Пример 67	Мышь	92	13
	Человек	70	23
Пример 70	Мышь	58	26
	Человек	13	117
Пример 72	Мышь	28	43
	Человек	69	27
Пример 74	Мышь	31	47
	Человек	<3	>430
Пример 75	Мышь	480	4
	Человек	80	15
Пример 77	Мышь	10	189
	Человек	<3	>460

Пример 79	Мышь Человек	>460 147	<3 11
Пример 81	Мышь Человек	94 <3	18 >460
Пример 82	Мышь Человек	30 <3	58 >460
Пример 83	Мышь Человек	>460 263	<3 5
Пример 84	Мышь Человек	83 14	21 115
Пример 85	Мышь Человек	131 20	13 77
Пример 86	Мышь Человек	17 7	103 235
Пример 88	Мышь Человек	>460 134	<3 12
Пример 89	Мышь Человек	336 38	5 41
Пример 90	Мышь Человек	34 7	56 206
Пример 91	Мышь Человек	320 74	6 21
Пример 92	Мышь Человек	23 <3	84 >460
Пример 93	Мышь Человек	>460 40	<3 38
Пример 94	Мышь Человек	29 <3	66 >460
Пример 97	Мышь Человек	79 13	15 125
Пример 98	Мышь Человек	208 70	6 23
Пример 100	Мышь Человек	>460 77	<3 19

Пример 102	Мышь	>460	<3
	Человек	>460	<3
Пример 103	Мышь	94	16
	Человек	43	31
Пример 104	Мышь	>460	<3
	Человек	370	3
Пример 105	Мышь	>460	<3
	Человек	>460	<3
Пример 107	Мышь	>460	<3
	Человек	161	8
Пример 108	Мышь	438	4
	Человек	10	163
Пример 109	Мышь	61	28
	Человек	20	79
Пример 110	Мышь	>460	<3
	Человек	>460	<3
Пример 111	Мышь	382	3
	Человек	23	71
Пример 112	Мышь	160	12
	Человек	25	61
Пример 113	Мышь	>460	<3
	Человек	290	5
Пример 115	Мышь	87	15
	Человек	28	55
Пример 116	Мышь	290	5
	Человек	60	25
Пример 117	Мышь	183	7
	Человек	36	43
Пример 120	Мышь	66	20
	Человек	10	154
Пример 124	Мышь	55	27
	Человек	14	105
Пример 127	Мышь	478	3
	Человек	245	6

Пример 128	Мышь	256	6
	Человек	49	30
Пример 129	Мышь	>460	<3
	Человек	67	22
Пример 131	Мышь	139	11
	Человек	34	43
Пример 133	Мышь	338	4
	Человек	73	19
Пример 134	Мышь	17	75
	Человек	13	112
Пример 135	Мышь	159	8
	Человек	31	45
Пример 136	Мышь	79	16
	Человек	44	32
Пример 138	Мышь	>460	<3
	Человек	96	15
Пример 146	Мышь	194	8
	Человек	36	41
Пример 147	Мышь	>460	<3
	Человек	67	22
Пример 151	Мышь	105	19
	Человек	53	23
Пример 153	Мышь	44	34
	Человек	23	62
Пример 154	Мышь[a]	203	7
	Человек	41	35
Пример 155	Мышь[a]	87	17
	Человек[a]	8	201
Пример 166	Мышь	204	7
	Человек	260	6
Пример 167	Мышь	331	6
	Человек	35	35
Пример 168	Мышь	393	5
	Человек	69	18

[a]n = 2; [b]n = 3; [c]n = 4.

Полученные результаты демонстрируют, что соединения согласно настоящему изобретению предположительно обладают приемлемой или улучшенной метаболической стабильностью, по сравнению с 4-октилитаконатом и 2-(2-хлорбензил)акриловой кислотой, о чем свидетельствуют их значения собственного клиренса (CI_{int}) и периода полувыведения ($T_{1/2}$) в данном анализе. Некоторые примеры, представленные в таблице 6, были более стабильными, т.е. они демонстрировали более низкое значение собственного клиренса (CI_{int}) по меньшей мере в клетках мышей или человека, по сравнению с 4-октилитаконатом. Некоторые примеры в таблице 6 также имели более высокие значения периода полувыведения ($T_{1/2}$) по меньшей мере в клетках мышей или человека, по сравнению с 4-октилитаконатом. Некоторые примеры в таблице 6 были более стабильными, т.е. они демонстрировали более низкие значения собственного клиренса (CI_{int}) и более высокие значения периода полувыведения ($T_{1/2}$), по сравнению с 2-(2-хлорбензил)акриловой кислотой.

Ссылки

Следующие публикации, цитированные в данном описании, в полном объеме включены в настоящий документ посредством ссылки.

Ackermann *et al. Proc. Soc. Exp. Bio. Med.* **1949**, 72(1), 1-9.

Andersen J. L. *et al. Nat. Commun.* **2018**, 9, 4344.

Angiari S. and O'Neill L. A. *Cell Res.* **2018**, 28, 613–615.

Bagavant г. *et al. Indian J. Pharm. Sci.* **1994**, 56, 80–85.

Bambouskova M. *et al. Nature* **2018**, 556, 501–504.

Blewett M. M. *et al. Sci. Sign.* **2016**, 9 (445), rs10; 6.

Brennan M. S. *et al. PLoS One* **2015**, 10, e0120254.

Brück J. *et al. Exp. Dermatol.* **2018**, 27, 611–624.

Cocco M. *et al. J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10366–10382.

Cocco M. *et al. J. Med. Chem.* **2017**, 60, 3656–3671.

Cordes T. *et al. J. Biol. Chem.* **2016**, 291, 14274–14284.

Cordes T. *et al. Mol. Metab.* **2020**, 32, 122–135.

Daly R. *et al. medRxiv* **2019**, 19001594; doi: https://doi.org/10.1101/19001594.

Daniels B. P. *et al. Immunity* **2019**, 50(1), 64–76.e4.

Dibbert S. *et al. Arch. Dermatol. Res.* **2013**, 305, 447–451.

ElAzzouny M. *et al. J. Biol. Chem.* **2017**, 292, 4766–4769.

Gillard г. O. *et al. J. Neuroimmunol.* **2015**, 283, 74–85.

Gu L. *et al. Immunol. Cell Biol.* **2020**, 98(3), 229-241.

Hanke T. *et al. Pharmacol. Therapeut.* **2016**, 157, 163–187.

Hunt T. *et al. Consortium of Multiple Sclerosis Centers 2015 Annual Meeting,* 27–30 мая **2015**, Индианаполис, штат Индиана, США: Poster DX37.

Kobayashi E. H. *et al. Nat. Commun.* **2016**, 7, 11624.

Kornberg M. D. *et al. Science* **2018**, 360, 449–453.

Kulkarni R. A. *et al. Nat. Chem. Biol.* **2019**, 15, 391-400**.**

Lampropoulou V. *et al. Cell Metab.* **2016**, 24, 158–166.

Lehmann J. C. U. *et al. J. Invest. Dermatol.* **2007**, 127, 835–845.

Liao S.-T. *et al. Nat. Commun.* **2019**, 10(1), 5091.

Liu H. *et al. Cell Commun. Signal.* **2018**, 16, 81.

McGuire V. A. *et al. Sci. Rep.* **2016**, 6, 31159.

Michelucci A. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, 110, 7820–7825.

Mills E. A. *et al. Front. Neurol.* **2018**, 9, 5.

Mills E. L. *et al. Cell* **2016**, 167, 457–470.

Mills E. L. *et al. Nature* **2018**, 556, 113–117.

Mrowietz U. *et al. Trends Pharmacol. Sci.* **2018**, 39, 1–12.

Müller S. *et al. J. Dermatol. Sci.* **2017**, 87, 246–251.

Murphy M. P. and O'Neill L. A. J. *Cell* **2018**, 174, 780–784.

O'Neill L. A. J. and Artyomov M. N. *Nat. Rev. Immunol.* **2019** 273–281.

Olagnier D. *et al. Nat. Commun.* **2018**, 9, 3506.

Schmidt T. J. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 333–342.

Shan Q. *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2019**, 517, 538–544.

Straub R. H. and Schradin C. *Evol. Med. Public Health* **2016**, 1, 37–51S.

Straub R. H. and Cutolo M. *Rheumatology* **2016**, 55 (Suppl. 2), ii6–ii14.

Sun X. *et al., FASEB J.* **2019**, 33, 12929–12940.

