



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75871** (13) **C2**  
(51) **МПК (2006)****C07D 413/04** (2006.01)**C07D 401/04** (2006.01)**A61K 31/4439** (2006.01)**A61K 31/4725** (2006.01)**A61K 31/497** (2006.01)**A61P 25/00**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**  
**ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД****(54) ПОХІДНІ 1,2,4-ОКСАДІАЗОЛУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК АНТАГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРУ МЕТАБОТРОПІЧНОГО ГЛЮТАМАТУ**

1

2

**(21)** 2002032079**(22)** 18.08.2000**(24)** 15.06.2006**(86)** PCT/US00/22618, 18.08.2000**(31)** 60/149,464**(32)** 19.08.1999**(33)** US**(46)** 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.**(72)** Ван Вагенен Бредфорд, US, Сторманн Томас М., US, Мой Скотт Т., US, Шіхан Сьюзен М., US, Маклеод Дональд А., US, Сміт Деріл Л., US, Айзек Метвін Бенджамін, KN, Слассі Абделмалік, CA**(73)** ЕН ПІ ЕС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., US**(56)** US 3647809, 7.03.1972

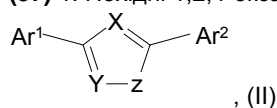
WO 9817652 A1, 30.04.1998

US 4022901, 10.03.1977

WO 9703967 A1, 6.02.1997

WO 9422846 A1, 13.10.1994

JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 32, no. 8, 1967-08-11, pages 2430-2433

**(57)** 1. Похідні 1,2,4-оксадіазолу формули II:

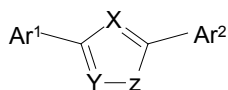
у якій X і Y являють собою N;

Z являє собою O;

Ar<sup>1</sup> являє собою 2-піридил;Ar<sup>2</sup> являє собою феніл;причому принаймні одна з груп Ar<sup>1</sup> і Ar<sup>2</sup> є заміщеною одним або кількома залишками, вибраними з групи, яка включає -F, -Cl, -Br, -I, -SR, -SOR, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NRR', -OCOR, -OCONRR', -NRCOR', -NRCO<sub>2</sub>R', -CN, -CO<sub>2</sub>R, -CONRR', -C(O)R, -CH(OR)R', -CH<sub>2</sub>(OR), CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, циклоалкіл, алкіл-арил, гетероциклоалкіл та арил;де R або R' вибрані з групи, яка включає H, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, циклоалкіл, алкіл-арил, гетероциклоалкіл, арил, та де R і R' можуть об'єднуватися з утворенням кільця,

за умови, що сполука не являє собою 3-(2-піридил)-5-(2-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(2-піридил)-5-феніл-1,2,4-оксадіазол або 3-(2-піридил)-5-[3-(трифторметил)феніл]-1,2,4-оксадіазол, або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Ar<sup>2</sup> заміщений одним або кількома залишками, вибраними з групи, яка включає CF<sub>3</sub>, Cl, F, Br, CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub> та CN.3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Ar<sup>1</sup> заміщений одним або кількома залишками, вибраними з групи, яка включає CF<sub>3</sub>, F та Cl.4. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що є вибраною з групи, яка включає 3-(2-піридил)-5-(3,5-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(2-піридил)-5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(2-піридил)-5-(3-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(2-піридил)-5-(2,5-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(2-піридил)-5-(3,5-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(2-піридил)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(2-піридил)-5-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(2-піридил)-5-(3-хлор-5-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(2-піридил)-5-(3-фтор-5-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(2-піридил)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(5-хлорпірид-2-ил)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(5-фторпірид-2-ил)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(5-фторпірид-2-ил)-5-(3-ціано-5-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(3-фторпірид-2-ил)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(3-хлор-5-трифторметилпірид-2-ил)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(2-піридил)-5-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(2-піридил)-5-(2-хлор-5-метилтіофеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(2-піридил)-5-(2,5,6-трифторфеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(2-піридил)-5-(2,5,6-трифторфеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(2-піридил)-5-(3-бромфеніл)-1,2,4-оксадіазол та їх фармацевтично прийнятні солі. 5. Застосування фармацевтично прийнятної кількості сполуки формули II:**C2** (13)**75871** (11)**UA** (19)



(II)

у якій X і Y являють собою N;

Z являє собою O;

Ar<sup>1</sup> являє собою 2-піридил;

Ar<sup>2</sup> являє собою феніл;

причому принаймні одна з груп Ar<sup>1</sup> і Ar<sup>2</sup> є заміщеною одним або кількома залишками, вибраними з групи, яка включає -F, -Cl, -Br, -I, -SR, -SOR, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NRR', -OCOR, -OCONRR', -NRCOR', -NRCO<sub>2</sub>R', -CN, -CO<sub>2</sub>R, -CONRR', -C(O)R, -CH(OR)R', -CH<sub>2</sub>(OR), CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, циклоалкіл, алкіл-арил, гетероциклоалкіл та арил;

де R або R' вибрані з групи, яка включає H, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, циклоалкіл, алкіл-арил, гетероциклоалкіл, арил, та де R і R' можуть об'єднуватися з утворенням кільця, за умови, що сполука не являє собою

3-(2-піридил)-5-(2-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(2-піридил)-5-феніл-1,2,4-оксадіазол або 3-(2-піридил)-5-[3-(трифторметил)феніл]-1,2,4-оксадіазол;

для виготовлення лікарського засобу для лікування хвороб, пов'язаних з метаболічними глутаматними рецепторами.

6. Застосування за п. 5, яке **відрізняється** тим, що Ar<sup>2</sup> заміщений одним або кількома залишками, вибраними з групи, яка включає CF<sub>3</sub>, Cl, F, Br, CH<sub>3</sub>, CN та SCH<sub>3</sub>.

7. Застосування за п. 6, яке **відрізняється** тим, що Ar<sup>1</sup> заміщений одним або кількома залишками, вибраними з групи, яка включає CF<sub>3</sub>, F та Cl.

8. Застосування за п. 5, яке **відрізняється** тим, що хвороба, пов'язана з метаболічними глутаматними рецепторами, являє собою неврологічну хворобу або розлад.

9. Застосування за п. 5, яке **відрізняється** тим, що хвороба, пов'язана з метаболічними глутаматними рецепторами, являє собою психіатричну хворобу.

10. Застосування за п. 5, яке **відрізняється** тим, що хвороба або розлад вибрані з групи, яка включає удар, травму голови, анемічне ураження, ішемічне ураження, гіпоглікемію, епілепсію, біль, мігрень, хворобу Паркінсона, вікове слабоумство, хорею Гентінгтона і хворобу Альцгеймера.

11. Застосування за п. 5, яке **відрізняється** тим, що хвороба або розлад вибрані з групи, яка включає шизофренію та депресію.

У винаході запропоновано сполуки, активні стосовно метаболічних рецепторів глутамату, та які є корисними для лікування неврологічних і психіатричних хвороб і розладів.

Нещодавні досягнення у виявленні нейрофізіологічного значення метаболічних рецепторів глутамату встановили, що ці рецептори є корисними мішенями для ліків у терапії гострих і хронічних неврологічних і психіатричних розладів та хвороб. Проте, головним завданням реалізації цієї перспективи є створення субтип-селективних сполук метаболічного рецептору глутамату.

Глутамат є головним нейромедіатором збудження в центральній нервовій системі (ЦНС) ссавців. Глутамат впливає на центральні нейрони шляхом зв'язування і, таким чином, активуючи рецептори на поверхні клітин. Ці рецептори були розподілені на два головні класи - іонотропні та метаболічні рецептори глутамату, залежно від структурних рис рецепторних білків, засобів, завдяки яким рецептори передають сигнали у клітину та фармакологічних особливостей.

Метаболічні рецептори глутамату (mGluRs) є G-білок-зв'язаними рецепторами, що активують різноманітні системи внутрішньоклітинних вторинних посередників після зв'язування глутамату. Активація mGluRs в інтактних нейронах ссавців викликає одну або кілька наступних відповідей: активація фосфоліпази C; підвищення гідролізу фосфатидилінозиту (PI); вивільнення внутрішньоклітинного кальцію; активація фосфоліпази D; активація або інгібування аденілатциклази; збільшення або зменшення утворення циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ); активація гуанілілатциклази;

збільшення утворення циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ); активація фосфоліпази A<sub>2</sub>; підвищення вивільнення арахідонової кислоти; і підвищення або зменшення активності потенціал- та лігандзалежних іонних каналів. [Schoepp et al., Trends Pharmacol. Sci. 74:13 (1993); Schoepp, Neurochem. Int. 24:439 (1994); Pin et al., Neuropharmacology 34:1 (1995)].

