



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112887** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
C07D 231/00

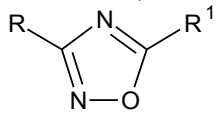
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 11155	(72) Винахідник(и): Толмачов Андрій Олексійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 07.11.2016	(73) Власник(и): Толмачов Андрій Олексійович, вул. Остапа Вишні, 5, кв. 22, м. Київ, 01103 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.12.2016	(74) Представник: Оцалюк Валентин Михайлович, реєстр. №359
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.12.2016, Бюл.№ 24	

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 3,5-ДИЗАМІЩЕНИХ 1,2,4-ОКСАДІАЗОЛІВ

(57) Реферат:

Спосіб одержання 3,5-дизаміщеного 1,2,4-оксадіазолу формули (I):



в якій

нітрил загальної формули (II):

$R-C\equiv N$,

а) обробляють $NH_2OH\cdot HCl$ та TEA в етанолі при кімнатній температурі і потім одержану реакційну суміш нагрівають при 70 °С;

б) розчинник видаляють і до одержаного проміжного амідоксиму додають карбонову кислоту формули (III):

R^1-COOH

EDC (N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід) та HOAt (1-гідроксі-7-аза-1H-бензотриазол) і залишають;

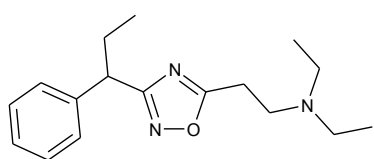
в) до одержаної суміші додають триетиламін і нагрівають, одержуючи 3,5-дизаміщений 1,2,4-оксадіазол формули (I).

UA 112887 U

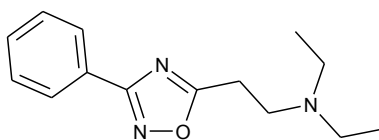
Корисна модель стосується галузі органічної хімії, а саме паралельного синтезу 3,5-дизаміщених 1,2,4-оксадіазолів, що можуть бути використанні для пошуку нових біологічно активних сполук.

Високопродуктивний скринінг (HTS) є корисним інструментом у багатьох проектах пошуку нових ліків. Для очікування високої ефективності HTS необхідні великі бібліотеки різноманітних сполук зі сприятливими фізико-хімічними профілями, які, як правило, синтезуються за допомогою паралельної хімії. Відкриття нових процедур паралельного синтезу і оптимізація умов, таким чином, є важливим напрямком у сприянні пошуку нових лікарських препаратів. Крім того, нова паралельна хімія дозволяє розширювати синтетично доступну область віртуального хімічного простору.

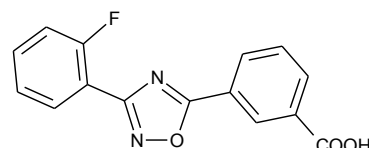
Недавній наш проект було спрямовано на пошук агоністів вільних жирних кислот рецептора 1 (GPR40) - потенційних антидіабетичних засобів. HTS-тести, дозволили визначити, що рецептор взаємодіє з досі невідомим в такій ролі 1,2,4-оксадіазольним фрагментом, який не мав достатньої кількості аналогів для продовження досліджень. Саме це і спонукало створити паралельний підхід до синтезу цих сполук. Також, 3,5-дизаміщені 1,2,4-оксадіазоли широко використовуються в медичній хімії, даний фрагмент зустрічається в експериментальних і комерційних препаратах і має прийнятний ADME профіль.



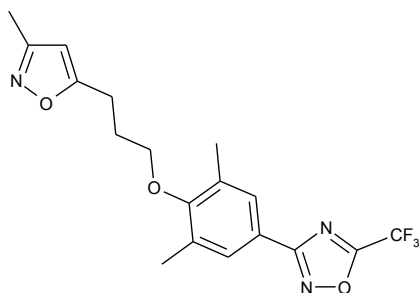
Проксазол
Розлади кишково-шлункового тракту



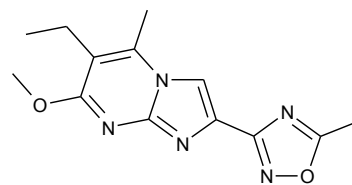
Оксоламін
Кашель



Аталурен
М'язова дистрофія Дученеа



Плеконаріл
Противірусний



Фасіплон
Анксиолітик

Літературний пошук показав кілька відомих підходів до 3,5-дизаміщених 1,2,4-оксадіазолів. На наш подив, деякі з цих методів були запропоновані лише недавно, після більше 120 років з моменту відкриття 1,2,4-оксадіазолу, що вказує на зростаючий інтерес до сполук даного типу. Про паралельний синтез, однак, було повідомлено лише в реакції між амідоксимами і карбоновими кислотами (Borg, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Luthman, K.; Csoeregh, I.; Hesselink, W.; Hacksell, U. Synthesis of 1,2,4-Oxadiazole-, 1,3,4-Oxadiazole-, and 1,2,4-Triazole-Derived Dipeptidomimetics. J. Org. Chem. 1995, 60, 3112-3120). Але цей підхід мав обмеження: амідоксими є малодоступними в порівнянні з карбоновими кислотами. Тому даний метод дозволить отримати бібліотеки низької різноманітності, а отже призведе до неефективного дослідження хімічного простору. Додаткові ознаки амідоксимів: нестабільність і відносно висока ціна, роблять ці реагенти незадовільними для умов паралельної хімії.

Після ретельного вивчення інших відомих методів, було вибрано реакцію між нітрилами і карбоновими кислотами. Нітрили є стабільнішими і дешевшими реагентами. Дійсно, наявні у великій кількості нітрили дають можливість широко варіювати замісники в С(3)-положенні кільця, таким чином, отримувати диверсифіковані бібліотеки. Але описана методика (Nowrouzi, N.; Khalili, D.; Irajzadeh, M. One-Pot Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles from Carboxylic Acids Using 4-(Dimethylamino)pyridinium Acetate as Efficient, Regenerable, and Green Catalyst with Ionic Liquid Character. J. Iran. Chem. Soc. 2014, 12, 801-806) з використанням цього підходу не підходить для паралельної хімії:

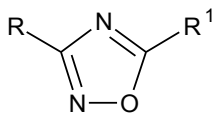
а) відсутність розчинника ускладнила б перемішування реакційної суміші при субміліомольних кількостях реагентів;

б) ацетат-аніон каталізатора 4-(диметиламіно)піридиноцтової кислоти, може реагувати з амідоксимами, що в результаті дає побічні продукти - 5-метил-1,2,4-оксадіазол;

в) не було досліджено область застосування і обмеження способу.

Відповідно, існує потреба в розробці способу одержання 3,5-дизаміщених 1,2,4-оксадіазолів через використання адаптованої паралельної реакції між нітрилами і карбоновими кислотами і її застосування до різних субстратів.