Tang C. *et al. Cell Physiol. Biochem.* **2018**, 51, 979–990.

Tang C. *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2019**, 508, 921–927.

Tang H. *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2008**, 375, 562–565.

Tian *et al. Eur. J. Pharmacol.* **2020**, 873, 172989.

van der Reest J. *et al. Nat. Commun.* **2018**, 9, 1581.

von Glehn F. *et al. Mult. Scler. Relat. Disord.* **2018**, 23, 46–50.

Yi F. *et al. Hepatology* **2020**, 873, 172989.

Yu X.-H. *et al. Immunol. Cell Biol.* **2019**, 97, 134–141.

Zhang D. *et al. Int. Immunopharmacol.* **2019**, 77, 105924.

Zhang S. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 6073–6079.

Zhao C. *et al. Microb. Pathogen.* **2019**, 133, 103541.

Zhao г. *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2014**, 448, 303–307.

Прочая информация

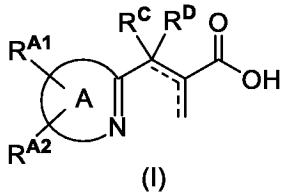
Все ссылки, упомянутые в настоящей заявке, включая патенты и патентные заявки, включены в настоящий документ посредством ссылки в максимально полном объеме.

В тексте настоящего описания и следующей формулы изобретения, если из контекста не следует иное, термин «содержат» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий», следует понимать как включение указанного целого числа, стадии, группы целых чисел или группы стадий, но не как исключение любого другого целого числа, стадии, группы целых чисел или группы стадий.

Настоящая заявка, часть которой образует представленное описание и формула изобретения, может быть использована в качестве основания для определения приоритета в отношении любой следующей заявки. Формула изобретения последующей заявки может относиться к любому признаку или комбинации признаков, описанных в настоящем документе. Они могут принимать форму пунктов, касающихся продукта, композиции, способа или применения, и могут включать, например, и без ограничения, следующие пункты формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

где



представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, содержит один или более дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

или  представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, необязательно содержит один или более дополнительных атомов N;

R^{A1} выбран из группы, состоящей из $C_{1–10}$ алкила, $C_{2–10}$ алкенила, $C_{2–10}$ алкинила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{3–10}$ циклоалкила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{5–10}$ спироциклоалкила, $–(CH_2)_{0–6}–$арила и O–арила;

причем R^{A1} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, OG^1, $S(O)_{0–2}G^1$, SF_5, $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклила, при этом указанный C_{3-7} циклоалкил и указанный 5-7-членный гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и две алкильные группы, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, необязательно связаны с образованием C_{3-7} циклоалкильного кольца; при этом $C_{3–10}$ циклоалкильная группа необязательно конденсирована с фенильным кольцом, и указанное фенильное кольцо необязательно замещено одним или более атомами галогена; или R^{A1} необязательно замещен одним фенильным кольцом, которое необязательно замещено C_{1-2} галогеналкилом, C_{1-2} галогеналкокси или одним или более атомами галогена;

причем G^1 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ циклоалкил, $C_{1–6}$ галогеналкил или $(CH_2)_{0-1}$ фенил, причем G^1 необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–2}$ алкила, $C_{1–2}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, $C_{1–2}$ алкокси и $C_{1–2}$ галогеналкокси;

R^{A2} выбран из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{2–6}$ алкенила, $C_{2–6}$ алкинила, $C_{1–}$

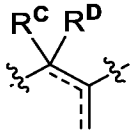
$_6$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро NR^1R^2, OG^2 и $S(O)_{0-2}G^2$;

причем G^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-6} галогеналкил или фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, C_{1-2} алкокси и C_{1-2} галогеналкокси; и

при этом R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C_{1-2} алкил, или R^1 и R^2 вместе могут образовывать 5-7-членное гетероциклическое кольцо;

или R^{A2} отсутствует; и

R^C и R^D, каждый независимо, представляют собой H, C_{1-2} алкил, гидрокси, фтор или C_{1-2} алкокси; или R^C и R^D могут связываться с образованием C_{3-5} циклоалкильного кольца;

при этом  в соединении формулы (I) представляет собой:



;

и при этом

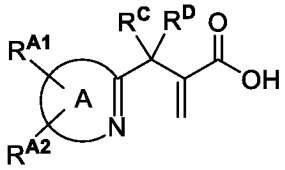
общее количество атомов углерода в группах R^{A1} и R^{A2} в сумме, включая их необязательные заместители, составляет 6-14; и

при этом, если 

представляет собой изоксазол, то R^{A1} не представляет собой фенил, фенил, замещенный бромом, или фенил, замещенный метилом;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой:



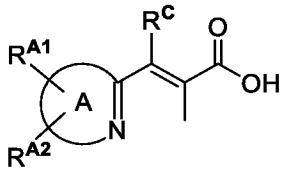
;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват;

где A, R^{A1}, R^{A2}, R^C и R^D имеют значения, определенные в п. 1.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет

собой:

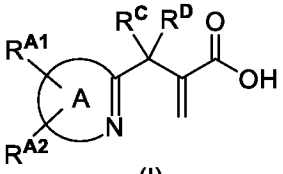


;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват;

где A, R^{A1}, R^{A2} и R^{C} имеют значения, определенные в п. 1.

4. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы (I):



(I)

где



представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, содержит один или более дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

или  представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, содержит один или более дополнительных атомов N;

R^{A1} выбран из группы, состоящей из $C_{1–10}$ алкила, $C_{2–10}$ алкенила, $C_{2–10}$ алкинила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{3–10}$ циклоалкила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{5–10}$ спироциклоалкила и $–(CH_2)_{0–6}–$арила; причем R^{A1} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, OG^1, $S(O)_{0–2}G^1$, SF_5 и $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ циклоалкила, при этом указанный C_{3-7} циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и две алкильные группы, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, необязательно связаны с образованием C_{3-7} циклоалкильного кольца; или R^{A1} необязательно замещен одним фенильным кольцом, которое необязательно замещено C_{1-2} галогеналкилом, C_{1-2} галогеналкокси или одним или более атомами галогена;

причем G^1 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ циклоалкил, $C_{1–6}$ галогеналкил или $(CH_2)_{0-1}$ фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–2}$ алкила, $C_{1–2}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, $C_{1–2}$ алкокси и $C_{1–2}$ галогеналкокси;

R^{A2} выбран из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{2–6}$ алкенила, $C_{2–6}$ алкинила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро NR^1R^2, OG^2 и $S(O)_{0–2}G^2$;

причем G^2 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ циклоалкил, $C_{1–6}$ галогеналкил или фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–2}$ алкила, $C_{1–2}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, $C_{1–2}$ алкокси и $C_{1–2}$ галогеналкокси; и

при этом R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C_{1-2} алкил, или R^1 и R^2 вместе могут образовывать 5-7-членное гетероциклическое кольцо;

или R^{A2} отсутствует;

R^C и R^D, каждый независимо, представляют собой H, $C_{1–2}$ алкил, гидрокси, фтор или $C_{1–2}$ алкокси; и

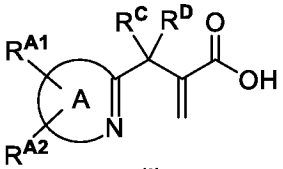
где

общее количество атомов углерода в группах R^{A1} и R^{A2} в сумме, включая их необязательные заместители, составляет 6-14; и

при этом, если  представляет собой изоксазол то R^{A1} не представляет собой фенил, фенил, замещенный бромом, или фенил, замещенный метилом;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

5. Соединение по п. 4, представляющее собой соединение формулы (I):



(I)

где

 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, содержит один или более дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

или  представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, содержит один или более дополнительных атомов N;

R^{A1} выбран из группы, состоящей из $C_{1–10}$ алкила, $C_{2–10}$ алкенила, $C_{2–10}$ алкинила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{3–10}$ циклоалкила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{5–10}$ спироциклоалкила и $–(CH_2)_{0–6}–$арила; причем R^{A1}

необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, OG^1 и $S(O)_{0–2}G^1$, при этом две алкильные группы, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, необязательно связаны с образованием C_{3-7} циклоалкильного кольца, или R^{A1} необязательно замещен одним фенильным кольцом, которое необязательно замещено C_{1-2} галогеналкилом, C_{1-2} галогеналкокси или одним или более атомами галогена;