Вісім окремих mGluR субтипів, названі mGluR1-mGluR8, були ідентифіковані молекулярним клонуванням. Дивіться, наприклад, [Nakanishi, Neuron 13:1031 (1994); Pin et al., Neuropharmacology 34:1 (1995); Knopfel et al., J. Med. Chem. 38:1417 (1995)]. Подальше рецепторне різноманіття має місце через експресію альтернативних сплайсингових форм певних mGluR субтипів. [Pin et al., PNAS 89:10331 (1992); Minakami et al., BBRC 799:1136 (1994); Joly et al., J. Neurosci. 75:3970(1995)].

Субтипи метаболічного рецептору глутамату можуть бути підрозподілені на три групи, Група I, Група II та Група III mGluRs, залежно від гомології послідовності амінокислот, систем вторинних посередників, використовуваних рецепторами, а також за їхніми фармакологічними характеристиками. [Nakanishi, Neuron 73:1031 (1994); Pin et al., Neuropharmacology 34:1 (1995); Knopfel et al., J. Med. Chem. 38:1417 (1995)].

Група I mGluRs містить mGluR1, mGluR5, та їх альтернативні сплайсингові варіанти. Зв'язування агоністів з цими рецепторами приводить до активації фосфоліпази C і наступної мобілізації внутрішньоклітинного кальцію. Для демонстрації цих ефектів були використані електрофізіологічні дос-

лідження, наприклад, в ооцитах *Xenopus*, що експресують рекомбінантні mGluR1 рецептори. Дивіться, наприклад, [Masu et al., *Nature* 349:760 (1991); Pin et al., *PNAS* 89:10331 (1992)]. Подібні результати були досягнуті з ооцитами, що експресують рекомбінантні mGluR5 рецептори. [Abe et al., *J. Biol. Chem.* 267:13361 (1992); Minakami et al., *BBRC* 799:1136 (1994); Joly et al., *J. Neurosci.* 15:3970 (1995)]. Як альтернатива, активація агоністом рекомбінантних mGluR1 рецепторів, експресованих у клітинах яєчників китайського ховрашка (CHO) стимулює гідроліз PI, утворення цАМФ і вивільнення арахідонової кислоти, що вимірювали стандартними біохімічними тестами. [Aramori et al., *Neuron* 8:757 (1992)].

Для порівняння, активація mGluR5 рецепторів, експресованих в CHO клітинах, стимулює гідроліз PI і утворення внутрішньоклітинних кальцієвих транзентів, але жодної стимуляції утворення цАМФ або вивільнення арахідонової кислоти не спостерігалось. [Abe et al., *J. Biol. Chem.* 267:13361 (1992)]. Проте, активація mGluR5 рецепторів, експресованих в LLC-PK1 клітинах приводить до гідролізу PI і підвищеного утворення цАМФ. [Joly et al., *J. Neurosci.* 15:3970 (1995)]. Сила агоністів для Групи I mGluRs складається наступним чином квізквалат>глутамат>іботенат>(2S, 1'S, 2'S)-2-карбоксциклопропіл)глїцин (L-CCG-I)>(1S, 3R)-1-аміноциклопентан-1,3-дикарбонова кислота (ACPD). Квізквалат є відносно селективним для Групи I рецепторів, порівняно з Групою II і Групою III mGluRs, але він також є сильним активатором іонотропних AMPA рецепторів. xPin et al., *Neuropharmacology* 34:1; Knopfel et al., *J. Med. Chem.* 38:1417 (1995)і.

Брак субтип-специфічних mGluR агоністів і антагоністів ускладнює вивчення фізіологічної ролі певних mGluRs, і mGluR-пов'язаних патофізіологічних процесів, що впливають на ЦНС, які ще потрібно вивчати. Проте, робота з наявними неспецифічними агоністами й антагоністами дозволила виявити деякі загальні властивості Групи I mGluRs порівняно з Групою II і Групою III mGluRs.

Спроби виявити фізіологічну роль Групи I mGluRs підтверджують, що активація цих рецепторів викликає збудження нейронів. Різноманітні дослідження показали, що ACPD може викликати постсинаптичне збудження при дії на нейрони в гіпокампі, корі головного мозку, мозжечку й таламусі, а також інших ділянках мозку. Доказ свідчить, що це збудження відбувається завдяки прямій активації постсинаптичних mGluRs, але також було припущено, що відбувається активація пресинаптичних mGluRs, що приводить до підвищеного вивільнення нейромедіатора. [Baskys, *Trends Pharmacol. Sci.* 75:92 (1992); Schoepp, *Neurochem. Int.* 24:439 (1994); Pin et al., *Neuropharmacology* 34:1(1995)].

Фармакологічні дослідження довели, що Група I mGluRs - це медіатори такого механізму збудження. Ефекти ACPD можуть бути відтворювані низькими концентраціями квізквалату за присутності iGluR антагоністів. [Hu et al., *Brain Res.* 568:339 (1991); Greene et al., *Eur. J. Pharmacol.* 226:279 (1992)]. Відомі дві фенілглїцинові сполуки, що активують mGluRI, а саме (S)-3-гідроксифенілглїцин

((S)-3HPG) та (S)-3,5-дигідроксифенілглїцин ((S)-DHPG), також викликають збудження. [Watkins et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 15:33 (1994)]. Крім того, збудження може бути блокованим (S)-4-карбоксифенілглїцином ((S)-4CPG), (S)-4-карбокси-3-гідроксифенілглїцином ((S)-4C3HPG) та (+)-альфа-метил-4-карбоксифенілглїцином ((+)-MCPG) - сполуками, відомими як mGluRI антагоністи. [Eaton et al., *Eur. J. Pharmacol.* 244:195 (1993); Watkins et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 15:333 (1994)].

Метаботропні рецептори глутамату беруть участь в кількох нормальних процесах ЦНС ссавців. Було показано, що активація mGluRs є необхідною для викликання гіпокампаального довготривалого потенціювання та довготривалого пригнічення мозжечку. [Bashir et al., *Nature* 363:347 (1993); Bortolotto et al., *Nature* 368:740 (1994); Aiba et al., *Cell* 79:365 (1994); Aiba et al., *Cell* 79:377 (1994)]. Була також показана роль активації mGluR в ноцицепції та анальгезії. [Meller et al., *Neuroreport* 4: 879 (1993)]. Крім того, було припущено, що активація mGluR грає модуляторну роль в різноманітних інших нормальних процесах, включаючи синаптичну передачу, розвиток нейронів, апоптичну загибель нейронів, синаптичну пластичність, відчуття простору, нюхову пам'ять, центральний контроль серцевої активності, здатність прокидатися, моторний контроль і контроль вестибуло-окулярного рефлексу. Загалом, дивіться [Nakanishi, *Neuron* 13: 1031 (1994); Pin et al., *Neuropharmacology* 34:1; Knopfel et al., *J. Med. Chem.* 38:1417(1995)].

Також було припущено, що метаботропні рецептори глутамату відіграють роль у різноманітних патофізіологічних процесах і станах хвороби, вражаючих ЦНС. До них належать удар, травма голови, аноксичні та ішемічні ураження, гіпоглікемія, епілепсія та нейродегенеративна хвороба, така як хвороба Альцгеймера. [Schoepp et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 14:13 (1993); Cunningham et al., *Life Sci.* 54:135 (1994); Hollman et al., *Ann. Rev. NeuroSci.* 17:31 (1994); Pin et al., *Neuropharmacology* 34:1 (1995); Knopfel et al., *J. Med. Chem.* 38:1417 (1995)]. Вважається, що більшість патологій у цих станах настає через надлишкове глутамат-викликане збудження нейронів ЦНС. Оскільки Група I mGluRs підвищує глутаматопосередковане збудження нейронів через постсинаптичні механізми й підсилене пресинаптичне вивільнення глутамату, їх активація вірогідно бере участь у патології. Таким чином, селективні антагоністи Групи I mGluR рецепторів могли б бути терапевтично корисними, зокрема як нейропротекторні агенти, анальгетики або антиконвульсанти.