Відповідно, об'єктом корисної моделі є спосіб одержання 3,5-дизаміщеного 1,2,4-оксадіазолу формули (I):



в якій

R являє собою C₁-C₆алкіл, C₃-C₁₀циклоалкіл, C₆-C₁₀ арил або C₂-C₉гетероарил, кожен з яких необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників незалежно вибраних з C₁-C₆алкілу, C₂-C₆алкенілу, C₂-C₆алкінілу, C₁-C₆алкокси, C₃-C₁₀циклоалкілу, C₆-C₁₀арилу, C₂-C₉гетероарилу, галогену, -CN, NO₂, NH₂, -SC₁-C₆алкілу, -SOC₁-C₆алкілу, -SO₂C₁-C₆алкілу, -NSO₂C₁-C₆алкілу, -NHC₁-C₆алкілу, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NHCOOC₁-C₆алкілу, -NHCONHC₁-C₆алкілу, -CONHC₁-C₆алкілу, -COC₁-C₆алкілу, -COOC₁-C₆алкілу, -SC₁-C₆алкілу, -SOC₁-C₆алкілу або -SO₂C₁-C₆алкілу, де згадані C₁-C₆алкільні, C₂-C₆алкенільні, C₂-C₆алкінільні, C₁-C₆алкокси, C₃-C₁₀циклоалкільні, C₆-C₁₀арильні, C₂-C₉гетероарильні частини згаданих вище замісників можуть бути також заміщені одним або більшою кількістю додаткових замісників, незалежно вибраних з C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси, C₃-C₁₀циклоалкілу, C₆-C₁₀арилу, C₂-C₉ гетероарилу, галогену, -CN, NO₂ або NH₂;

R¹ являє собою C₁-C₆алкіл, C₃-C₁₀циклоалкіл, C₆-C₁₀арил або C₂-C₉гетероарил, кожен з яких необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників незалежно вибраних з C₁-C₆алкілу, C₂-C₆алкенілу, C₂-C₆алкінілу, C₁-C₆алкокси, C₃-C₁₀циклоалкілу, C₆-C₁₀арилу, C₂-C₉гетероарилу, галогену, -CN, NO₂, -SC₁-C₆алкілу, -SOC₁-C₆алкілу, -SO₂C₁-C₆алкілу, -SO₂NH₂, -NSO₂C₁-C₆алкілу, -NHC₁-C₆алкілу, -N(C₁-C₆алкіл)₂, -NHCOOC₁-C₆алкілу, -CONHC₁-C₆алкілу, -COC₁-C₆алкілу, -COOC₁-C₆алкілу, -SC₁-C₆алкілу, -SOC₁-C₆алкілу або -SO₂C₁-C₆алкілу, де згадані C₁-C₆алкільні, C₂-C₆алкенільні, C₂-C₆алкінільні, C₁-C₆алкокси, C₃-C₁₀циклоалкільні, C₆-C₁₀арильні, C₂-C₉гетероарильні частини згаданих вище замісників можуть бути також заміщені одним або більшою кількістю додаткових замісників незалежно вибраних з C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси, C₃-C₁₀циклоалкілу, C₆-C₁₀арилу, C₂-C₉гетероарилу, галогену, -CN, NO₂ або NH₂;

в якому нітрil загальної формули (II):



де R є таким як визначено вище;

а) обробляють NH₂OH·HCl та TEA в етанолі при кімнатній температурі і потім одержану реакційну суміш нагрівають при 70 °C;

б) розчинник видаляють і до одержаного проміжного амідоксиму додають карбонову кислоту формули (III):



де R¹ є таким як визначено вище;

EDC (N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід) та HOAt (1-гідроксі-7-аза-1H-бензотриазол) і залишають;

в) до одержаної суміші додають триетиламін і нагрівають, одержуючи 3,5-дизаміщений 1,2,4-оксадіазол формули (I).

На стадії в) нагрівання проводять при температурі 100-120 °C.

Термін "C₁-C₆алкіл" стосується алкільного радикалу, що має від одного до шести атомів вуглецю, і має нерозгалужену або розгалужену будову. Прикладами алкільних груп є, але не обмежується, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, 2-пентил, 3-пентил, ізопентил, неопентил, (R)-2-метилбутіл, (S)-2-метилбутіл, 3-метилбутіл, 2,3-диметилпропіл, 2,3-диметилбутіл, гексил і т.і.

Термін "C₁-C₆алкокси" стосується алкокси радикала, що має від одного до шести атомів вуглецю, що мають нерозгалужену або розгалужену будову. Алкокси групами є, але не обмежується, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, гексилокси і т.і.

Термін "C₃-C₁₀циклоалкіл", як тут використовується, стосується моно, конденсованих або місткованих біциклічних або трициклічних карбоциклічних кілець, що містять, в деяких втіленнях, від трьох до десяти атомів вуглецю. Як тут використовується, циклоалкільні кільця можуть необов'язково містити один або два подвійні зв'язки. Термін "циклоалкіл" також включає спіроциклоалкільні групи, включаючи поліциклічні системи, зв'язані через один атом. Циклоалкільними групами є, але не обмежується, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[3.2.1]октаніл, біцикло[5.2.0]нонаніл, адамантил і т.і...

Термін "C₆-C₁₀арил", як тут використовується, стосується групи, що походить від ароматичного вуглеводню, що містить шести до десяти атомів вуглецю. Прикладами таких груп є, але не обмежується, феніл і нафтил. Термін "арил" також включає конденсовані поліциклічні ароматичні системи, в яких ароматичне кільце є конденсованим з одним або більше кілець. Прикладами є, але не обмежується, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил і 2-антрацил. Також включеними в межі рамок терміну "арил", як тут використовується, є група, в якій ароматичне кільце є конденсованим з одним або більше неароматичних кілець, таким як інданіл, фенантридиніл або тетрагідронафтил, де радикал або точка приєднання знаходиться на ароматичному кільці.

Термін "C₂-C₉ гетероарил, як тут використовується, стосується ароматичної моноциклічної або біциклічної гетероциклічної групи, що має загалом від 5 до 9 атомів в кільці, і що містить від 2 до 9 атомів вуглецю і від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з азоту, кисню і сірки, за умови, що кільце згаданої групи не містить два сусідні атоми кисню або два сусідні атоми сірки. Гетероарильні групи є бензо-конденсованими циклічними системами. Прикладами гетероарильних груп є, але не обмежується, піроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, фуразаніл, тіадіазоліл, тіазоліл, тетразоліл, піридиніл, піразиніл, піримідил, піридазиніл, триазиніл, індоліл, ізоіндоліл, індолізиніл, бензофураніл, бензотіюфеніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, фуро[3,2-b]піридиніл, бензотіазоліл, бензофуразаніл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, цинолініл, фталазиніл, піридо[3,4-d]піримідил, птеридиніл і т.і.