причем G^1 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ циклоалкил, $C_{1–6}$ галогеналкил или фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–2}$ алкила, $C_{1–2}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, $C_{1–2}$ алкокси и $C_{1–2}$ галогеналкокси;

R^{A2} выбран из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{2–6}$ алкенила, $C_{2–6}$ алкинила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро NR^1R^2, OG^2 и $S(O)_{0–2}G^2$;

причем G^2 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ циклоалкил, $C_{1–6}$ галогеналкил или фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–2}$ алкила, $C_{1–2}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, $C_{1–2}$ алкокси и $C_{1–2}$ галогеналкокси; и

при этом R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C_{1-2} алкил, или R^1 и R^2 вместе могут образовывать 5-7-членное гетероциклическое кольцо;

или R^{A2} отсутствует;

R^C и R^D, каждый независимо, представляют собой H, $C_{1–2}$ алкил, гидрокси или фтор; и

где

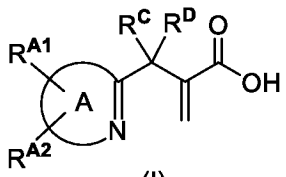
общее количество атомов углерода в группах R^{A1} и R^{A2} в сумме, включая их необязательные заместители, составляет 6-14; и

при этом, если 

представляет собой изоксазол то R^{A1} не представляет собой фенил, фенил, замещенный бромом, или фенил, замещенный метилом;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

6. Соединение по п. 5, представляющее собой соединение формулы (I):



(I)

где


представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, содержит один или более дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

или  представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, содержит один или более дополнительных атомов N;

R^{A1} выбран из группы, состоящей из $C_{1–10}$ алкила, $C_{2–10}$ алкенила, $C_{2–10}$ алкинила, $–(CH_2)_{1–6}–C_{3–10}$ циклоалкила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{5–10}$ спироциклоалкила и $–(CH_2)_{0–6}–$арила; причем R^{A1} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, OG^1 и $S(O)_{0–2}G^1$, и при этом две алкильные группы, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, необязательно связаны с образованием C_{3-7} циклоалкильного кольца;

причем G^1 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ циклоалкил, $C_{1–6}$ галогеналкил или фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–2}$ алкила, $C_{1–2}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, $C_{1–2}$ алкокси и $C_{1–2}$ галогеналкокси;

R^{A2} выбран из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{2–6}$ алкенила, $C_{2–6}$ алкинила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро NR^1R^2, OG^2 и $S(O)_{0–2}G^2$;

причем G^2 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ циклоалкил, $C_{1–6}$ галогеналкил или фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–2}$ алкила, $C_{1–2}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, $C_{1–2}$ алкокси и $C_{1–2}$ галогеналкокси; и

при этом R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C_{1-2} алкил;

или R^{A2} отсутствует;

R^C и R^D, каждый независимо, представляют собой H, $C_{1–2}$ алкил, гидрокси или фтор; и

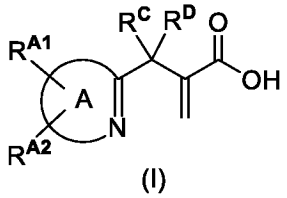
где

общее количество атомов углерода в группах R^{A1} и R^{A2} в сумме, включая их необязательные заместители, составляет 6-12; и

при этом, если  представляет собой изоксазол то R^{A1} не представляет собой фенил, фенил, замещенный бромом, или фенил, замещенный метилом;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

7. Соединение по п. 6, представляющее собой соединение формулы (I):



(I)

где



представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, содержит один или более дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

или 

представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, содержит один или более дополнительных атомов N;

R^{A1} выбран из группы, состоящей из $C_{1–10}$ алкила, $C_{2–10}$ алкенила, $C_{2–10}$ алкинила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{3–10}$ циклоалкила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{5–10}$ спироциклоалкила и $–(CH_2)_{0–6}–$арила; причем R^{A1} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, OG^1 и $S(O)_{0–2}G^1$;

причем G^1 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ циклоалкил, $C_{1–6}$ галогеналкил или фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–2}$ алкила, $C_{1–2}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, $C_{1–2}$ алкокси и $C_{1–2}$ галогеналкокси;

R^{A2} выбран из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{2–6}$ алкенила, $C_{2–6}$ алкинила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро NR^1R^2, OG^2 и $S(O)_{0–2}G^2$;

причем G^2 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{3–7}$ циклоалкил, $C_{1–6}$ галогеналкил или фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–2}$ алкила, $C_{1–2}$ галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, $C_{1–2}$ алкокси и $C_{1–2}$ галогеналкокси; и

при этом R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C_{1-2} алкил;

или R^{A2} отсутствует;

R^C и R^D, каждый независимо, представляют собой H, $C_{1–2}$ алкил, гидрокси или фтор; и

где

общее количество атомов углерода в группах R^{A1} и R^{A2} в сумме, включая их необязательные заместители, составляет 6-12; и

при этом, если  представляет собой изоксазол, то R^{A1} не представляет собой фенил, фенил, замещенный бромом, или фенил, замещенный метилом;
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что  представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, содержит один или более (например, один или два) дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S.

9. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что  представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, необязательно содержит один или более (например, один или два) дополнительных атомов N.

10. Соединение по п. 8, отличающееся тем, что  представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из имидазола, пиразола, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, 1,2,3-триазола, 1,2,4-триазола, 1,2,4-оксадиазола, 1,2,5-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола, 1,2,4-тиадиазола, 1,2,5-тиадиазола, 1,3,4-тиадиазола и тетразола.

11. Соединение по п. 10, отличающееся тем, что  представляет собой оксадиазол, в частности, 1,2,4-оксадиазол.

12. Соединение по п. 9, отличающееся тем, что  представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из пиридина, пиридазина, пиримидина, пиразина и триазина.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что R^{A1} выбран из группы, состоящей из $C_{1–10}$ алкила, $C_{2–10}$ алкенила, $C_{2–10}$ алкинила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{3–10}$ циклоалкила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{5–10}$ спироциклоалкила и $–(CH_2)_{0–6}–$фенила.

14. Соединение по п. 13, отличающееся тем, что R^{A1} представляет собой $C_{1–10}$ алкил, например, C_{7-8} алкил, например, н-октил.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, отличающееся тем, что R^{A1} представляет собой $-(CH_2)_{0-6}-C_{3-10}$ циклоалкил, в частности, $-(CH_2)_{0-6}-C_{4-10}$ частности, $-(CH_2)_{0-6}-C_{5-10}$ частности или $-(CH_2)_{0-6}-C_{5-8}$ частности; или R^{A1} выбран из группы, состоящей из $-(CH_2)_{0-6}$–циклопропила, $-(CH_2)_{0-6}$–циклобутила, $-(CH_2)_{0-6}$–циклопентила, $-(CH_2)_{0-6}$–циклогексила, $-(CH_2)_{0-6}$–циклогептила, $-(CH_2)_{0-6}$–циклооктила и $-(CH_2)_{0-6}$–бицикло[2.2.1]гептила; и, в частности, представляет собой $-(CH_2)_{0-6}$–циклопентил, $-(CH_2)_{0-6}$–циклогексил, $-(CH_2)_{0-6}$–циклогептил, $-(CH_2)_{0-6}$–циклооктил или $-(CH_2)_{0-6}$–бицикло[2.2.1]гептил.

16. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что R^{A1} представляет собой $-(CH_2)_0-C_{3-10}$ циклоалкил.

17. Соединение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что R^{A1} представляет собой $-(CH_2)_{0-2}$–фенил, такой как $-(CH_2)_{0-1}$–фенил.

18. Соединение по любому из пп. 1-17, отличающееся тем, что R^{A1} является незамещенным.

19. Соединение по любому из пп. 1-17, отличающееся тем, что R^{A1} замещен одним или более, например, одним, двумя, тремя или четырьмя, например, одним заместителем(ями), выбранным(и) из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси, циано, OG^1, $S(O)_{0-2}G^1$, SF_5, C_{3-7} циклоалкила и 5-7-членного гетероциклила, причем указанный C_{3-7} циклоалкил и указанный 5-7-членный гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена (например, F), C_{1-3} алкила (например, метила или н-пропила) и C_{1-3} галогеналкила (например, CF_3).