Попередні дослідження, що оцінювали терапевтичні потенціали з наявними mGluR агоністами та антагоністами, дали неузгоджувальні результати. Наприклад, повідомлялося, що дія ACPD на гіпокампаальні нейрони приводить до судомних припадків і пошкодження нейронів [Sacaan et al., *NeuroSci. Lett.* 139:77 (1992); Lippart et al., *Life Sci.* 52:85 (1993)]. Інші дослідження вказують, проте, що ACPD інгібує епілептичну активність, а також може виявляти нейропротекторні властивості. [Taschenberger et al., *Neuroreport* 3:629 (1992);

Sheardown, Neuroreport 3:916 (1992); Koh et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:9431 (1991); Chiamulera et al., Eur. J. Pharmacol. 216:335 (1992); Siliprandi et al., Eur. J. Pharmacol. 279:173 (1992); Pizzi et al., J. Neurochem. 61:683(1993)].

Віпорідно, що ці неузгоджувальні результати завдячують браку селективності ACPD, який викликає активацію кількох різних mGluR субтипів. У дослідженнях пошкодження нейронів виявилось, що активація Групи I mGluRs підсилила небажану нейропередачу збудження. У дослідженнях, що виявили нейропротекторні ефекти, виявилось, що відбулася активація Групи II і/або Групи III mGluRs, інгібуючи пресинаптичне вивільнення глутамату та зменшення нейропередачі збудження.

Ця інтерпретація узгоджується зі спостереженням, що (S)-4C3HPPG - антагоніст Групи I mGluR та агоніст Групи II mGluR, захищає проти аудіогенних судом в DBA/2 мишей, тоді як селективні агоністи Групи II mGluR DCG-IV та L-CCG-I захищають нейрони від NMDA- та KA-викликані токсичності. [Thomsen et al., J. Neurochem. 62:2492 (1994); Bruno et al., Eur. J. Pharmacol. 256:109 (1994); Pizzi et al., J. Neurochem. 61:683 (1993)].

Враховуючи вищезгадане, зрозуміло, що наявні зараз mGluR агоністи та антагоністи обмежують значення завдяки їх браку сили та селективності. Крім того, нещодавно одержані сполуки є амінокислотами або амінокислотними похідними, що обмежили біодоступність, таким чином перешкоджаючи дослідженням *in vivo* для оцінювання mGluR фізіології, фармакології та їх терапевтичного потенціалу. Сполуки, що селективно інгібують активацію метаботропного рецептору глутамату субтипів Групи I, мають бути корисними для лікування неврологічних розладів і хвороб, таких як вікове слабоумство, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, хорея Huntington, біль, мігрень, епілепсія, травма голови, аноксичні та ішемічні пошкодження, психіатричні розлади, такі як шизофренія, депресія та хвилювання, офтальмологічні розлади, такі як різноманітні ретинопатії, наприклад, діабетичні ретинопатії, глаукома й неврологічні розлади акустичної природи, такі як тінніт, і нейропатичні больові розлади, включаючи нейропатичні хвороби, такі як діабетичні нейропатії, хемотерапія-викликані нейропатії, пост-герпетична невралгія та невралгія трійчастого нерву.

Таким чином, існує потреба у сильних агоністах і антагоністах mGluR, що виявляють високу селективність до субтипу mGluR, зокрема субтип рецепторів Групи I.

Об'єктом цього винаходу є, таким чином, ідентифікування метаботропного рецептору глутамат-активних сполук, які виявляють високий ступінь сили й селективності для окремих субтипів метаботропного рецептору глутамату, і запропонувати способи одержання цих сполук.

Подальшим об'єктом цього винаходу є запропонування фармацевтичних композицій, що містять сполуки, які виявляють високий ступінь сили й селективності для окремих субтипів метаботропного рецептору глутамату, і запропонувати способи одержання цих фармацевтичних композицій.

Ще одним об'єктом цього винаходу є пропонування способів інгібування активації рецептору

mGluR Групи I, і інгібування пошкодження нейронів, викликаного збуджувальною активацією рецептору mGluR Групи I, зокрема mGluR5.

Іншим об'єктом винаходу є пропонування способів лікування хвороби, пов'язаної зі збуджувальною активацією рецептору mGluR Групи I, зокрема mGluR5.

Для досягнення цього у даному винаході запропоновано сильні антагоністи Групи I mGluRs, зокрема, mGluR5. Ці антагоністи можуть бути представлені формулою I,

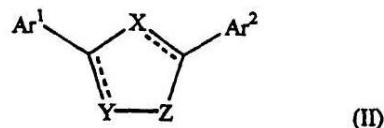


де  $\text{Ar}^1$  - це за бажанням заміщена гетероароматична складова і  $\text{Ar}^2$  - це за бажанням заміщене бензольне кільце. G складова - це група, що не лише ковалентно зв'язується з  $\text{Ar}^1$  і  $\text{Ar}^2$  складовими та полегшує прийняття правильної просторової орієнтації  $\text{Ar}^1$  і  $\text{Ar}^2$ , але також сама може взаємодіяти з білком з метою впливу на зв'язування з рецептором.

В одному втіленні винаходу, G вибирається з групи, що складається з -NH-, -S-, -O-, -CO-, -CONH-, -CONHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CONH-, -CNHNH-, -CNHNHCH<sub>2</sub>-, -C=NO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, -NHCH<sub>2</sub>CO-, -NHCH<sub>2</sub>CHOH-, -NHCNHNH-, -NHCONH-, циклопентану, циклопентадієну, фурану, тіофурану, піролідину, піролу, 2-імідазоліну, 3-імідазоліну, 4-імідазоліну, імідазолу, піразоліну, піразолідину, імідазолідину, оксазолу, 2-оксазолу, тіазолу, ізоксазолу, ізотіазолу, 1H-1,2,4-тріазолу, 1H-1,2,3-тріазолу, 1,2,4-оксатіазолу, 1,3,4-оксатіазолу, 1,4,2-діоксазолу, 1,4,2-оксатіазолу, 1,2,4-оксадіазолу, 1,2,4-тіадіазолу, 1,2,5-оксадіазолу, 1,2,5-тіадіазолу, 1,3,4-оксадіазолу, 1,3,4-тіадіазолу, 1H-тетразолу, циклогексану, піперидину, тетрагідропіридину, 1,4-дигідропіридину, піридину, бензолу, тетрагідропірану, 3,4-дигідро-2H-пірану, 2H-пірану, 4H-пірану, тетрагідротіопірану, 3,4-дигідро-2H-тіопірану, 2H-тіну, 4H-тіопірану, морфоліну, тіоморфоліну, піперазину, піридазину, піримідину, піразину, 1,2,4-тріазину, 1,2,3-тріазину, 1,3,5-тріазину та 1,2,4,5-тетразину.

В іншому втіленні винаходу  $\text{Ar}^1$  вибирається з групи, що складається з фенілу, бензилу, нафтилу, флуоренілу, антренілу, інденілу, фенантренілу й бензонафтенілу, та  $\text{Ar}^2$  вибирається з групи, що складається з тіазолу, фурилу, піранілу, 2H-піролілу, тієнілу, піроїлу, імідазоїлу, піразоїлу, піридилу, піразинілу, піримідинілу, піридазинілу, бензотіазолу, бензімідазолу, 3H-індолілу, індолілу, індазоїлу, пуринілу, хінолізинілу, ізохінолілу, хінолілу, фталізинілу, нафтиридинілу, хіназолінілу, цинолінілу, ізотіазолілу, хіноксалінілу, індолізинілу, ізоіндолілу, бензотієнілу, бензофуранілу, ізобензофуранілу й хроменілу.