Запропонований спосіб одержання 3,5-дизаміщених 1,2,4-оксадіазолів з нітрилів і карбонових кислот - це тристадійний процес:

1) одержання амідоксиму *in situ*;

2) конденсація амідоксиму з карбоною кислотою з утворенням О-ациламідоксиму;

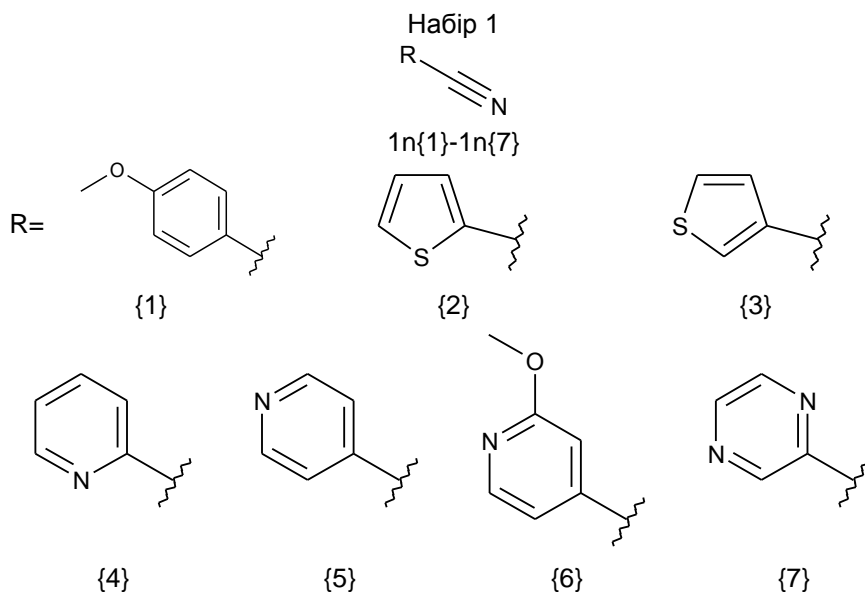
3) циклодегідратація О-ациламідоксиму.

При більш уважному вивченні цих перетворень видно, що процедура не потребує спеціальних умов реакції, наприклад, додавання реагентів краплинами, підтримки низької температури або інертної атмосфери і протікає при кімнатній або підвищеній температурі. Таким чином, реакції проводяться в шейкері печі.

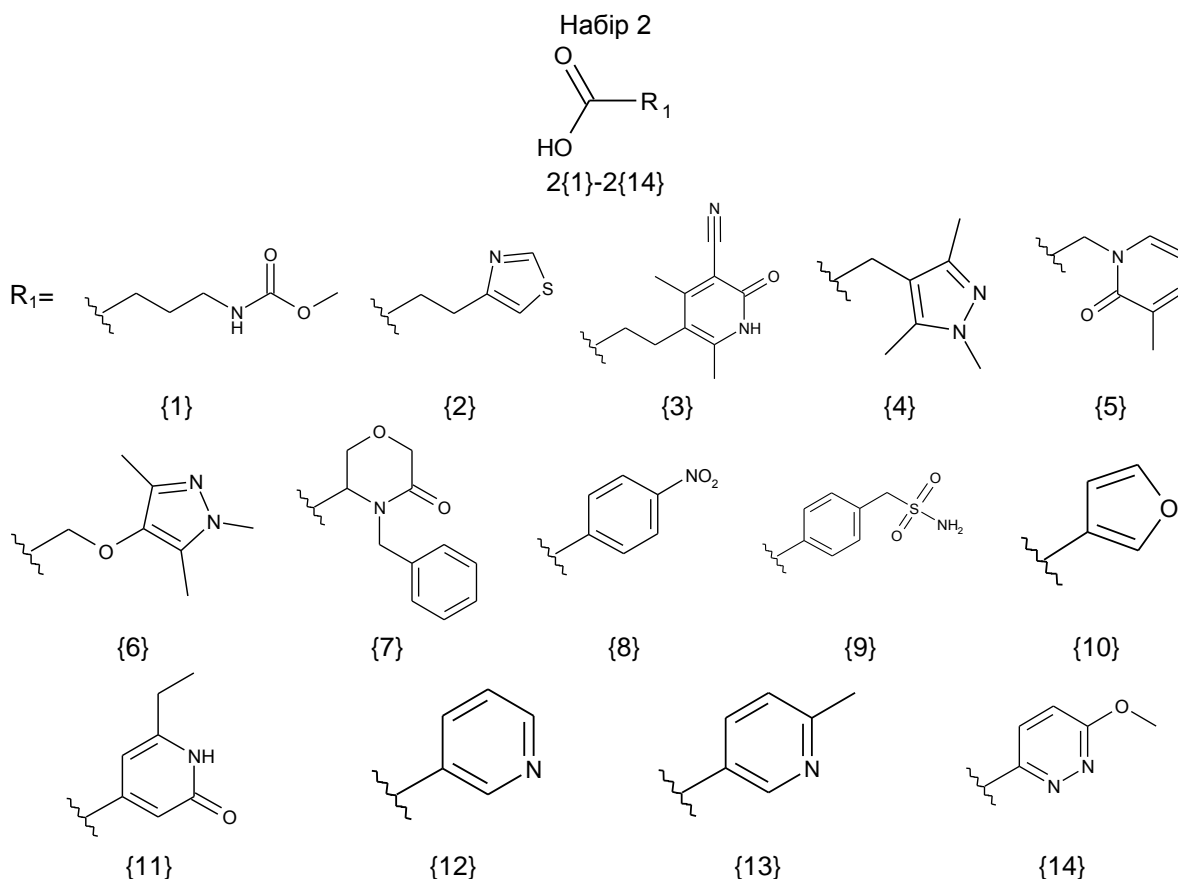
Класичний синтез амідоксимів з нітрилів і надлишку гідрохлориду гідроксиламіну (NH₂OH·HCl) проводять в метанолі або етанолі, в присутності основи, такої як NaOH, Na₂CO₃, K₂CO₃ і триетиламіну (TEA). Для отримання амідоксиму вибрали етанол, оскільки цей розчинник дозволяє помірно нагрівання для досягнення ефективного перетворення реагентів і може допомогти видалити воду шляхом азеотропної відгонки. TEA - недорога слабка основа, найбільш придатною для цієї стадії. TEA і його гідрохлорид розчинні в етанолі, тоді як інші основи зі списку мають низьку розчинність і можуть заважати ефективному перемішуванню в невеликих об'ємах. Сила цієї основи також була достатньою для проведення циклодегідратації О-ациламідоксимів.

Наш попередній досвід в реакціях ацилювання показує, що найбільш ефективним для паралельних умов конденсуючим реагентом є N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід (EDC) та 1-гідрокси-7-аза-1H-бензотриазол (HOAt). EDC широко використовується в синтезі лікарських засобів; HOAt є пригнічувачем епімеризації, безпечним і більш стабільним аналогом 1-гідроксибензотриазолу (HOBt). Ці реагенти підтримують ацилювання навіть електронодефіцитною карбоною кислотою і переносять водну обробку, оскільки не вступають в реакцію з EDC з утворенням N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилсечовини - побічного продукту, який розчинний у воді. Реакція ацилювання відбувається при кімнатній температурі, але наступна циклодегідратація О-ациламідоксиму потребує підвищених температур - 100-120 °C. Таким чином, для цих стадій було вибрано DMF як розчинник.

Для перевірки розробленого тристадійного способу з використанням нітрилів і карбонових кислот були використані наступні вихідні реагенти: 7 нітрилів (набір 1) і 14 карбонових кислот (набір 2).