20. Соединение по любому из пп. 1-17, отличающееся тем, что R^{A1} замещен одним или более, например, одним, двумя, тремя или четырьмя, например, одним заместителем(ями), выбранным(и) из группы, состоящей из галогена (например, хлора или брома), C_{1-6} алкила, C_{1-6} налогеналкила (например, CF_3), гидрокси, циано, OG^1, $S(O)_{0-2}G^1$ (например, SG^1), SF_5 и $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ циклоалкила (например, циклопропила или циклопентила), причем указанный C_{3-7} циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена (например, F), C_{1-3} алкила (например, метила или н-пропила) и C_{1-3} галогеналкила (например, CF_3).

21. Соединение по любому из вариантов реализации 1-17, 19 или 20, отличающееся тем,

что R^{A1} замещен одним или более, например, одним, двумя, тремя или четырьмя, например, одним заместителем(ями), выбранным(и) из группы, состоящей из галогена (например, хлора или брома), $C_{1–2}$ алкила, $C_{1–2}$ галогеналкила (например, CF_3), гидрокси, циано, $O(C_{1-2}$ алкила) и $S(O)_2C_{1-2}$ алкила.

22. Соединение по любому из пп. 1-17 или 19-21, отличающееся тем, что R^{A1} замещен одним фенильным кольцом, которое необязательно замещено C_{1-2} галогеналкилом (например, CF_3), C_{1-2} галогеналкокси (например, OCF_3) или одним или более, например, одним, двумя, тремя или четырьмя, например, одним атомом галогена (например, хлором и/или фтором).

23. Соединение по любому из пп. 1-17 или 19-22, отличающееся тем, что R^{A1} замещен двумя алкильными группами, такими как $C_{1–6}$ алкил, например, C_{1-2} алкил, причем указанные две алкильные группы присоединены к одному и тому же атому углерода в R^{A1} и связаны с образованием C_{3-7} циклоалкильной группы, такой как циклопропильное кольцо.

24. Соединение по любому из пп. 1-17, отличающееся тем, что R^{A1} замещен одной $C_{1–6}$ алкильной группой, например, н-бутилом.

25. Соединение по любому из пп. 1-17, отличающееся тем, что R^{A1} замещен одной группой OG^1.

26. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что G^1 представляет собой $C_{1–6}$ алкил, например, н-бутил.

27. Соединение по любому из пп. 1-17, отличающееся тем, что R^{A1} замещен одной группой SF_5.

28. Соединение по любому из пп. 1-17, отличающееся тем, что R^{A1} замещен одной группой SG^1.

29. Соединение по п. 28, отличающееся тем, что G^1 представляет собой $C_{1–6}$ галогеналкил, например, CF_3.

30. Соединение по любому из пп. 1-29, отличающееся тем, что R^{A2} отсутствует.

31. Соединение по любому из пп. 1-29, отличающееся тем, что R^{A2} представляет собой C_{1-6} алкил.

32. Соединение по любому из пп. 1-31, отличающееся тем, что R^{C} представляет собой H, и/или тем, что R^{D} представляет собой H.

33. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:
2-((3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((5-октил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((5-октил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(4-хлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(4-хлорфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-гептил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(нафталин-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(1-(4-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(8,8,8-трифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(2-метилгептан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((1-октил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(3,4-дихлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(4-(трет-бутил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(3,5-дихлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(7,7,8,8,8-пентафтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(4-бутилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-((4'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(4-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(1-(3-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(4-пентилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(1-(2-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(1-(4-хлорфенил)циклобутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(2-метилоктан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(3-бутилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-пентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(3-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(7,7-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(циклогексилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(3-(4-хлорфенил)пропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(октил-d17)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(окт-7-ин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-пропилфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-октил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((4-октилтиазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((4-октилоксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

(R)-2-((3-(октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-этилфенэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(трифторметил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

(S)-2-((3-(октан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-метоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(трифторметокси)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(7,7,8-трифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(1-(трифторметил)циклопропил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-бромфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-бутоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-нонил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(8,8,8-трифтороктан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-октилтиазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-ундецил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(окт-3-ин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(8,8-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-октилоксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(9,9,9-трифторнонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(диспиро[3.1.3^6.1^4]декан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-циклооктил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-циклогептил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(адамантан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(3,5-дихлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(6-метилгептил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-неопентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-пропилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(1-пропилциклопропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-((4-хлорфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(5,5,5-трифторпентил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(2-циклопропилэтил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-(дифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(1,1-дифторпентил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-бутоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-(1,1-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-((4-хлорфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-((4-бромфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-((трифторметил)тио)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(6,6,8,8,8-пентафтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1,1-дифтороктил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-((4-хлорфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-((4-бромфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-((4-бутилфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(1,1-дифторпентил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(дифтор(4-(трифторметокси)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-(4-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-(4-бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-(дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(1,1-дифторбутил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-(1-(4-(трифторметокси)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(бензилокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((4-(4-бутилфенил)оксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-октилизоксазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((4-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)оксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((4-октилпиридин-2-ил)метил)акриловой кислоты, соли с трифторуксусной кислотой;

2-((5-октилпиридин-2-ил)метил)акриловой кислоты, соли с трифторуксусной кислотой;

2-((5-октилпиримидин-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-октилпиразин-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((6-октилпиридазин-3-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-метил-4-октилоксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-(гидрокси(3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((5-бутил-4-(4-хлорфенил)оксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-(метокси(3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-циклобутоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-циклопентилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-циклопропоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-циклопентилфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-иодфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-иодфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(дифтор(4-иодфенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((4,5-дибутилоксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2,2-((3-(дифтор(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2,2-((3-(дифтор(4-фторфенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-бутилфенокси)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((4-(4-бутилбензил)оксазол-2-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-циклобутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-бутокси-3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(3-хлор-4-пропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-циклобутилфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(3,5-дихлор-4-фторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(3,5-дихлор-4-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-хлор-3,5-дифторфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(3-хлор-4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(3-хлор-4-(трифторметил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(4-бром-3-хлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-бром-3-хлорбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(3-хлор-4-метоксифенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(1-(3-хлор-4-метилфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-циклобутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-циклопентилоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

(R)-2-((3-(4-(втор-бутокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

(S)-2-((3-(4-(втор-бутокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(4,4,4-трифторбутокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(1-пропилциклопропил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4,6-дихлор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-пропоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-((3-хлор-4-метоксифенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-((3-хлор-4-метилфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-((4-хлорфенил)фторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-((3,5-дихлор-4-фторфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-((4-бром-3-хлорфенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(дифтор(4-((трифторметил)тио)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-(1-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)акриловой кислоты;

3-метил-2-метилен-3-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутановой кислоты;

2-((3-(1-(4-((трифторметил)сульфинил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-((трифторметил)тио)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-(3-метоксипропокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-бутокси-3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-бутокси-3-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-бутокси-3,5-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(3-хлор-4-метоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

2-((3-(4-хлор-3,5-дифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(3-хлор-4-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
(E)-2-метил-3-(3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)акриловой кислоты;
(E)-3-(3-(4-бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилакриловой кислоты;
(E)-3-(3-(1-(4-бромфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилакриловой кислоты;
(E)-2-метил-3-(3-(1-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)акриловой кислоты;
(E)-2-метил-3-(3-(1-(4-((трифторметил)тио)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)акриловой кислоты;
2-((6-(4-хлорбензил)пиридин-2-ил)метил)акриловой кислоты, соли с трифторуксусной кислотой;
2-(1-(3-(дифтор(4-(трифторметил)фенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклопропил)акриловой кислоты;
2-метилен-3-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутановой кислоты;
2-((6-(1-(4-хлорфенил)циклопропил)пиридин-2-ил)метил)акриловой кислоты; и
2-((3-(1-(4-бром-3,5-дихлорфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

34. Соединение по п. 33, выбранное из группы, состоящей из:
2-((3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((5-октил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акриловой кислоты; и
2-((5-октил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акриловой кислоты;
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

35. Соединение по п. 34, которое представляет собой 2-((3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

36. Соединение по п. 33, выбранное из группы, состоящей из:
2-((3-(4-бутилбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(1-(4-бромфенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(4-бутоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;
2-((3-(1-(4-((трифторметил)тио)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-

ил)метил)акриловой кислоты; и

2-((3-(1-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты;

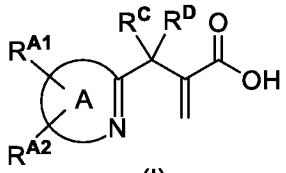
или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват.

37. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-36 и один или более фармацевтически приемлемых разбавителей или носителей.

38. Соединение по любому из пп. 1-36 или фармацевтическая композиция по п. 37 для применения в качестве лекарственного средства.

39. Соединение по любому из пп. 1-36 или фармацевтическая композиция по п. 37 для применения для лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом.