У ще одному втіленні сполуки цього винаходу можуть бути представлені формулою II:



де X, Y, і Z незалежно вибрані з групи, що складається з N, O, S, C та CO, де щонайменше один з X, Y, і Z - це гетероатом;

$Ar^1$  і  $Ar^2$  незалежно вибрані з групи, що складається з гетероциклічної або злитої гетероциклічної складової, що містить 1-4 гетероатоми, вибрані з групи, що складається з N, O, S та ароматична складова, вибрана з групи, що складається з фенілу, бензилу, 1-нафтилу, 2-нафтилу, флуоренілу, антренилу, інденилу, фенантренилу й бензонафтенілу, де складові  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є за бажанням заміщені на одну або кілька складових, вибраних з групи, що складається з -F, -Cl, -Br, -I, -OR, -SR, -SOR, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NRR', -OCOR, -OCONRR', -NRCOR', -NRCO<sub>2</sub>R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R, -CONRR', -C(O)R, -CH(OR)R', -CH<sub>2</sub>(OR), -R та -A(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NRR'; де R або R' вибираються з групи, що складається з H, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкілу, циклоалкілу, алкіл-арилу, алкіл-гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилу та де R і R' можуть об'єднуватися з утворенням кільця, і A визначається, як CH<sub>2</sub>, O, NH, S, SO, SO<sub>2</sub> та n - це 1, 2, 3, або 4. Гетероциклічна або злита гетероциклічна складова краще, якщо вибирається з групи, що складається з хінолілу, хіназолілу, хіноксалілу, 2-піримідилу, 4-піримідилу, 5-піримідилу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу та піразілу.

У кращому втіленні винаходу сполука вибирається з групи, що складається з 3-(2-піридил)-5-(3,5-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(2-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-[3-(трифторметил)феніл]-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(1-нафтил)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-[3-(трифторметокси)феніл]-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(2,3-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(2,5-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3,5-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3,5-диметоксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3-хлор-5-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3-фтор-5-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(5-хлорпірид-2-іл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(5-фторпірид-2-іл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(5-фторпірид-2-іл)-5-(3-ціано-5-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(3-фторпірид-2-іл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(5-фторпірид-2-іл)-5-(3,5-диметоксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(5-метоксипірид-2-іл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-хінолініл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(3-хлор-5-трифторметилпірид-2-іл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(2-хлор-5-метилтіофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(2-бром-5-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(2,5,6-трифторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 2-[3-хлорфеніл]-4-[піридин-2-іл]-1,3-оксазолу та 3-(2-піридил)-5-(2,5,6-трифторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу,

3-(2-піридил)-5-(3-нітрофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3-бромфеніл)-1,2,4-оксадіазолу та їх фармацевтично прийнятних солей.

В іншому втіленні винаходу сполука вибирається з групи, що складається з 2-(3,5-дихлорфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-хлорфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-метоксифеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(2-хлорфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-трифторфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-метилфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(1-нафтил)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-трифторметоксифеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(2,3-дифторфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(2,5-дифторфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3,5-дифторфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-ціанофеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3,5-диметоксифеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(2,3-дихлорфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-хлор-5-ціанофеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-фтор-5-ціанофеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-хлор-5-фторфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-ціанофеніл)-4-(5-хлорпірид-2-іл)-1,3-оксазолу, 2-(3-ціанофеніл)-4-(5-фторпірид-2-іл)-1,3-оксазолу, 2-(3-ціано-5-фторфеніл)-4-(5-фторпірид-2-іл)-1,3-оксазолу, 2-(3-ціанофеніл)-4-(3-фторпірид-2-іл)-1,3-оксазолу, 2-(3,5-диметоксифеніл)-4-(5-фторпірид-2-іл)-1,3-оксазолу, 2-(3-ціанофеніл)-4-(5-метоксипірид-2-іл)-1,3-оксазол, 2-(3-ціанофеніл)-4-(2-хінолініл)-1,3-оксазолу, 2-(3-ціанофеніл)-4-(3-хлор-5-трифторметилпірид-2-іл)-1,3-оксазолу, 2-(5-хлор-2-метоксифеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(2-хлор-5-метилтіофеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(2-бром-5-метоксифеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(2,5,6-трифторфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-хлорфеніл)-4-(2-піридин-2-іл)-1,3-оксазолу та 2-(2,5,6-трифторфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-нітрофеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-бромфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу та їх фармацевтично прийнятних солей.

Згідно з іншим втіленням винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку, наведену вище у Формулі I і Формулі II, разом з фармацевтично прийнятним розчинником або наповнювачем.

Згідно зі ще іншим втіленням винаходу запропоновано спосіб одержання сполуки, наведеної вище. Зокрема, сполуки винаходу загалом можуть бути одержані утворенням G складової між двома попередніми сполуками, що містять додатні  $Ar^1$  і  $Ar^2$  складові. Коли лінкер містить 1,2,4-оксадіазол, гетероцикл може бути утворений, використовуючи добре відомі способи, такі як реакція між амідоксисом і кислим хлоридом, або реакцією амідоксиму й ацилімідазолу. Приклад такого перетворення наведений у Прикладах 3-6, нижче.

Амідоксими можуть бути одержані, використовуючи добре відомі способи, реакцією  $Ar^1$  заміщеного нітрилу з гідроксиламіном. Приклад такого перетворення наведений нижче у Прикладі 1.

У більшості випадків попередні  $Ar^2$  карбонілхлориди є легко доступними або можуть бути одержані, використовуючи прямі способи органічної хімії. Наприклад, карбонові кислоти можуть бути перетворені на відповідні кислі хлориди реакцією

з, наприклад, тіонілхлоридом або оксалілхлоридом.

У випадку, де лінкер містить 1,3-оксазол, сполуки одержували згідно з процедурою, подібною до тієї, що наведена [Kelly et al., J. Org. Chem. 61, 4623-4633 (1996)]. 3,5-Дизаміщені-1,3-оксазоли одержували реакцією галокетону з карбоксамідом у киплячому толуолі з дефлегмацією протягом 3 діб. Суміш, що утворилася охолоджували до кімнатної температури, розчинник видаляли й залишок очищували.

Згідно з подальшим втіленням винаходу запропоновано спосіб інгібування активації рецептору mGluR Групи I, зокрема mGluR5, що складається з обробки клітини, що містить рецептор вищезгаданої mGluR Групи I ефективною кількістю сполуки, наведеної вище.

В іншому втіленні винаходу запропоновано спосіб інгібування руйнування нейронів, викликаного збуджувальною активацією рецептору mGluR Групи I, що складається з обробки нейронів ефективною кількістю сполуки, наведеної вище.

Згідно з подальшим втіленням винаходу запропоновано спосіб лікування хвороби або розладу, пов'язаних з глутамат-викликаним руйнуванням нейронів або спосіб лікування хвороби або розладу, пов'язаних з активацією mGluR Групи I або терапевтичним втручанням антагоніста mGluR Групи I, що складається з уведення пацієнтові, що страждає на вищезгадану хворобу або розлад, ефективної кількості композиції, наведеної вище, де вищезгадана хвороба або розлад вибирається з групи, у яку входять вікове слабоумство, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, хорея Huntington, біль, мігрень, епілепсія, травма голови, аноксичні та ішемічні пошкодження, психіатричні розлади, такі як шизофренія, депресія та хвилювання, офтальмологічні розлади, такі як різноманітні ретинопатії, наприклад, діабетичні ретинопатії, глаукома та неврологічні розлади акустичної природи, такі як тінніт, і нейропатичні больові розлади, включаючи нейропатичні хвороби, такі як діабетичні нейропатії, хемотерапія-викликані нейропатії, пост-герпетична невралгія та невралгія трійчастого нерву.

Інші об'єкти, риси й переваги цього винаходу стануть очевидними після опису винаходу. Потрібно розуміти, проте, що повний опис і специфічні приклади вказують на кращі втілення винаходу та наведені лише для прикладу, оскільки різноманітні зміни й модифікації в об'ємі й сутності винаходу стануть очевидними фахівцю у галузі з цього детального опису.

На Фігурі показано як приклад сполуки винаходу.

У цьому винаході запропоновано сполуки, що є сильними та селективними антагоністами mGluR5. Сполуки, що розглядаються в цьому винаході, можуть бути представлені загальною формулою I:



де  $\text{Ar}^1$  - це за бажанням заміщена гетероциклічна складова і  $\text{Ar}^2$  - це за бажанням заміщена карбоциклічна складова. G складова - це група, що не

лише ковалентно зв'язується з  $\text{Ar}^1$  і  $\text{Ar}^2$  складовими, а й полегшує прийняття правильної просторової орієнтації  $\text{Ar}^1$  та  $\text{Ar}^2$ , може сама взаємодіяти з білком, що дозволяє зв'язування з рецептором.

Структура  $\text{Ar}^1$  і  $\text{Ar}^2$  складових.