5



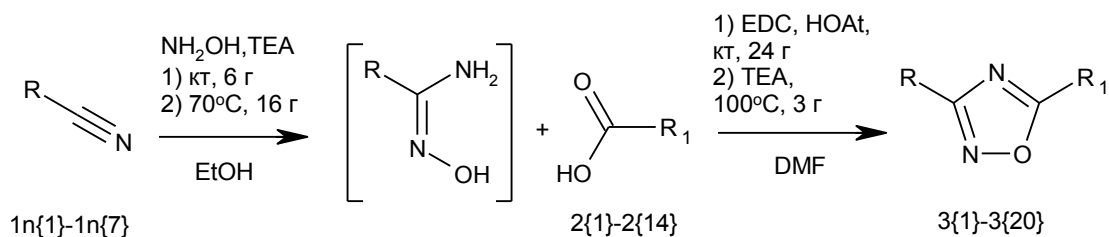
Реакції проводились в напівавтоматичному режимі паралельного моніторингу, кожен крок реєстрували за допомогою PX-МС або ЯМР, щоб гарантувати, що вибрані умови були оптимальними. Проміжні амідоксими синтезували наступним чином: суміш з нітрилу 1n (1 екв), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1,5 екв), і TEA (2 екв) в етанолі струшували в закритій посудині при кімнатній температурі протягом 6 годин і при 70 °C протягом 16 годин. Розчинник потім видаляли у вакуумі. Зазначені умови є достатніми для досягнення повної конверсії нітрилів. Амідоксими ацилювали карбоновими кислотами в присутності EDC (1,5 екв) і HOAt (1 екв) при струшуванні

10

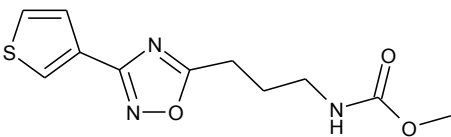
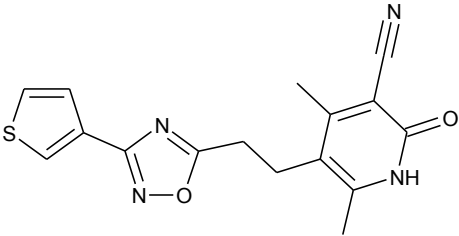
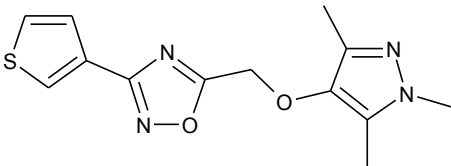
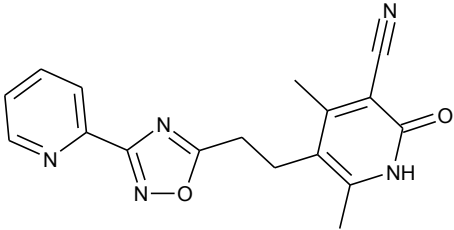
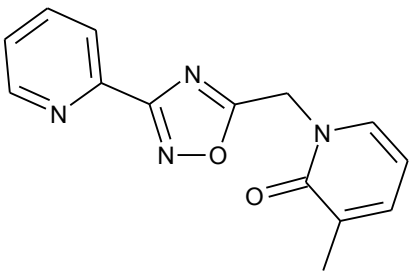
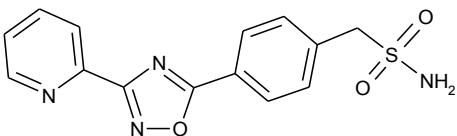
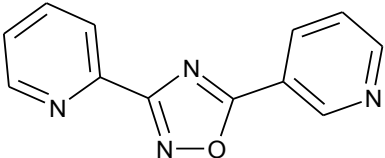
віал при кімнатній температурі протягом 24 годин. Тривалим часом реакції забезпечується повне перетворення в О-ациламідокси. Циклодегідратація 1,2,4-оксадіазолу при 100 °С в присутності TEA (1 екв) завершувалась за 3 години. Сумісність реагентів і розчинників дозволяла проводити реакції в одній системі. Екстрагуванням водного розчину за допомогою CHCl_3 одержували неочищені суміші продуктів, які аналізувалися за допомогою РХ-МС або ^1H ЯМР.

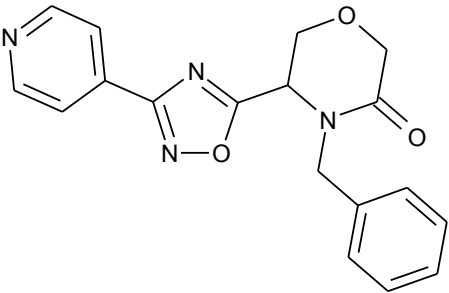
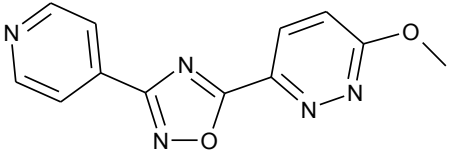
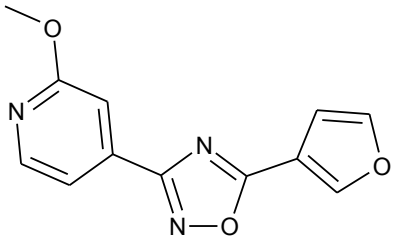
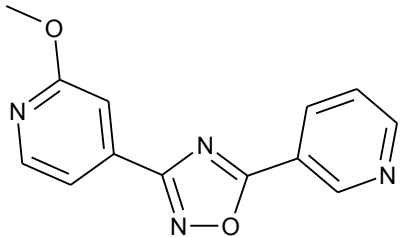
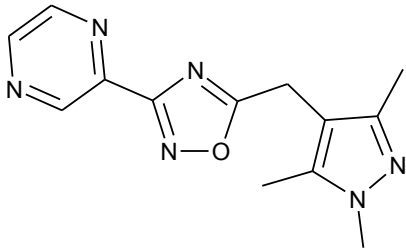
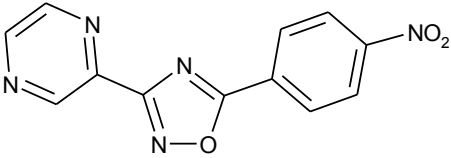
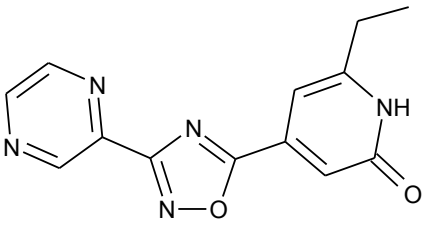
Аналіз сирих сумішей показав високу ефективність розробленого способу (Таблиця 1): водна обробка забезпечує чисті сполуки (> 90 % вміст продукту) в більшості експериментів.

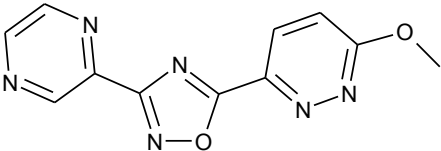
Суміші з вмістом продукту не більше 90 %, піддавали обернено-фазовій ВЕРХ; ідентичність і чистоту синтезованих сполук підтверджували ^1H , ^{13}C ЯМР і РХ-МС.