40. Соединение формулы (I):



(I)

где



представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, содержит один или более дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

или 

представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, содержит один или более дополнительных атомов N;

R^{A1} выбран из группы, состоящей из $C_{1–10}$ алкила, $C_{2–10}$ алкенила, $C_{2–10}$ алкинила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{3–10}$ циклоалкила, $–(CH_2)_{0–6}–C_{5–10}$ спироциклоалкила и $–(CH_2)_{0–6}–$арила; причем R^{A1} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_{1–6}$ алкила, $C_{1–6}$ галогеналкила, гидрокси, циано, OG^1 и $S(O)_{0–2}G^1$, при этом две алкильные группы, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, необязательно связаны с образованием C_{3-7} циклоалкильного кольца, или R^{A1}

необязательно замещен одним фенильным кольцом, которое необязательно замещено C_{1-2} галогеналкилом, C_{1-2} галогеналкокси или одним или более атомами галогена;

причем G^1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-6} галогеналкил или фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, C_{1-2} алкокси и C_{1-2} галогеналкокси;

R^{A2} выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси, циано, нитро NR^1R^2, OG^2 и $S(O)_{0-2}G^2$;

причем G^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-6} галогеналкил или фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, C_{1-2} алкокси и C_{1-2} галогеналкокси; и

при этом R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C_{1-2} алкил, или R^1 и R^2 вместе могут образовывать 5-7-членное гетероциклическое кольцо;

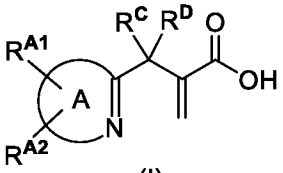
или R^{A2} отсутствует;

R^C и R^D, каждый независимо, представляют собой H, C_{1-2} алкил, гидрокси или фтор;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват;

для применения для лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом.

41. Соединение формулы (I):



(I)

где



представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, содержит один или более дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

или 

представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, которое, помимо изображенного C=N, содержит один или более дополнительных атомов N;

R^{A1} выбран из группы, состоящей из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, $-(CH_2)_{0-}$

$_{6}$–C_{3-10} циклоалкила, –$(CH_2)_{0-6}$–C_{5-10} спироциклоалкила и –$(CH_2)_{0-6}$–арила; причем R^{A1} необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси, циано, OG^1 и $S(O)_{0-2}G^1$;

причем G^1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-6} галогеналкил или фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, C_{1-2} алкокси и C_{1-2} галогеналкокси;

R^{A2} выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси, циано, нитро NR^1R^2, OG^2 и $S(O)_{0-2}G^2$;

причем G^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-6} галогеналкил или фенил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, гидрокси, циано, нитро, C_{1-2} алкокси и C_{1-2} галогеналкокси; и

при этом R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C_{1-2} алкил;

или R^{A2} отсутствует;

R^C и R^D, каждый независимо, представляют собой H, C_{1-2} алкил, гидрокси или фтор;

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват;

для применения для лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом.

42. Соединение для применения по п. 40 или 41, отличающееся тем, что R^{A1} представляет собой –$(CH_2)_{1-6}$–C_{3-10} циклоалкил.

43. Соединение для применения по любому из пп. 40-42, отличающееся тем, что R^{A1} необязательно замещен одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя, например, одним) заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, гидрокси, циано, OG^1 и $S(O)_{0-2}G^1$, и при этом две алкильные группы, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, необязательно связаны с образованием C_{3-7} циклоалкильного кольца.

44. Соединение для применения по любому из пп. 40-43, отличающееся тем, что общее количество атомов углерода в группах R^{A1} и R^{A2} в совокупности, включая их необязательные заместители, составляет 6–14, например, 6–12.

45. Соединение для применения по любому из пп. 40-44, отличающееся тем, что, если



представляет собой изоксазол, то R^{A1} не представляет собой фенил, фенил, замещенный бромом, или фенил, замещенный метилом.

46. Применение соединения по любому из пп. 1-36 или фармацевтической композиции по п. 37 для производства лекарственного средства для лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом.

47. Способ лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, который включает введение соединения по любому из пп. 1-36 или фармацевтической композиции по п. 37.

48. Соединение, фармацевтическая композиция, соединение для применения, применение или способ по любому из пп. 1-47 для лечения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом.

49. Соединение, фармацевтическая композиция, соединение для применения, применение или способ по любому из пп. 1-47 для предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом.

50. Соединение, фармацевтическая композиция, соединение для применения, применение или способ по любому из пп. 1-47 для лечения или предотвращения воспалительного заболевания.

51. Соединение, фармацевтическая композиция, соединение для применения, применение или способ по любому из пп. 1-47 для лечения или предотвращения заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом.

52. Соединение, фармацевтическая композиция, соединение для применения, применение или способ по любому из пп. 1-51, отличающиеся тем, что воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой или связано с заболеванием, выбранным из группы, состоящей из: псориаза (включая вариант с хроническими бляшками, эритродермический, пустулезный, каплевидный, обратный и ногтевой варианты), астмы, хронической обструктивной болезни

легких (ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему), сердечной недостаточности (включая левожелудочковую недостаточность), инфаркта миокарда, стенокардии, других заболеваний, связанных с атеросклерозом и/или атеротромбозом (включая заболевание периферических сосудов и ишемический инсульт), митохондриальных и нейродегенеративных заболеваний (таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, пигментный ретинит или митохондриальная энцефаломиопатия), аутоиммунной паранеопластической ретинопатии, отторжения трансплантата (включая формы, опосредованные антителами и опосредованные Т-клетками), рассеянного склероза, поперечного миелита, ишемии-реперфузионного повреждения (например, во время элективной операции, такой как сердечно-легочное шунтирование для аорто-коронарного шунта, или другой кардиохирургии, после чрескожного коронарного вмешательства, после лечения острого инфаркта миокарда с подъемом ST или ишемического инсульта, трансплантации органов или острого компартментального синдрома), AGE-индуцированного повреждения генома, воспалительного заболевания кишечника (например, болезни Крона или язвенного колита), первичного склерозирующего холангита (PSC), синдрома аутоиммунного гепатита на фоне PSC, неалкогольной жировой болезни печени (неалкогольного стеатогепатита), ревматической болезни, кольцевидной гранулемы, кожной красной волчанки (CLE), системной красной волчанки (СКВ), волчаночного нефрита, медикаментозной волчанки, аутоиммунного миокардита или миоперикардита, синдрома Дресслера, гигантоклеточного миокардита, постперикардиотомического синдрома, синдромов медикаментозной гиперчувствительности (включая миокардит, связанный с реакцией гиперчувствительности), экземы, саркоидоза, узловатой эритемы, острого диссеминированного энцефаломиелита (ADEM), заболевания спектра оптиконевромиелита, расстройств, связанных с антителами MOG (миелинолигодендроцитарного гликопротеина) (включая MOG-EM), неврита зрительного нерва, CLIPPERS (хронического лимфоцитарного воспаления с поражением моста, контрастным усилением периваскулярных пространств в мосту, отвечающее на терапию стероидными препаратами), диффузного миелинокластического склероза, болезни Аддисона, гнездной алопеции, анкилозирующего спондилита, других спондилоартритов (включая периферический спондилоартрит, который связан с псориазом, воспалительной болезнью кишечника, реактивным артритом, или формы с началом в подростковом возрасте), синдрома антифосфолипидных антител, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного заболевания внутреннего уха, пемфигоида (включая буллезный пемфигоид, пемфигоид слизистой оболочки, рубцующийся