$\text{Ar}^1$  складова загалом визначена, як гетероциклічна складова, і  $\text{Ar}^2$  складова - це загалом визначена, як карбоциклічна складова.  $\text{Ar}^1$  і  $\text{Ar}^2$  можуть бути моноциклічними або злитими біциклічними групами.  $\text{Ar}^2$  краще, якщо визначений, як арильна або алкарильна складова.  $\text{Ar}^1$  краще, якщо визначений, як гетероциклічна, гетероарильна або гетероарилалкільна складова. Кільцеві системи, що входять в  $\text{Ar}^1$  можуть містити до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що складається з N, S та O. Коли  $\text{Ar}^1$  - це гетероарильне кільце або кільцева система, краще, якщо вона містить один або два гетероати. Щонайменше один з гетероатомів краще, якщо є азотом (N). Гетероциклічна або злита гетероциклічна складова краще, якщо вибирається з групи, що складається з хінолілу, хіназолілу, хіноксалілу, 2-піримідилу, 4-піримідилу, 5-піримідилу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу та піразілу.

Моноциклічні  $\text{Ar}^1$  групи включають, окрім іншого, складові: тіазолі, фурил, піраніл, 2H-піроліл, тієніл, піроїл, імідазолі, піразолі, піридил, піразиніл, піримідиніл і піридазиніл. Моноциклічна  $\text{Ar}^2$  група включає, окрім іншого, феніл і бензил. Злиті біциклічні  $\text{Ar}^2$  включають, окрім іншого, нафтил, флуореніл, антренил, інденіл, фенантренил і бензонафтеніл. Злиті біциклічні  $\text{Ar}^1$  групи включають, окрім іншого, бензотіазолі, бензімідазолі, 3H-індолілі, індолілі, індазолі, пуринілі, хінолізінілі, ізохінолілі, хінолілі, фталізінілі, нафтиридинілі, хіназолінілі, цинолінілі, ізотіазолілі, хіноксалінілі, індолізінілі, ізоіндолілі, бензотієнілі, бензофуранілі, ізобензофуранілі і хроменілі.  $\text{Ar}^1$  краще, якщо це 2-піридилова складова.  $\text{Ar}^2$  краще, якщо це заміщена фенільна складова.

$\text{Ar}^1$  і  $\text{Ar}^2$  складові за бажанням можуть незалежно бути заміщеними на одну або кілька складових, вибраних з групи, що складається з галогену,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  алкілу,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  O-алкілу, -OH, -OCF<sub>3</sub>, -COOR, -COR, -SOR, -SO<sub>2</sub>NRR', -NRR', -CN, -CF<sub>3</sub>, -CO-NRR', -A-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRR', де A - це C, O, N, SO, SO<sub>2</sub> та R і R' незалежно вибрані з групи, що складається з  $\text{C}_1\text{-C}_3$  алкілу, H, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу та n - це 1, 2, 3, або 4.

Структура G складової

G складова загалом складається з 1-14 атомів. G може бути незалежно вибрана з групи атомів: C, H, N, O та S.

G складова може таким чином бути створена з нециклічної складової. Кількома прикладами цих складових є -NH- (амін), -S- (тіоетер), -O- (етер), -CO- (кетон), -CONH- (амід); -CONHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CONH-, -CNHNH- (амідин), CNHNHCH<sub>2</sub>-, -C=NO-CH<sub>2</sub>- (метоксим), -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, -NHCH<sub>2</sub>CO-, -NHCH<sub>2</sub>CHOH-, -NHCNHNH- (гуанідин) та -NHCONH- (сечовина), як приклад.

Розташування атомів у G складовій може також бути таким, щоб утворити п'ятичленне кільце. До кількох прикладів цих речовин належать циклопентан, циклопентадієн, фуран, тіофуран, піролідин, пірол, 2-імідазолін, 3-імідазолін, 4-імідазолін,

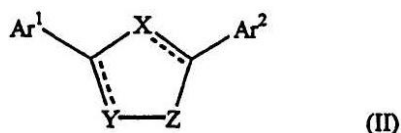
імідазол, піразолін, піразолідин, імідазолідин, оксазол, 2-оксазол, тіазол, ізоксазол, ізотіазол, 1Н-1,2,4-триазол, 1Н-1,2,3-триазол, 1,2,4-оксатіазол, 1,3,4-оксатіазол, 1,4,2-діоксазол, 1,4,2-оксатіазол, 1,2,4-оксадіазол, 1,2,4-тіадіазол, 1,2,5-оксадіазол, 1,2,5-тіадіазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,3,4-тіадіазол та 1Н-тетразол, як приклад. 1,2,4-оксадіазол є найкращим.

Розташування атомів у G складовій може також бути таким, щоб утворити шестичленне кільце. До кількох прикладів цих складових належать циклогексан, піперидин, тетрагідропіридин, 1,4-дигідропіридин, піридин, бензол, тетрагідропіран, 3,4-дигідро-2Н-піран, 2Н-піран, 4Н-піран, тетрагідротіопіран, 3,4-дигідро-2Н-тіопіран, 2Н-тіїн, 4Н-тіопіран, морфолін, тіоморфолін, піперазин, піридазин, піримідин, піразин, 1,2,4-триазин, 1,2,3-триазин, 1,3,5-триазин і 1,2,4,5-тетразин, як приклад.

Розташування атомів у G складовій може також бути таким, щоб утворити п'яти- або шестичленне кільце, що містить один або кілька карбонільних груп. До кількох прикладів цих складових належать 2-азетидіон, 1,2-діазетидин-3-он, циклопентанон, 2-циклопентенон, 2-піролідіон, 3-піролін-2-он, сукцинімід, мелеїмід, 3-піразолідіон, 2-імідазолідон, 4-імідазолін-2-он, 2Н-імідазол-2-он, 4-імідазоліон, 3-піразолін-5-он, гідантоїн, 1Н-імідазол-2,5-діон, 2-оксазолін-4-он, 2-оксазолідіон, 3-оксазолін-5-он, 3(2Н)-ізоксазолон, 2,4-оксазолідіндіон, 1,2,4-триазолін-3,5-діон, 2,4-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-он, 2Н-піран-2-он, 2(1Н)-піридон, 2(1Н)-піразинон, 4(3Н)-піримідон, 3,4-дигідропіримідин-4-он, глутаримід, 4,6-(1Н, 5Н)-піримідіндіон, 1,3,5-триазин-2(1Н)-он та ціанурова кислота, як приклад.

У кращому втіленні G містить гетероциклічну 5-членну кільцеву систему. Краще, якщо G - це оксазолове або 1,2,4-оксадіазолове кільце. G складова може мати будь-яку одну з двох можливих орієнтацій відносно  $Ar^1$  і  $Ar^2$  груп. Таким чином, наприклад, у винаході надають перевагу сполукам, що мають конфігурацію 4-( $Ar^1$ )-2-( $Ar^2$ )-оксазол або 3-( $Ar^1$ )-5-( $Ar^2$ )-1,2,4-оксадіазол.

У ще іншому втіленні сполуки цього винаходу можуть бути представлені формулою II:



де X, Y, і Z незалежно вибрані з групи, що складається з N, O, S, C і CO, де щонайменше один з X, Y і Z - це гетероатом;

$Ar^1$  і  $Ar^2$  незалежно вибрані з групи, що складається з гетероциклічної або злитої гетероциклічної складової, що містить 1-4 гетероатоми, вибрані з групи, що складається з N, O та S й ароматичної складової, вибраної з групи, що складається з фенілу, бензилу; 1-нафтілу, 2-нафтілу, флуоренілу, антренилу, інденилу, фенантренилу та бензонафтенілу, де  $Ar^1$  і  $Ar^2$  складові є за бажанням заміщені на одну або кілька складових, вибраних з групи, що складається з -F, -Cl, -Br, -I, -OR, -SR, -SOR,-

$SO_2R$ ,  $-SO_2NRR'$ ,  $-OCOR$ ,  $-OCONRR'$ ,  $-NRCOR'$ ,  $-NRCO_2R'$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONRR'$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CH(OR)R'$ ,  $-CH_2(OR)$ ,  $-R$  та  $-A-(CH_2)_n-NRR'$ , де R або  $R'$  вибирається з групи, що складається з H,  $CF_3$ ,  $C_1-C_{10}$  алкілу, циклоалкілу, алкіл-арилу, алкіл-гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилу, та де R і  $R'$  можуть з'єднуватися з утворенням кільця, і A визначається, як  $CH_2$ , O, NH, S, SO,  $SO_2$  та n - це 1, 2, 3 або 4.