№	Продукт 3	Структура	Вміст продукту в неочищеному зразку [#] (%),	Вихід (%),*
1	3{1,2}		80	45
2	3{1,6}		88	57
3	3{2,5}		>90	66
4	3{2,7}		>90	70
5	3{2,13}		>90	76

№	Продукт 3	Структура	Вміст продукту в неочищеному зразку [#] (%),	Вихід (%),*
6	3{3,1}		85	44
7	3{3,3}		80	56
8	3{3,6}		70	43
9	3{4,3}		65	40
10	3{4,5}		>90	57
11	3{4,9}		75	47
12	3{4,12}		>90	60

№	Продукт 3	Структура	Вміст продукту в неочищеному зразку [#] (%),	Вихід (%),*
13	3{5,7}		>90	74
14	3{5,14}		87	63
15	3{6,10}		75	56
16	3{6,12}		>90	71
17	3{7,4}		>90	63
18	3{7,8}		70	54
19	3{7,11}		88	79

№	Продукт 3	Структура	Вміст продукту в неочищеному зразку [#] (%),	Вихід (%),*
20	3{7,14}		80	69

[#] - вміст продукту визначали РХ-МС або ¹Н ЯМР;

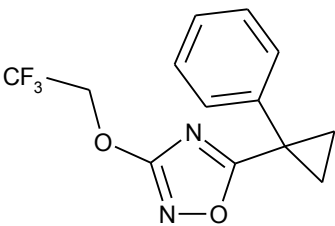
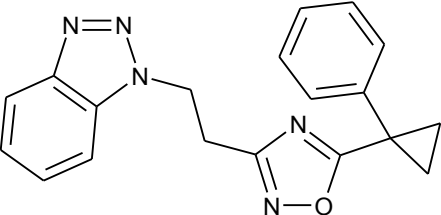
* - ізольований вихід.

Наступним кроком в процесі розробки способу було застосування розробленого підходу для синтезу набору зі щонайменше 100 сполук. Субстрати, вибрані випадковим чином з нашого складу, включають реагенти з різною реакційною здатністю і в тому числі такі, що містять додаткові функціональні групи. Вибирали такі комбінації нітрilів і карбонових кислот, щоб одержати 3-алкіл-5-алкіл-, 3-алкіл-5-арил-, 3-арил-5-арил-, і 3-арил-5-алкіл-похідні. Вибирали 30 нітрilів і 23 карбонові кислоти з привабливими фізико-хімічними властивостями і провели 120 паралельних реакцій на мілімолярній і субмілімолярній (0,2 ммоль) шкалі з використанням розробленого способу (наведені 40 прикладів, таблиці 2-5). Наступна обробка та виділення дають продукти з помірними виходами; ідентичність і чистоту сполук підтверджували ЯМР і РХ-МС. Більшість реагентів реагували нормально в умовах реакції (наприклад, 3 {3,1}, 3.2 {8,10}, і 3.4 {7,10}). Серед синтезованих сполук - відома біоактивна речовина піфексол, 5-(2-хлорфеніл)-3-(піридин-4-іл)-1,2,4-оксадіазол, який був виділений з виходом 55 % (позиція 8 в таблиці 4), що має один порядок з раніше описаним способом отримання відповідного амідоксиму (71 %, якщо стадія отримання амідоксиму і ізоляція включена). В цілому, продукти отримували з ймовірністю успіху 82 %, прийнятним значенням для триступеневого трикомпонентного процесу. Таким чином, розроблений метод відповідає всім вимогам паралельної хімії: високий показник успіху, простота і застосування.

Також розроблений спосіб було використано для одержання сполук, що є потенційними агоністами GPR40: було синтезовано і додатково модифіковано 14 похідних хлороцтової або 1-хлорпропіонової кислот з отриманням 21 1,2,4-оксадіазолу. Для цих сполук проводили клітинні тести, що показали мікромолярні та субмікромолярні потенціали інгібування для більшості 1,2,4-оксадіазолів, фармакокінетичні експерименти показали селективність відносно до інших GPRs і сприятливі профілі ADME.

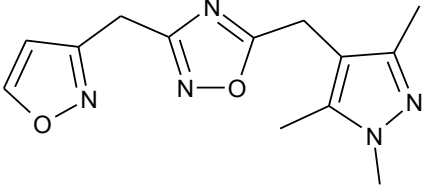
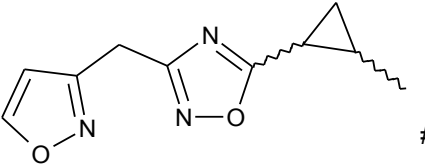
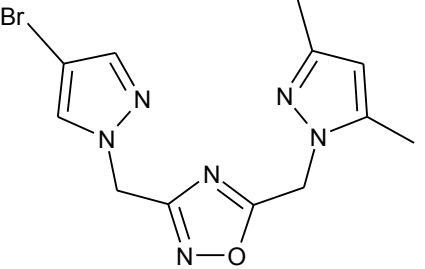
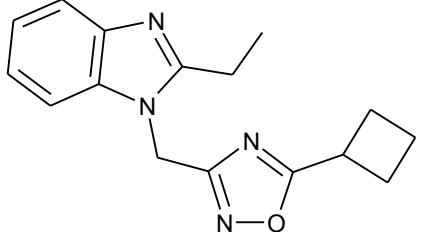
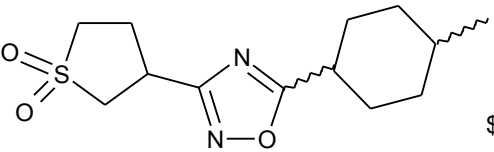
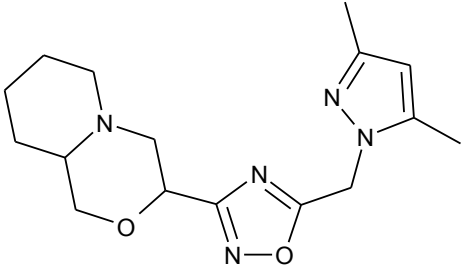
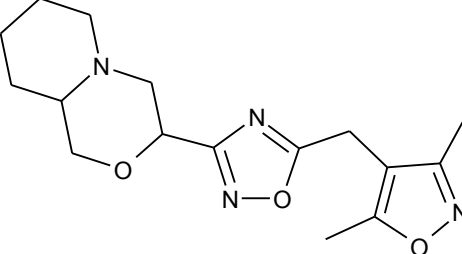
Таблиця 1

3,5-дизаміщені 1,2,4-оксадіазоли, отримані з аліфатичних нітрilів та аліфатичних кислот

№	Продукт 3.1	Структура	Вихід* (%)
1	3.1{1,5}		44
2	3.1{3,5} [‡]		47

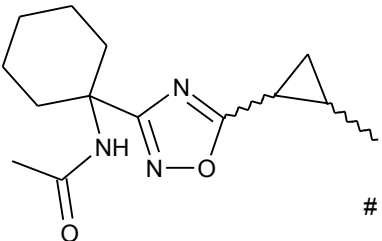
Таблиця 1

3,5-дизаміщені 1,2,4-оксадіазоли, отримані з аліфатичних нітрилів та аліфатичних кислот