пемфигоид, гестационный герпес или гестационный пемфигоид, глазной рубцующийся пемфигоид), IgA-зависимого линейного дерматоза, болезни Бехчета, целиакии, болезни Шагаса, дерматомиозита, сахарного диабета I типа, эндометриоза, синдрома Гудпасчера, болезни Грейвса, синдрома Гийена-Барре и его подтипов (включая острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, AIDP, острую моторную аксональную нейропатию (AMAN), острую моторную и сенсорную аксональную нейропатию (AMSAN), глоточно-шейно-плечевой вариант, вариант Миллера-Фишера и энцефалит ствола головного мозга Бикерстаффа), прогрессирующей воспалительной нейропатии, болезни Хашимото, гнойного гидраденита, миозита с тельцами включения, некротизирующей миопатии, болезни Кавасаки, нефропатии IgA, пурпуры Геноха-Шенлейна, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), синдрома Эванса, интерстициального цистита, смешанного заболевания соединительной ткани, недифференцированного заболевания соединительной ткани, очаговой склеродермии, миастении гравис (включая положительные и серонегативные варианты на антитела к MuSK), нарколепсии, нейромиотонии, обыкновенной пузырчатки, пернициозной анемии, псориатического артрита, полимиозита, первичного билиарного холангита (также известного как первичный билиарный цирроз), ревматоидного артрита, палиндромного ревматизма, шизофрении, синдромов аутоиммунного (менинго-) энцефалита, склеродермии, синдрома Шегрена, синдрома скованного человека, ревматической полимилагии, гигантоклеточного артериита (височного артериита), артериита Такаясу, нодозного полиартериита, болезни Кавасаки, гранулематоза с полиангиитом (GPA; ранее известного как гранулематоз Вегенера), эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (EGPA; ранее известного как синдром Черджа-Стросса), микроскопического полиартериита/полиангиита, гипокомплементемического уртикарного васкулита, лейкоцитокластического васкулита, криоглобулинемии, облитерирующего тромбангиита (болезни Бюргера), васкулита, лейкоцитокластического васкулита, витилиго, острого диссеминированного энцефаломиелита, адренолейкодистрофии, болезни Александера, болезни Альпера, концентрической болезни Бало или марбургской болезни, криптогенной организирующейся пневмонии (ранее известной как организирующаяся пневмония на фоне облитерирующего бронхиолита), болезни Канавана, васкулитного синдрома центральной нервной системы, болезни Шарко-Мари-Тута, детской атаксии с гипомиелинизацией центральной нервной системы, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP), диабетической ретинопатии, лейкодистрофии глобоидных клеток (болезни Краббе), болезни «трансплантат против хозяина» (GVHD) (включая острые и хронические формы, а также кишечную GVHD),

инфекции или осложнения гепатита С (HCV), вирусной инфекции или осложнения простого герпеса, инфекции или осложнения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), красного плоского лишая, амиотрофии одной конечности, муковисцидоза, легочной артериальной гипертензии (PAH, включая идиопатическую PAH), саркоидоза легких, идиопатического легочного фиброза, детской астмы, атопического дерматита, аллергического дерматита, контактного дерматита, аллергического ринита, ринита, синусита, конъюнктивита, аллергического конъюнктивита, сухого кератоконъюнктивита, сухости глаз, ксерофтальмии, глаукомы, отека желтого пятна, диабетического отека желтого пятна, окклюзии центральной вены сетчатки (CRVO), дегенерации желтого пятна (включая сухую и/или влажную возрастную дегенерацию желтого пятна, AMD), послеоперационного воспаления катаракты, увеита (включая задний, передний, промежуточный и панувеит), иридоциклита, склерита, отторжения трансплантата роговицы и лимбальных клеток, глютензависимой энтеропатии (глютеновой болезни), герпетиформного дерматита, эозинофильного эзофагита, ахалазии, аутоиммунной дизавтономии, аутоиммунного энцефаломиелита, аутоиммунного оофорита, аутоиммунного орхита, аутоиммунного панкреатита, аортита и периаортита, аутоиммунной ретинопатии, аутоиммунной уртикарии, болезни Бехчета, (идиопатической) болезни Кастлемена, синдрома Когана, заболевания, связанного с IgG4, забрюшинного фиброза, ювенильного идиопатического артрита, включая системный ювенильный идиопатический артрит (болезнь Стилла), болезни Стилла с началом во взрослом возрасте, деревянистого конъюнктивита, язвы Мурена, острого лихеноидного и вариолиформного парапсориаза (PLEVA, также известного как болезнь Мухи-Габерманна), мультифокальной двигательной нейропатии (MMN), детского нейропсихиатрического синдрома с острым началом (PANS) (включая детские аутоиммунные психоневрологические расстройства, связанные со стрептококковыми инфекциями (PANDAS)), паранеопластических синдромов (включая паранеопластическую дегенерацию мозжечка, миастенический синдром Ламберта-Итона, лимбический энцефалит, энцефалит ствола головного мозга, синдром опсоклонической миоклонической атаксии, анти-NDMA-рецепторный энцефалит, полиорганный аутоиммунитет, связанный с тимомой), перивенозного энцефаломиелита, симпатической рефлекторной дистрофии, рецидивирующего полихондрита, аутоиммунных реакций против спермы и тестикулярной жидкости, синдрома Сусака, синдрома Толоса-Ханта, болезни Фогта-Коянаги-Харада, антисинтетазного синдрома, аутоиммунной энтеропатии, Х-сцепленного синдрома иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX), микроскопического колита, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (ALPS), синдром аутоиммунной полиэндокринопатии-кандидоза-эктодермальной

дистрофии (APEX), подагры, псевдоподагры, амилоида (включая AA или вторичный амилоидоз), эозинофильного фасциита (синдрома Шульмана), гиперчувствительности к прогестерону (включая прогестероновый дерматит), семейной средиземноморской лихорадки (FMF), синдром периодической лихорадки, связанный с рецептором фактора некроза опухоли (TNF) (TRAPS), гипериммуноглобулинемии D с синдромом периодической лихорадки (HIDS), синдром PAPA (гнойного артрита, гангренозной пиодермии, тяжелых кистозных угрей), дефицита антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA), дефицита антагониста рецептора интерлейкина-36 (DITRA), криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS) (включая семейный холодовый аутовоспалительный синдром [FCAS], синдром Макла-Уэльса, мультисистемное воспалительное заболевание с началом в неонатальном периоде [NOMID]), NLRP12-ассоциированных аутовоспалительных расстройств (NLRP12AD), афтозного стоматита с периодической лихорадкой (PFAPA), хронического атипичного нейтрофильногой дерматоза с липодистрофией и повышенной температурой (CANDLE), синдрома Маджида, синдрома Блау (также известного как ювенильный системный гранулематоз), синдрома активации макрофагов, хронического рецидивирующего множественного остеомиелита (CRMO), семейного холодового аутовоспалительного синдрома, синдрома мутантной аденозиндезаминазы 2 и моногенных интерферонопатий (включая синдром Айкарди-Гутьера, васкулопатию сетчатки с церебральной лейкодистрофией, спондилоэнхондродисплазию, STING [стимулятор генов интерферона]-ассоциированную васкулопатию с началом в младенчестве, ассоциированные с протеасомами аутовоспалительные синдромы, семейную волчанку при обморожении, симметричный наследственный дисхроматоз), синдрома Шницлера; семейного цилиндроматоза, врожденного B-клеточного лимфоцитоза, OTULIN-ассоциированного аутовоспалительного синдрома, сахарного диабета 2 типа, инсулинорезистентности и метаболического синдрома (включая воспаление, связанное с ожирением), атеросклеротических расстройств (например, инфаркта миокарда, стенокардии, ишемической сердечной недостаточности, ишемической нефропатии, ишемического инсульта, заболевания периферических сосудов, аневризмы аорты), воспалительных заболеваний почек (например, диабетической нефропатии, мембранозной нефропатии, заболевания с минимальными изменениями, серповидного гломерулонефрита, острого почечного повреждения, трансплантации почки).

53. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 52, отличающиеся тем, что воспалительное заболевание или заболевание, связанное с

нежелательным иммунным ответом, выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, системной красной волчанки, рассеянного склероза, псориаза, болезни Крона, язвенного колита, увеита, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, синдрома Макла-Уэльса, ювенильного идиопатического артрита и хронической обструктивной болезни легких.

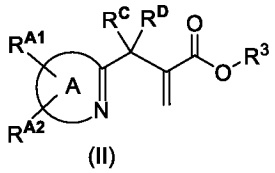
54. Соединение, фармацевтическая композиция, соединение для применения, применение или способ по любому из пп. 1-53, отличающиеся тем, что указанное соединение предназначено для введения субъекту-человеку.