У кращому втіленні винаходу сполука вибирається з групи, що складається з 3-(2-піридил)-5-(3,5-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(2-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-[3-(трифторметил)феніл]-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(1-нафтил)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-[3-(трифторметокси)феніл]-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(2,5-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3,5-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3,5-диметоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол, 3-(2-піридил)-5-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3-хлор-5-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3-фтор-5-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(5-хлорпірид-2-іл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(5-фторпірид-2-іл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(5-фторпірид-2-іл)-5-(3-ціано-5-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(3-фторпірид-2-іл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(5-фторпірид-2-іл)-5-(3,5-диметоксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(5-метоксипірид-2-іл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-хінолініл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(3-хлор-5-трифторметилпірид-2-іл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(2-хлор-5-метилтіофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(2-бром-5-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(2,5,6-трифторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 2-[3-хлорфеніл]-4-[піридин-2-іл]-1,3-оксазол і 3-(2-піридил)-5-(2,5,6-трифторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3-нітрофеніл)-1,2,4-оксадіазолу, 3-(2-піридил)-5-(3-бромфеніл)-1,2,4-оксадіазолу та їх фармацевтично прийнятних солей.

В іншому втіленні винаходу сполука вибирається з групи, що складається з 2-(3,5-дихлорфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-хлорфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-метоксифеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(2-хлорфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-трифторфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-метилфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(1-нафтил)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-трифторметоксифеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(2,3-дифторфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(2,5-дифторфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3,5-дифторфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-ціанофеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3,5-диметоксифеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-

(2,3-дихлорфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-хлор-5-ціанофеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-фтор-5-ціанофеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-хлор-5-фторфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-ціанофеніл)-4-(5-хлорпірид-2-іл)-1,3-оксазолу, 2-(3-ціанофеніл)-4-(5-фторпірид-2-іл)-1,3-оксазолу, 2-(3-ціано-5-фторфеніл)-4-(5-фторпірид-2-іл)-1,3-оксазолу, 2-(3-ціанофеніл)-4-(3-фторпірид-2-іл)-1,3-оксазолу, 2-(3,5-диметоксифеніл)-4-(5-фторпірид-2-іл)-1,3-оксазолу, 2-(3-ціанофеніл)-4-(5-метоксипірид-2-іл)-1,3-оксазолу, 2-(3-ціанофеніл)-4-(2-хінолініл)-1,3-оксазолу, 2-(3-ціанофеніл)-4-(3-хлор-5-трифторметилпірид-2-іл)-1,3-оксазолу, 2-(5-хлор-2-метоксифеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(2-хлор-5-метилтіофеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(2-бром-5-метоксифеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(2,5,6-трифторфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-[3-хлорфеніл]-4-[піридин-2-іл]-1,3-оксазолу та 2-(2,5,6-трифторфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазол, 2-(3-нітрофеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу, 2-(3-бромфеніл)-4-(2-піридил)-1,3-оксазолу та їх фармацевтично прийнятних солей.

#### Одержання антагоністів mGluR Групи I

Багато вихідних матеріалів для одержання сполук цього винаходу є доступними з комерційних джерел, таких як Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI); Крім того, сполуки винаходу легко одержують з доступних попередників, використовуючи прямі перетворення, які добре відомі в галузі. Фахівець у галузі визнаватиме, що антагоністи mGluR Групи I, згідно з винаходом, можуть бути одержані у способи, що є добре відомими, використовуючи широковикористовувані способи органічної хімії. Придатні реакції описані в звичайних підручниках з органічної хімії. Наприклад, дивіться [March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 2d ed., McGraw Hill (1977)].

Крім того, сполуки винаходу загалом можуть бути одержані утворенням G складової між двома попередніми сполуками, що містять придатні  $Ar^1$  і  $Ar^2$  складові. Коли лінкер містить 1,2,4-оксадіазол, гетероцикл може бути утворений, використовуючи добре відомі способи, такі як реакція між амідоксимом і кислим хлоридом, або реакцією амідоксиму й ацилімідазолу. Приклад такого перетворення наведений у Прикладах 3-6, нижче.

Амідоксими можуть бути одержані, використовуючи добре відомі способи реакцією  $Ar^1$  заміщеного нітрилу з гідроксиламіном. Приклад такого перетворення наведений нижче у Прикладі 1.

У більшості випадків, попередні  $Ar^2$  кислі хлориди є легко доступними, або можуть бути одержані, використовуючи прямі способи органічної хімії. Наприклад, карбонові кислоти можуть бути перетворені на відповідні кислі хлориди реакцією з, наприклад, тіонілхлоридом або оксалілхлоридом.

У випадку, де лінкер містить 1,3-оксазол, сполуки одержували, використовуючи процедуру, подібну до тієї, що наведена [Kelly et al., J. Org. Chem. 61, 4623-4633 (1996)]. Таким чином, 3,5-дизаміщені-1,3-оксазоли одержували змішуючи галокетон з карбоксамідом у кип'ячому толуолі з дефлегмацією протягом 3 діб. Суміш, що утворилася, охолоджували до кімнатної температури,

розчинник видаляли й залишок очищували.

Тестування сполук на активність антагоністів mGluR Групи I

Фармакологічні властивості сполук винаходу можуть бути перевірені, використовуючи стандартні тести на функціональну активність. Приклади тестів на глутаматний рецептор є добре відомими в галузі, наприклад, дивіться [Aramori et al., Neuron 8:757 (1992); Tanabe et al., Neuron 8:169 (1992); Miller et al., J. Neuroscience 15: 6103 (1995); Balazs, et al., J. Neurochemistry 69:151 (1997)]. Методологія, описана в цих публікаціях, включена сюди шляхом посилання.

Як загально заведено, сполуки винаходу можуть вивчатися засобами тестів, що вимірюють мобілізацію внутрішньоклітинного кальцію,  $[Ca^{2+}]_i$ , в клітинах, що експресують mGluR5, що можуть зв'язувати сполуки. Добре відома клітинна лінія, яка є придатною для цієї мети описана у [Miller et al., J. Neuroscience 15: 6103 (1995)], зміст якої включений сюди шляхом посилання. Було показано, що обробка астероцитів щурів фактором росту, таким як фактор росту фібробластів, EGF, або трансформуючий фактор росту- $\alpha$  значно підвищував експресію білка та функціональні активності ендогенних mGluR5 [Miller et al., J. Neuroscience, 15(9): 6103-6109, 1995].

Первинні культури астроцитів одержували з 3-5 денних Sprague-Dawley щурят, використовуючи модифікацію Miller et al., і висаджували на полі-L лізин вкриті чашки в модифіковані Dulbecco середовищі Eagle (DMEM), що містить сироватку плода теляти (FCS). Для кюветного аналізу культури обробляли факторами росту у колбах протягом 3-5 діб, потім збирали й одержували для вимірювання  $[Ca^{2+}]_i$  мобілізації, як описано попередньо [Nemeth et al., 1998].

Для аналізу з використанням флуоресцентного зчитувача планшетів (FLIPR) клітини висаджували на полі-D лізин вкриті 96-коміркові планшети з чистим дном з чорними боками й аналіз  $[Ca^{2+}]_i$  мобілізації виконували 3 доби після дії фактором росту.

FLIPR досліди виконували, використовуючи лазер 0,800Вт і 0,4 секундну CCD камеру. Кожен FLIPR дослід починали з 180мкл буферу, присутнього у кожній комірці клітинного планшету. Після кожного додавання сполуки флуоресцентний сигнал фіксували 50 разів у 1-секундні інтервали, після чого 3 зразки у 5-секундні інтервали. Відповіді вимірювали, як максимальну відповідь протягом періоду відбирання зразків.

EC<sub>50</sub> та IC<sub>50</sub> визначали з даних одержаних з 8-точкових концентраційних кривих відповіді (CRC), виконаних двічі. Агоніст CRC утворювали відносно максимальної відповіді, що спостерігалася на планшеті. Антагоністичне блокування агоністичного ефекту нормалізували до середньої відповіді реакції на агоніст у 14 контрольних комірках на одному й тому самому планшеті. Детальний протокол тестування сполук винаходу наведений нижче у Прикладі 4.