№	Продукт 3.1	Структура	Вихід* (%)
3	3.1{4,4}		48
4	3.1{4,6}		52
5	3.1{6,2} [‡]		58
6	3.1{7,7}		49
7	3.1{9,8}		69
8	3.1{10,2} [‡]		55
9	3.1{10,3}		47

Таблиця 1

3,5-дизаміщені 1,2,4-оксадіазоли, отримані з аліфатичних нітрилів та аліфатичних кислот

№	Продукт 3.1	Структура	Вихід* (%)
10	3.1{13,6} [‡]		45

* - вихід чистого продукту;

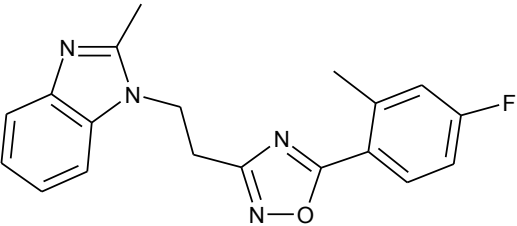
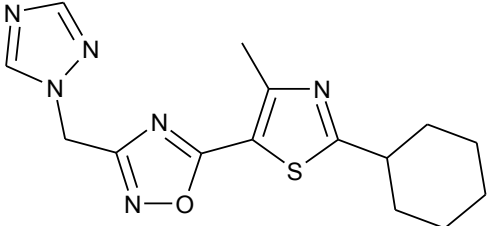
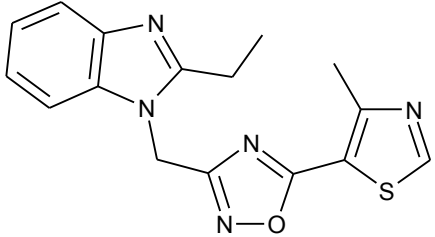
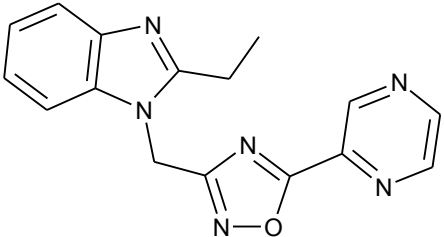
‡ - реакції проводили на субмілімолярному рівні;

- суміш ізомерів, 20/80, цис./транс,

\$ - суміші ізомерів 21/79, цис./транс.

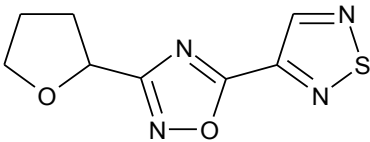
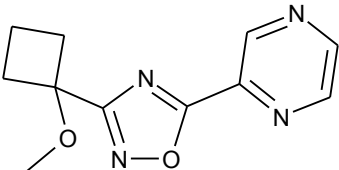
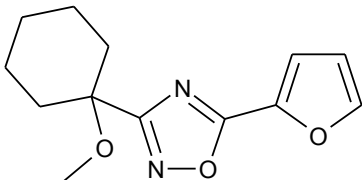
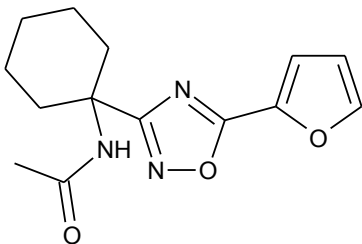
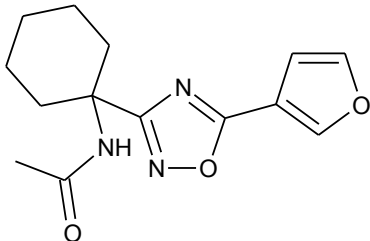
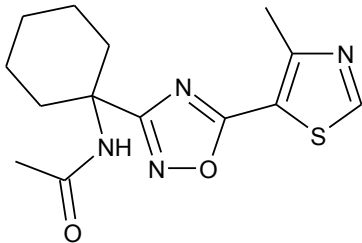
Таблиця 2

3,5-дизаміщені 1,2,4-оксадіазоли, отримані з аліфатичних нітрилів та ароматичних або гетероароматичних кислот.

№	Продукт 3.2	Структура	Вихід* (%)
1	3.2{2,3} [‡]		44
2	3.2{5,9}		41
3	3.2{7,8} [‡]		74
4	3.2{7,13} [‡]		50

Таблиця 2

3,5-дизаміщені 1,2,4-оксадіазоли, отримані з аліфатичних нітрилів та ароматичних або гетероароматичних кислот.

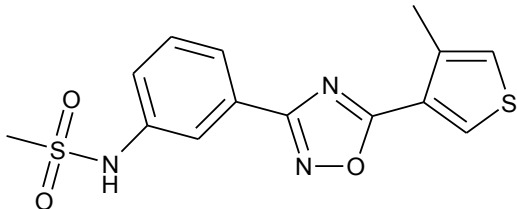
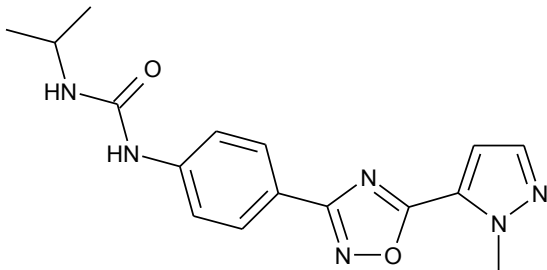
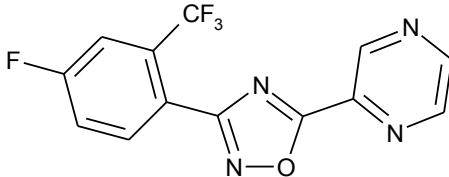
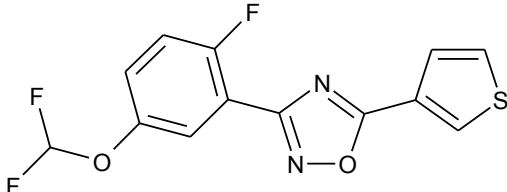
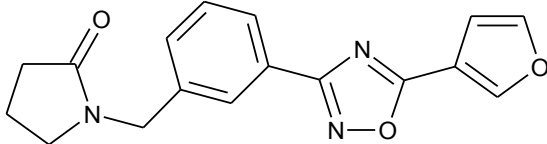
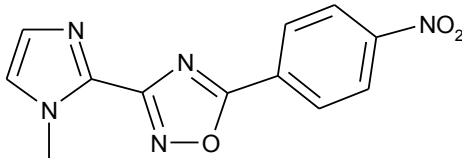
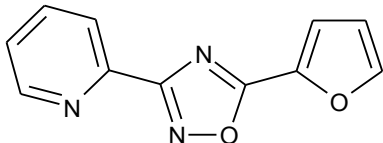
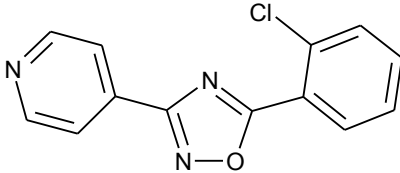
№	Продукт 3.2	Структура	Вихід* (%)
5	3.2{8,10}		42
6	3.2{11,13}		57
7	3.2{12,4} [‡]		45
8	3.2{13,4}		59
9	3.2{13,5}		43
10	3.2{13,8} [‡]		50

* - вихід чистого продукту;

[‡] - реакції проводили на субмілімолярному рівні.