55. Соединение, фармацевтическая композиция, соединение для применения, применение или способ по любому из пп. 1-54 для применения в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом, таким как кортикостероид (глюкокортикоид), ретиноид (например, ацитретин, изотретиноин, тазаротен), антралин, аналог витамина D (например, кальцитриол, кальципотриол), ингибиторы кальциневрина (например, такролимус, пимекролимус), фототерапия или фотохимиотерапия (например, псорален с ультрафиолетовым излучением, PUVA) или другая форма терапии с применением ультрафиолетового излучения, циклоспорин, тиопурин (например, азатиоприн, 6-меркаптопурин), метотрексат, анти-TNFα агенты (например, инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб или биоаналог), ингибирование фосфодиэстеразы-4 (PDE4) (например, апремиласт, кризаборол), анти-IL-17 агент (например, бродалумаб, иксекизумаб, секукинумаб), анти-IL12/IL-23 агент (например, устекинумаб, бриакинумаб), анти-IL-23 агент (например, гуселькумаб, тилдракизумаб), ингибитор JAK (Янус-киназы) (например, тофацитиниб, руксолитиниб, барицитиниб, филготиниб, упадацитиниб), плазмообмен, внутривенный иммуноглобулин (IVIG), циклофосфамид, анти-CD20 агент, истощающий B-клетки (например, ритуксимаб, окрелизумаб, офатумумаб, обинутузумаб), аналог антрациклина (например, митоксантрон), кладрибин, модулятор рецептора сфинозин-1-фосфата или аналог сфингозина (например, финголимод, сипонимод, озанимод, этразимод), препарат интерферона-бета (включая интерферон-бета 1b/1a), глатирамер, анти-CD3 терапия (например, OKT3), анти-CD52 нацеливающий агент (например, алемтузумаб), лефлуномид, терифлуномид, соединение золота, лаквинимод, блокатор калиевого канала (например, далфампридин/4-аминопиридин), микофеноловая кислота, микофенолят мофетил, аналог пурина (например, пентостатин), ингибитор пути mTOR (механистической мишени рапамицина) (например, сиролимус, эверолимус), антитимоцитарный глобулин (ATG), ингибитор рецептора IL-2 (CD25) (например,

басиликсимаб, даклизумаб), агент против рецептора IL-6 или анти-IL-6 агент (например, тоцилизумаб, силтуксимаб), ингибитор тирозинкиназы Брутона (BTK) (например, ибрутиниб), ингибитор тирозинкиназы (например, иматиниб), урсодезоксихолевая кислота, гидроксихлорохин, хлорохин, ингибитор фактора активации B-клеток (BAFF, также известного как BLyS, стимулятор B-лимфоцитов) (например, белимумаб, близибимод), другая терапия, направленная на B-клетки, включая гибридные белки, нацеленные и на APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию), и на BLyS (например, атацицепт), ингибитор PI3K, включая пан-ингибитор или ингибитор, нацеленный на изоформы, содержащие p110δ и/или p110γ (например, иделалисиб, копанлисиб, дувелисиб), ингибиторы рецептора интерферона α (например, антифролумаб, сифалимумаб), блокатор костимуляции Т-клеток (например, абатацепт, белатацепт), талидомид и его производные (например, леналидомид), дапсон, клофазимин, антагонист лейкотриена (например, монтелукаст), теофиллин, анти-IgE терапия (например, омализумаб), анти-IL-5 агент (например, меполизумаб, реслизумаб), долгодействующий мускариновый агент (например, тиотропий, аклидиний, умеклидиний), ингибитор PDE4 (например, рофлумиласт), рилузол, поглотитель свободных радикалов (например, эдаравон), ингибитор протеасом (например, бортезомиб), ингибитор каскада реакций комплемента, включая агент, направленный против C5 (например, экулизумаб), иммуноадсорбент, антитимоцитарный глобулин, 5-аминосалицилаты и их производные (например, сульфасалазин, балсалазид, месаламин), анти-интегриновый агент, включая агент, нацеленный на интегрины α4β1 и/или α4β7 (например, натализумаб, ведолизумаб), анти-CD11-α агент (например, эфализумаб), нестероидный противовоспалительный препарат (НСПВП), включая салицилат (например, аспирин), пропионовая кислота (например, ибупрофен, напроксен), уксусная кислота (например, индометацин, диклофенак, этодолак), оксикам (например, мелоксикам) и фенамат (например, мефенаминовая кислота), селективный или относительно селективный ингибитор COX-2 (например, целекоксиб, этроксикоксиб, валдекоксиб и этодолак, мелоксикам, набуметон), колхицин, ингибитор рецептора IL-4 (например, дупилумаб), местная/контактная иммунотерапия (например, дифенилциклопропенон, дибутиловый эфир сквариковой кислоты), терапия против рецептора IL-1 (например, анакинра), ингибитор IL-1β (например, канакинумаб), IL-1-нейтрализующая терапия (например, рилонацепт), хлорамбуцил, специфический антибиотик с иммуномодулирующими свойствами и/или способностью модулировать NRF2 (например, тетрациклины, включая миноциклин, клиндамицин, макролидные антибиотики), анти-андрогенная терапия (например, ципротерон, спиронолактон, финастерид), пентоксифиллин, урсодезоксихолевая кислота, обетихолевая кислота, фибрат, модулятор регулятора

трансмембранной проводимости при муковисцизодзе (CFTR), ингибиторы VEGF (фактора роста сосудистого эндотелия) (например, бевацизумаб, ранибизумаб, ранибизумаб, пегаптаниб, афлиберцепт), пирфенидон или мизорибин.

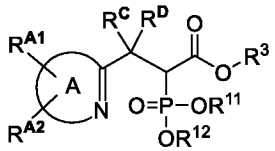
56. Соединение формулы (II):



(II)

или его соль, где  , R^{A1}, R^{A2}, R^{C} и R^{D} имеют значения, определенные в любом из пп. 1-36, и R^{3} представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный галогеном.

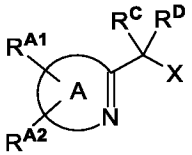
57. Соединение формулы (III):



(III)

или его соль, где  , R^{A1}, R^{A2}, R^{C} и R^{D} имеют значения, определенные в любом из пп. 1-36, и R^{3}, R^{11} и R^{12} независимо представляют собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный галогеном.

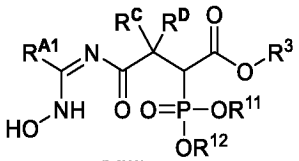
58. Соединение формулы (V):



(V)

или его соль, где  , R^{A1}, R^{A2}, R^{C} и R^{D} имеют значения, определенные в любом из пп. 1-36, и X представляет собой уходящую группу.

59. Соединение формулы (VIII):

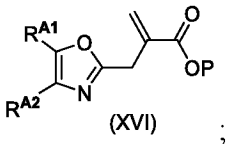


(VIII)

или его соль;

где R^{A1}, R^{C} и R^{D} имеют значения, определенные в любом из пп. 1-36, и R^{3}, R^{11} и R^{12} независимо представляют собой C_{1-4} алкил, такой как метил или *трет*-бутил, необязательно замещенный галогеном.

60. Соединение формулы (XVI):

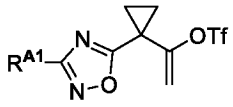


(XVI) ;

или его соль;

где R^{A1} и R^{A2} имеют значения, определенные в любом из пп. 1-36, и P представляет собой защитную группу для карбоновой кислоты, такую как *пара*-метоксибензил.

61. Соединение формулы (XXIV):

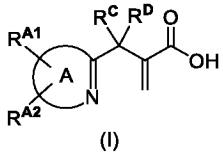


(XXIV) ;

или его соль;

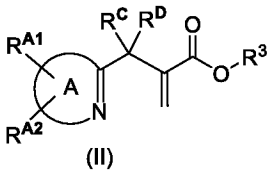
где R^{A1} имеет значение, определенное в любом из пп. 1-36.

62. Способ получения соединения формулы (I):



(I)

или его соли, такой как фармацевтически приемлемая соль, который включает гидролиз сложноэфирного фрагмента в соединении формулы (II):

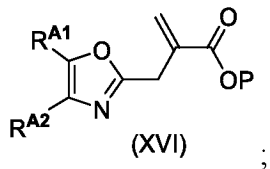


(II)

или его соли,

где  , R^{A1}, R^{A2}, R^{C} и R^{D} и R^{3} имеют значения, определенные в любом из пп. 1-36, и R^{3} представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный галогеном.

63. Способ получения соединения формулы (I) или его соли, такой как фармацевтически приемлемая соль, который включает снятие защиты с соединения формулы (XVI):

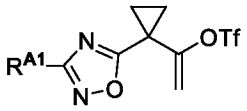


(XVI) ;

или его соли;

где R^{A1} и R^{A2} имеют значения, определенные в любом из пп. 1-36, и P представляет собой защитную группу для карбоновой кислоты, такую как *пара*-метоксибензил.