Одержання фармацевтичних композицій, що містять mGluR антагоністи, та їх використання у лікуванні неврологічних розладів

Сполуки цього винаходу є корисними для ліку-



вання неврологічних розладів або хвороб. Тоді як ці сполуки типово використовуватимуться в терапії пацієнтів-людей, вони також можуть бути використані у ветеринарній медицині для лікування подібних або ідентичних хвороб.

У терапевтичних і/або діагностичних застосуваннях сполуки винаходу можуть бути складені для різноманітних шляхів уведення, включаючи системне й місцеве або локалізоване уведення. Способи й композиції загалом можуть бути знайдені в [REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (18th ed.), Mack Publishing Co. (1990)].

Сполуки згідно з винаходом є ефективними у великому дозовому діапазоні. Наприклад, при лікуванні дорослих людей, дози можуть бути використані від приблизно 0,01 до приблизно 1000мг на 60-70кг маси дорослого, краще, якщо від приблизно 0,5 до приблизно 100мг на 60-70кг маси дорослого на [день]. Більш кращою є доза у приблизно 2мг до приблизно 70мг на 60-70кг маси дорослого на [день]. Точна доза залежатиме від шляху введення, форми, у якій сполука уводиться, суб'єкта, що підлягає лікуванню, маси тіла суб'єкта, що підлягає лікуванню, й уподобань та досвіду лікаря, що лікує.

Фармацевтично прийнятні солі є загалом добре відомими фахівцю у галузі та можуть включати, як приклад, а не обмеження, ацетат, бензолсульфонат, безилат, бензоат, бікарбонат, бітарtrat, бромід, едетат кальцію, камзилат, карбонат, цитрат, едетат, едизилат, естолат, езилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глютамат, гліколіларсанілат, гексилрезорцинат, гідрабамін, гідробромід, гідрохлорид, гідроксинафтоат, йодид, ізетіонат, лактат, лактобіонат, малат, малеат, манделат, мезилат, мукат, напсилат, нітрат, памоат (ембонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, полігалакторунат, саліцилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, танат, тартрат або теоклат. Інші фармацевтично прийнятні солі можуть бути знайдені, наприклад, в [REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (18th ed.)], згаданий вище.

Кращі фармацевтично прийнятні солі включають, наприклад, ацетат, бензоат, бромід, карбонат, цитрат, глюконат, гідробромід, гідрохлорид, малеат, мезилат, напсилат, памоат (ембонат), фосфат, саліцилат, сукцинат, сульфат або тартрат.

Залежно від особливих умов лікування, такі агенти можуть бути складені як рідкі або тверді дозовані форми й уведені систематично або місцево. Агенти можуть бути доставлені, наприклад, у швидкій або уповільненій щодо вивільнення формі, які відомі фахівцю в галузі. Способи для складання й уведення можуть бути знайдені у [REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES; (18th ed.)], згаданий вище. Придатні шляхи можуть включати оральні, щічні, під'язичні, ректальні, кризьшкірні, вагінальні, кризьслизові, назальні або кишкові введення; парентеральні доставляння, включаючи внутрішньом'язові, підшкірні, внутрішньомозкові ін'єкції, а також інтратекальні, прямі інтравентрикулярні, внутрішньовенні, інтраперитонеальні, інтраназальні або інтраокулярні ін'єкції.

Для ін'єкцій агенти винаходу можуть бути складені у вигляді водних розчинів краще, якщо у

фізіологічно сумісних буферах, таких як розчин Hank, розчин Ringer або фізіологічний сольовий буфер. Для кризьслизового введення у композиції використовуються речовини, що допомагають проникати кризь бар'єр. Такі речовини загалом відомі у галузі.

Використання фармацевтично прийнятних носіїв у дозах, придатних для системного уведення, для створення композицій сполук, описаних в цьому винаході, для введення винаходу у практику, входить в об'єм винаходу. З певним вибором носія й придатного процесу виробництва композиції цього винаходу, зокрема ті, що складені як розчини, можуть бути уведені парентерально, наприклад внутрішньовенною ін'єкцією. Сполуки можуть бути складені легко, використовуючи фармацевтично прийнятні носії, добре відомі у галузі, придатні для орального уведення. Такі носії надають сполукам винаходу можливість бути складеними, як таблетки, пілюлі, капсули, рідини, гелі, сиропи, мазі, суспензії та ін., для орального перетравлення пацієнтом, що піддається лікуванню.

Фармацевтичні композиції, придатні для використання у цьому винаході, включають композиції, де активні інгредієнти містяться в ефективній кількості для досягнення поставленої мети. Визначення ефективної кількості знаходиться в межах здатності фахівця у галузі, особливо у світлі детального опису, наведеного в цьому винаході.

Окрім активних інгредієнтів ці фармацевтичні композиції можуть містити придатні фармацевтично прийнятні носії, що складаються з наповнювачів і додатків, які полегшують обробку активних сполук на препарати, які можуть бути використані фармацевтично. Препарати, складені для орального уведення, можуть бути у формі таблеток, драже, капсул або розчинів.

Фармацевтичні препарати для орального використання можуть бути одержані шляхом комбінування активних сполук з твердими наповнювачами, за бажанням перетворюючи суміш, що утворилася, і обробляючи суміш гранул після додавання придатних додатків, за бажанням для одержання таблеток або драже. Придатними наповнювачами є, зокрема, цукри, включаючи лактозу, цукрозу, манітол або сорбітом, целюлозні препарати, наприклад, кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, картопляний крохмаль, желатин, трагакантова камідь, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза (CMC), і/або полівінілпіролідон (PVP: повідон). За бажанням, можуть бути додані дезінтегруючі агенти, такі як поперечно зшитий полівінілпіролідон, агар або альгінова кислота або їх сіль, така як альгінат натрію.

Драже одержують з придатним покриттям. Для цього концентровані розчини цукру можуть бути використані, які можуть за бажанням містити аравійську камідь, тальк, полівінілпіролідон, карбоповловий гель, поліетиленгліколь (PEG), і/або діоксид титану, лакові розчини та придатні органічні розчинники або суміші розчинників. Барвники або пігменти можуть бути додані до таблеток або покриття драже для визначення або для характеризувannya різних комбінацій активних доз

сполук.

Фармацевтичні препарати, які можуть бути використані орально, включають формовані капсули, зроблені з желатину, а також м'які, закриті капсули, зроблені з желатину та пластифікатору, такого як гліцерин або сорбітол. Формовані капсули можуть містити активні інгредієнти разом з наповнювачем, таким як лактоза, зв'язувачі, такі як крохмали, і/або змащувачі, такі як тальк або стеарат магнію та, за бажанням, стабілізатори. У м'яких капсулах активні сполуки можуть бути розчинені або суспендовані у придатній рідині, такий як жирні олії, рідкий парафін або рідкі поліетиленгліколи (PEGs). Крім того, можуть бути додані стабілізатори.

Цей винахід, таким чином загалом описаний, буде зрозумілий більш легко з посиланням на наступні приклади, які наведені шляхом прикладу й не вважаються такими, що обмежують цей винахід.

Приклади

Загальні експериментальні способи

Одержували дані капілярної газової хроматографії та мас-спектральні дані, використовуючи Hewlett-Packard (HP) 5890 Series II Газовий Хроматограф, приєднаний до HP 5971 Series Mass Selective Detector [Ultra-2 Ultra Performance Cappilar Column (поперечноштитий 5% PhMe сілікон); довжина колонки 25м; внутрішній діаметр колонки 0,20мм; швидкість потоку гелію 60мл/хвилину; температура інжектора 250°C; температурний режим 20°C/хв 125-325°C протягом 10 хвилин, потім утримання при постійній 325°C протягом 6 хвилин]. Тонко-шарову хроматографію виконували, використовуючи Analtech Uniplat 250-μM силікагель HF TLC планшети, УФ-світло іноді разом з реактивами нінгідрином і Dragendorffs спреєм (Sigma Chemical Co.) використовували для визначення сполуки на TLC планшетах. Більшість реактивів, що використовували в реакціях, одержували від Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI), Sigma Chemical Co. (Saint Louis, MO), Fluka Chemical Corp. (Milwaukee, WI), Fisher Scientific (Pittsburgh, PA), TCI America (Portland, OR), або Lancaster Synthesis (Windham, NH).