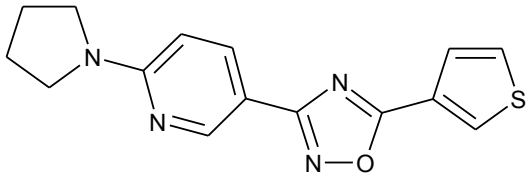
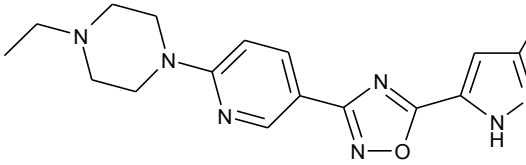
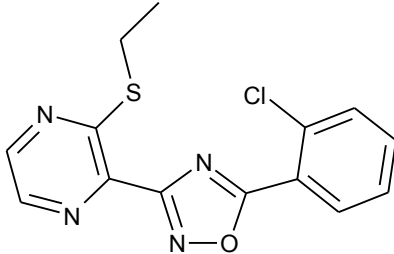
Таблиця 3

3,5-дизаміщені 1,2,4-оксадіазоли, отримані з ароматичних або гетероароматичних нітрilів та ароматичних або гетероароматичних кислот.

№	Продукт 3.3	Структура	Вихід* (%)
1	3.3{2,7}		75
2	3.3{3,12} [‡]		73
4	3.3{4,13}		42
5	3.3{5,6}		43
3	3.3{6,5} [‡]		42
6	3.3{10,1}		86
7	3.3{12,4}		47
8	3.3{13,2} Піфексол		55

Таблиця 3

3,5-дизаміщені 1,2,4-оксадіазоли, отримані з ароматичних або гетероароматичних нітрилів та ароматичних або гетероароматичних кислот.

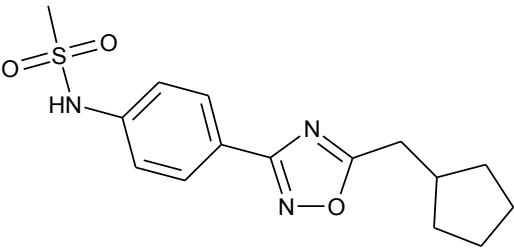
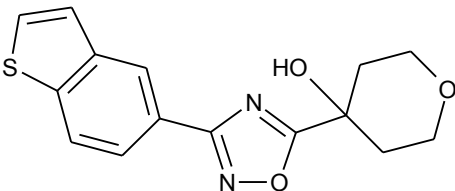
№	Продукт 3.3	Структура	Вихід* (%)
9	3.3{15,6}		59
10	3.3{16,11} [‡]		50
11	3.3{17,2} [‡]		63

* - вихід чистого продукту;

[‡] - реакції проводили на субмілімолярному рівні.

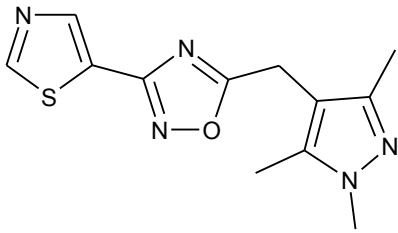
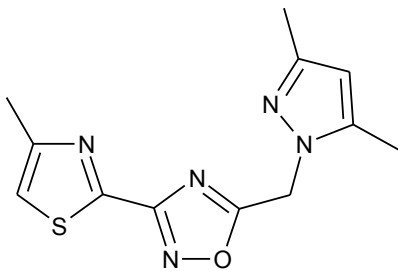
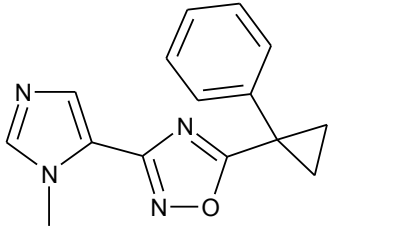
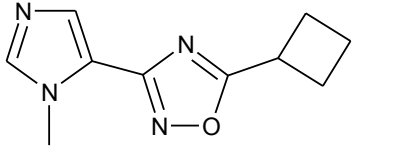
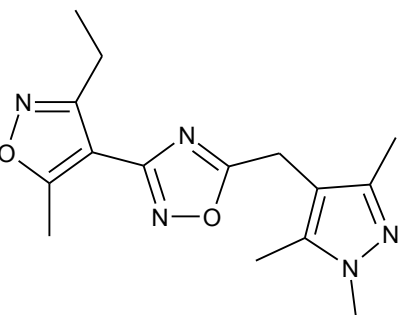
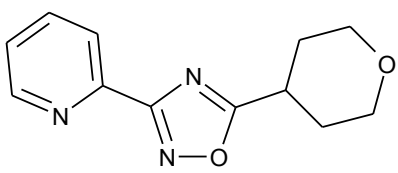
Таблиця 4

3,5-дизаміщені 1,2,4-оксадіазоли, отримані з ароматичних або гетероароматичних нітрилів та аліфатичних кислот.

№	Продукт 3.4	Структура	Вихід* (%)
1	3.4{1,1} [‡]		46
2	3.4{7,10}		44

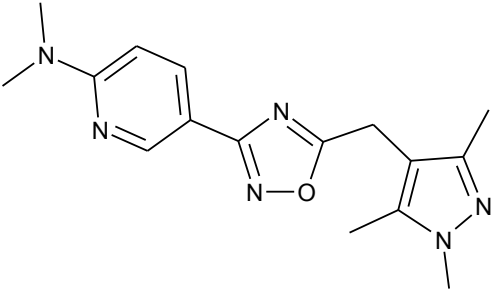
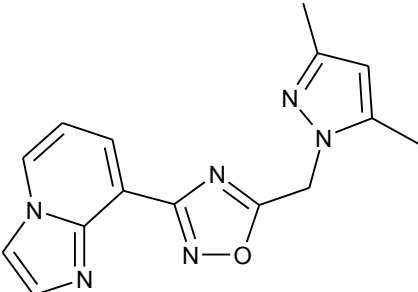
Таблиця 4

3,5-дизаміщені 1,2,4-оксадіазоли, отримані з ароматичних або гетероароматичних нітрilів та аліфатичних кислот.

№	Продукт 3.4	Структура	Вихід* (%)
3	3.4{8,4}		72
4	3.4{9,2} [‡]		44
5	3.4{10,5}		88
6	3.4{10,7}		52
7	3.4{11,4} [‡]		49
8	3.4{12,9} [‡]		44

Таблиця 4

3,5-дизаміщені 1,2,4-оксадіазоли, отримані з ароматичних або гетероароматичних нітрilів та аліфатичних кислот.