64. Способ получения соединения формулы (I) или его соли, такой как фармацевтически приемлемая соль, который включает приведение во взаимодействие соединения формулы (XXIV):



(XXIV) ;

или его соли;

с монооксидом углерода в присутствии металлического катализатора, такого как катализатор на основе палладия, с последующим гидролизом (таким как основный гидролиз, например, с применением водного K_2CO_3, с последующим подкислением) с получением соединений формулы (I);

где R^{A1} имеет значение, определенное в любом из пп. 1-36.

65. Соединение по любому из пп. 1-64, которое представлено в природной изотопной форме.

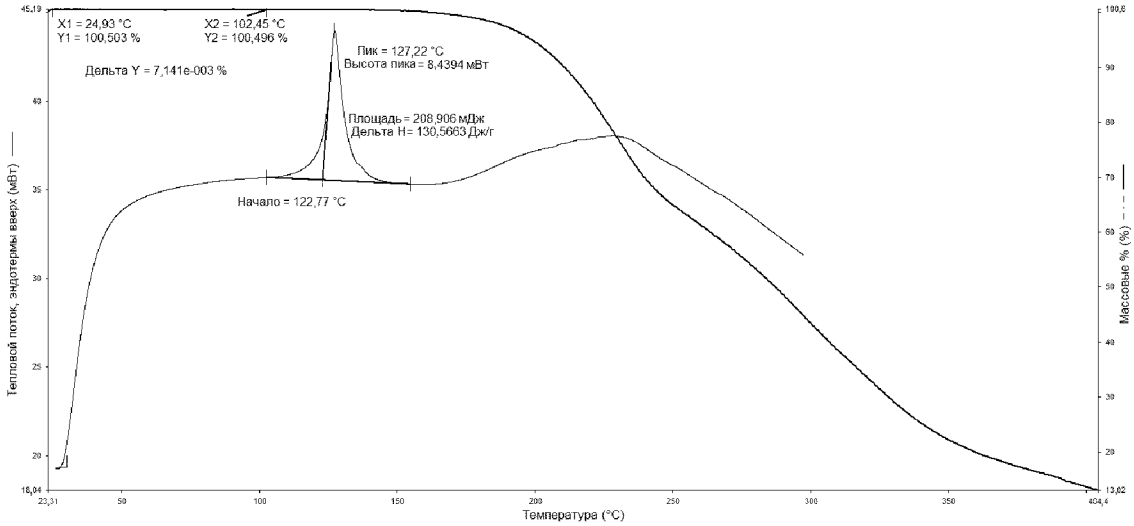
66. Соединение, фармацевтическая композиция, соединение для применения, применение, способ или процесс по любому из пп. 1-65, отличающиеся тем, что соединение формулы (I) представлено в форме его соли, такой как его фармацевтически приемлемая соль (например, трометаминная соль).

67. Соединение по п. 1, которое представляет собой трометаминную соль 2-((3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты.

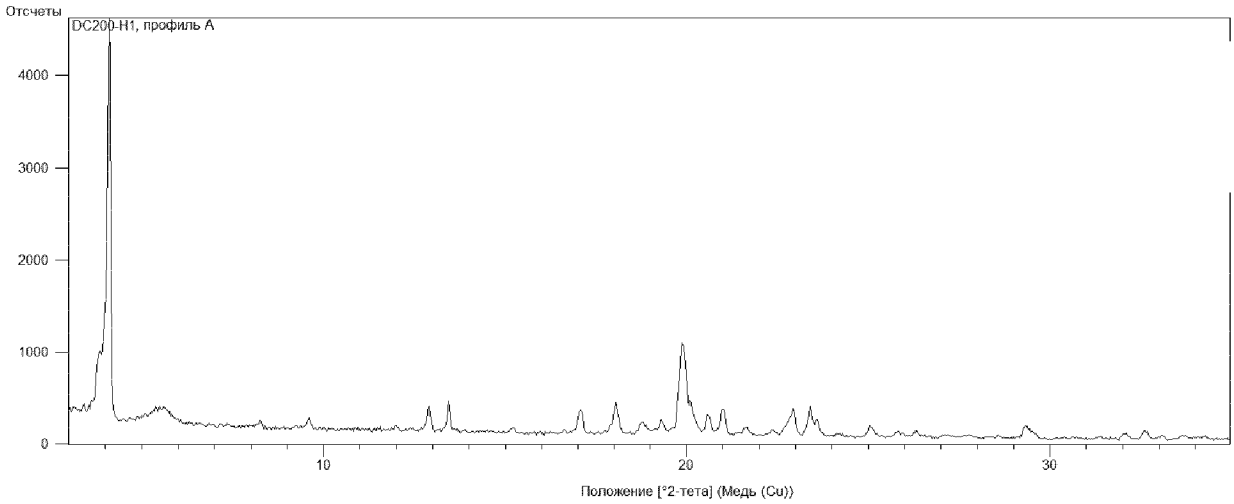
68. Соединение по п. 67, отличающееся тем, что трометаминная соль 2-((3-октил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)акриловой кислоты представлена в кристаллической форме.

69. Соединение по п. 68, отличающееся тем, что кристаллическая форма имеет профиль рентгеновской порошковой дифракции с по меньшей мере одним (например, с одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью, девятью, десятью, одиннадцатью или двенадцатью) пиком, выбранным из пиков при 12,9, 13,5, 17,0, 18,0, 19,9, 20,1, 20,6, 21,0, 23,0, 23,4, 23,6 или 29,3 (± 0,2 градуса, значения 2-тета), например, с по меньшей мере одним (например, одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью) пиками, выбранными из пиков при 12,9, 17,0, 19,9, 20,1, 23,0 и 23,4 (± 0,2 градуса, значения 2-тета).

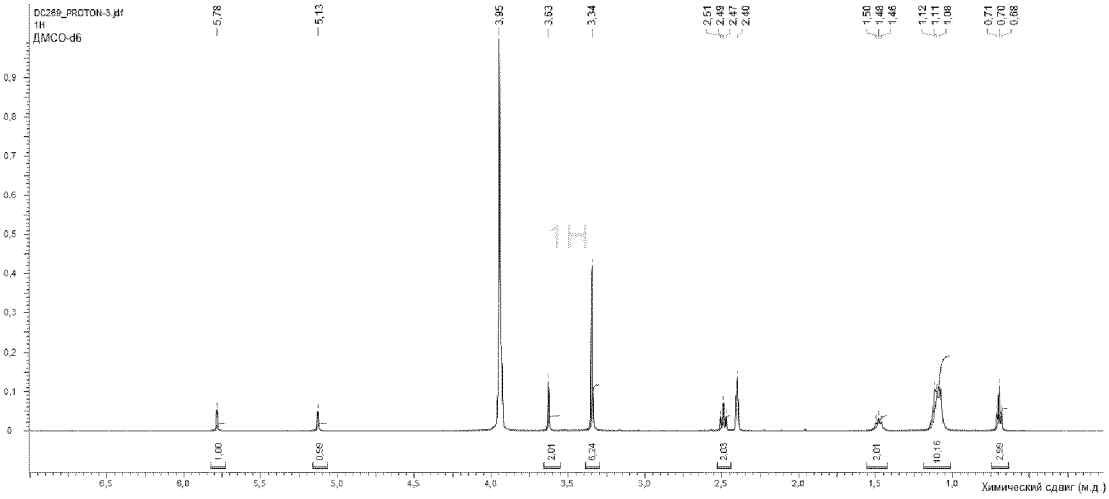
Фиг. 1


X1 = 24,93 °C
Y1 = 100,503 %
X2 = 102,45 °C
Y2 = 100,496 %
Дельта Y = 7,141e-003 %
Пик = 127,22 °C
Высота пика = 8,4394 мВт
Площадь = 208,906 мДж
Дельта H= 130,5663 Дж/г
Начало = 122,77 °C
Тепловой поток, эндотермия вверх (мВт)
Массовые % (%)
Температура (°C)
23,31
50
100
150
200
250
300
350
404,4

Фиг. 2


Отсчеты
DC200-H1, профиль A
4000
3000
2000
1000
0
10
20
30
Положение [°2-тета] (Медь (Cu))

Фиг. 3


DG269_PROTON-3.jdf
1H
ДМСО-d6
5,78
5,13
3,95
3,63
3,34
2,51
2,49
2,47
2,40
1,50
1,48
1,46
1,12
1,11
1,08
0,71
0,70
0,68
1,00
0,99
2,01
6,24
2,03
2,01
10,16
2,99
Химический сдвиг (м.д.)