№	Продукт 3.4	Структура	Вихід* (%)
9	3.4{14,4}		58
10	3.4{18,2}		52

* - вихід чистого продукту;

† - реакції проводили на субмілімолярному рівні.

Був розроблений легкий одnoreакторний спосіб паралельного синтезу 3,5-дизаміщених 1,2,4-оксадіазолів. Перевірка на 141 субстратах із застосуванням мілімолярного або субмілімолярного масштабування показали, що підхід повністю задовольняє паралельним критеріям синтезу:

1) оснований на вихідних реагентах, комерційно доступних у великому різноманітті, що дозволяє широко варіювати замісники у 3-му і 5-му положеннях 1,2,4-оксадіазольного кільця.

2) простий у виконанні: використовується поширене лабораторне обладнання (шейкер, піч).

3) може бути застосований до різних реагентів і є толерантним до додаткових функціональних груп у субстратах.

Винахідник вважає, що запропонований підхід буде корисним для дослідників, які шукають простий і швидкий доступ до великих наборів 3,5-дизаміщених 1,2,4-оксадіазолів.

Експериментальна частина

Всі хімічні речовини і розчинники були отримані з Enamine і використані без додаткової очистки. ЯМР-спектри знімали на спектрометрі Bruker Avance DRX 400 і Bruker Avance DRX 500 з використанням DMSO-d₆ як розчинника і тетраметилсилану (TMC) як внутрішнього стандарту. ІЧ-спектри знімали на Perkin-Elmer Spectrum BX II. Елементний аналіз проводили на мікроаналізаторі Vario MICRO Cube (Elementar). Точки плавлення визначали на апараті Buchi для визначення температури плавлення і дані представлені у некорегованому вигляді. Дані РХ-МС були отримані на Agilent 1100 HPLC системі, оснащений діодною матрицею і мас-селективним детектором, колонка: Zorbax SB-C18, 4,6 мм × 15 мм. Елюент, А, ацетонітрил - вода з 0,1 % TFA (95:5); В, вода з 0,1 % TFA. Неочищені зразки з вмістом продукту нижче 90 % очищали системою компанії Agilent 1200 ВЕРХ, що використовують різні градієнти в залежності від величини ClogP конкретної сполуки.

Загальна методика паралельного синтезу 3,5-дизаміщених 1,2,4-оксадіазолів з нітрilів та карбонових кислот.

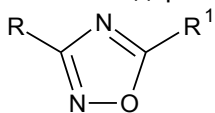
Суміш тіофен-2-карбонітрилу 1n{2} (1 ммоль), NH₂ОН·HCl (1,5 ммоль) та ТЕА (2 ммоль) в етанолі струшували в закритій 8 мл віалі при кімнатній температурі на орбітальній струшувальній платформі протягом 6 годин. Потім реакційну суміш нагрівали при 70 °С в печі протягом 16 годин. Розчинник видаляли після нагрівання з використанням роторного

випаровувача. До *in situ* отриманого амідоксиму додавали 2-(3-метил-2-оксопіридин-1(2H)-ил)оцтову кислоту 2{5} (1 ммоль), EDC (1,5 ммоль) та HOAt (0,7 мл 20 % розчин у DMF за масою) і суміш струшували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Циклодегідратація проводилася в присутності триетиламіну (1 ммоль) при нагріванні реакційної суміші при 100 °C протягом 3 годин. Далі додавали 3 мл води і суміш екстрагували CHCl_3 . Фазу хлороформу двічі промивали водою та випарювали. Вихід: 180 мг, 66 %.

Ідентичні умови були застосовані до решти сполук. Для реакцій на субмілімолярному рівні кількості реагентів були скорочені відповідним чином.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб одержання 3,5-дизаміщеного 1,2,4-оксадіазолу формули (I):



в якій

R являє собою C_1 -Салкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_6 - C_{10} арил або C_2 - C_9 гетероарил, кожен з яких необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{10} циклоалкілу, C_6 - C_{10} арилу, C_2 - C_9 гетероарилу, галогену, -CN, NO_2 , NH_2 , - SC_1 - C_6 алкілу, - SOC_1 - C_6 алкілу, - SO_2C_1 - C_6 алкілу, - NSO_2C_1 - C_6 алкілу, - NHC_1 - C_6 алкілу, - $\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 алкіл) $_2$, - NHCOOC_1 - C_6 алкілу, - NHCONHC_1 - C_6 алкілу, - CONHC_1 - C_6 алкілу, - COC_1 - C_6 алкілу, - COOC_1 - C_6 алкілу, - SC_1 - C_6 алкілу, - SOC_1 - C_6 алкілу або - SO_2C_1 - C_6 алкілу, де згадані C_1 - C_6 алкільні, C_2 - C_6 алкенільні, C_2 - C_6 алкінільні, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{10} циклоалкільні, C_6 - C_{10} арильні, C_2 - C_9 гетероарильні частини згаданих вище замісників можуть бути також заміщені одним або більшою кількістю додаткових замісників, незалежно вибраних з C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{10} циклоалкілу, C_6 - C_{10} арилу, C_2 - C_9 гетероарилу, галогену, -CN, NO_2 або NH_2 ;

R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_6 - C_{10} арил або C_2 - C_9 гетероарил, кожен з яких необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{10} циклоалкілу, C_6 - C_{10} арилу, C_2 - C_9 гетероарилу, галогену, -CN, NO_2 , - SC_1 - C_6 алкілу, - SOC_1 - C_6 алкілу, - SO_2C_1 - C_6 алкілу, - SO_2NH_2 , - NSO_2C_1 - C_6 алкілу, - NHC_1 - C_6 алкілу, - $\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 алкіл) $_2$, - NHCOOC_1 - C_6 алкілу, - CONHC_1 - C_6 алкілу, - COC_1 - C_6 алкілу, - COOC_1 - C_6 алкілу, - SC_1 - C_6 алкілу, - SOC_1 - C_6 алкілу або - SO_2C_1 - C_6 алкілу, де згадані C_1 - C_6 алкільні, C_2 - C_6 алкенільні, C_2 - C_6 алкінільні, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{10} циклоалкільні, C_6 - C_{10} арильні, C_2 - C_9 гетероарильні частини згаданих вище замісників можуть бути також заміщені одним або більшою кількістю додаткових замісників, незалежно вибраних з C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_{10} циклоалкілу, C_6 - C_{10} арилу, C_2 - C_9 гетероарилу, галогену, -CN, NO_2 або NH_2 ;

в якому нітрал загальної формули (II):



де R є таким як визначено вище;

а) обробляють $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ та TEA в етанолі при кімнатній температурі і потім одержану реакційну суміш нагрівають при 70 °C;

б) розчинник видаляють і до одержаного проміжного амідоксиму додають карбонову кислоту формули (III):



де R^1 є таким як визначено вище;

EDC (N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодімід) та HOAt (1-гідроксі-7-аза-1H-бензотриазол) і залишають;

в) до одержаної суміші додають триетиламін і нагрівають, одержуючи 3,5-дизаміщений 1,2,4-оксадіазол формули (I).

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що нагрівання на стадії в) проводять при температурі 100-120 °C.