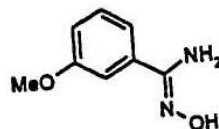
Приклад 1: Синтез амідоксим інтермедіатів  
Пірид-2-іламідоксим



Використовуючи процедуру Shine et al., J. Heterocyclic Chem. (1989) 26:125-128, гідроксиламінігдрохлорид (7,65г, 110ммоль) в етанолі (100мл) обробляли розчином гідроксиду натрію (11мл 10N, 110ммоль). Швидко утворювався осад, і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин. Неорганічний осад фільтрували та промивали етанолом (100мл). Фільтрат та промивний етанол змішували й обробляли 2-ціанопіридином (10,4г, 100ммоль). Реакційну суміш нагрівали при дефлегмації протягом 20 годин. Леткі речовини потім

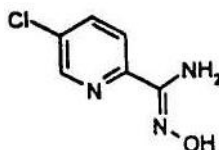
видаляли у вакуумі з одержанням 13,3г (97%) пірид-2-іламідоксиму.

3-Метоксибензамідоксим



За загальною процедурою для синтезу амідоксимів з гідроксиламінігдрохлориду (7,65г, 110ммоль), гідроксиднатрію (11мл 10N, 110ммоль) і 3-метоксибензилнітрилу (12,2мл, 100ммоль) одержали 9,9г (60%) 3-метоксибензамідоксиму.

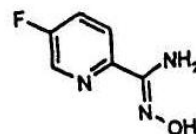
5-Хлорпірид-2-іламідоксим



Суміш 2,5-дихлорпіридину (1,48г, 10ммоль), ціаніду цинку (705мг, 6ммоль), цинку (пил, 29мг, 0,45ммоль), [1,1'-бі(дифенілфосфіно)фероцен] дихлорпаладій (II), комплекс з дихлорметаном (1:1) (0,18г, 0,22ммоль) у N,N-диметилформаміді (10мл) нагрівали при дефлегмації протягом 5 годин. Після охолодження реакційну суміш розводили етилацетатом і екстрагували водою і сольовим розчином. Хроматографія на силікагелі дала 735мг (53%) 2-ціано-5-хлорпіридин.

За загальною процедурою для синтезу амідоксимів 2-ціано-5-хлорпіридин (735мг, 5,3ммоль), розчин гідроксиламінігдрохлориду (1,2мл 5M, 6ммоль) в етанолі (7мл) і гідроксид натрію (0,61мл 10N, 6,1ммоль) нагрівали при дефлегмації протягом 24 годин. Стандартний вихід дав 707мг (77%) 5-хлорпірид-2-іламідоксиму.

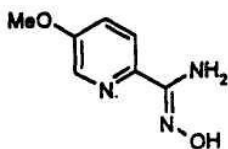
5-Фторпірид-2-іламідоксим



Суміш 2-ціано-5-хлорпіридину (1г, 7,22ммоль) і фториду калію (1,26г, 21,68ммоль) в 1-метил-2-піролідіноні (25мл) нагрівали при дефлегмації 18 годин. Після охолодження реакційну суміш розводили етилацетатом і екстрагували водою та сольовим розчином. Органічні розчинники потім видаляли у вакуумі. Силікагель-хроматографія залишку дала 425мг (48%) 2-ціано-5-фторпіридину.

За загальною процедурою для синтезу амідоксимів, 2-ціано-5-фторпіридин (425мг, 3,48ммоль), розчин гідроксиламінігдрохлориду (0,79мл 5M, 3,95ммоль) в етанолі (5мл) і гідроксид натрію (0,398мл 10N, 3,98ммоль) нагрівали при дефлегмації протягом 24 годин. Стандартний вихід дав 330мг (61%) 5-фторпірид-2-іламідоксиму.

5-Метоксипірид-2-іламідоксим



Розчин 2-ціано-5-фторпіридину (0,65г, 5,3ммоль) у метоксиді натрію (1,83мл 25% за масою розчину в метанолі, 7,95ммоль) перемішували при 0°C протягом 1,5 годин і 2 години при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш потім розводили етилацетатом і промивали водою та сольовим розчином. Видалення розчиннику у вакуумі дало 304мг (43%) 2-ціано-5-метоксипіридину.

За загальною процедурою для синтезу амідоксимів 2-ціано-5-метоксипіридин (270мг, 2,01ммоль), розчин гідроксиламінгідрохлориду (0,457мл 5М, 2,28ммоль) в етанолі (4мл) і гідроксид натрію (0,230мл 10N, 2,30ммоль) нагрівали при дефлегмації протягом 24 годин. Стандартний вихід дав 79мг (24%) 5-метоксипірид-2-іламідоксиму.

3-Фторпірид-2-іламідоксим

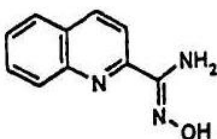


Суміш 2,3-дихлорпіридину (1,48г, 10ммоль), ціаніду цинку (705мг, 6ммоль), цинку (пил, 29мг, 0,45ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен] дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (0,18г, 0,22ммоль) у N,N-диметилформаміді (10мл) нагрівали при дефлегмації протягом 5 годин. Після охолодження, реакційну суміш розводили етилацетатом і екстрагували водою та сольовим розчином. Видалення розчинника та силікагель-хроматографія дали 1,05г (76%) 2-ціано-3-хлорпіридину.

Розчин 2-ціано-3-хлорпіридину (1г, 7,22ммоль) в 1-метил-2-піролідіноні (25мл) обробляли фторидом калію (1,26г, 21,68ммоль) і нагрівали при дефлегмації протягом 18 годин. Після охолодження реакційну суміш розводили етилацетатом і екстрагували водою та сольовим розчином. Силікагель-хроматографія дала 442мг (50%) 2-ціано-3-фторпіридину.

За загальною процедурою для синтезу амідоксимів 2-ціано-3-фторпіридин (442мг, 3,62ммоль), розчин гідроксиламінгідрохлориду (0,82мл 5М, 4,1ммоль) в етанолі (5мл) і гідроксид натрію (0,415мл 10М 4,15ммоль) нагрівали при дефлегмації протягом 24 годин. Стандартний вихід дав 368мг (66%) 3-фторпірид-2-іламідоксиму.

Хінол-2-іламідоксим

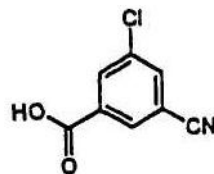


За загальною процедурою для синтезу амідок-

симів 2-хінолінкарбонітрил (1,02г, 6,6ммоль), розчин гідроксиламінгідрохлориду (1,44мл 5М розчин, 7,2ммоль) в етанолі (10мл) і гідроксид натрію (0,72мл 10N розчину, 7,2ммоль) нагрівали при дефлегмації протягом 18 годин. Стандартний вихід дав 990мг (80%) хінол-2-іламідоксиму.

Приклад 2: Синтез проміжних сполук карбонової кислоти

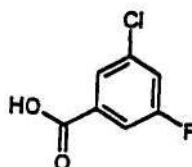
3-Хлор-5-ціанобензойна кислота



Суміш метил 3,5-дихлорбензоату (14,66г, 71,5ммоль), ціаніду цинку (5,04г, 42,9ммоль), цинку (пил, 0,21г, 3,21ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен] дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (1,3г, 1,57ммоль) у N,N-диметилформаміді (70мл) нагрівали при дефлегмації протягом 5 годин. Після охолодження реакційну суміш розводили етилацетатом і екстрагували водою та сольовим розчином. Силікагель-хроматографія дала 2,34г (17%) метил 2-хлор-5-ціанобензоату.

Проміжний естер обробляли розчином гідроксиду натрію (7,5мл 4N розчин, 30ммоль) у метанолі (50мл) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок розчиняли в етилацетаті. Органічний розчин промивали 5% HCl і сольовим розчином. Видалення розчиннику дало 1,8г (83 %) 3-хлор-5-ціанобензойної кислоти.

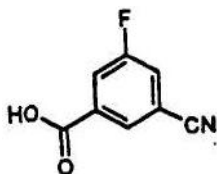
3-Хлор-5-фторбензойна кислота



Суміш 1-бром-3-хлор-5-фторбензолу (25,0г, 120ммоль), ціаніду цинку (8,45г, 72ммоль), цинку (пил, 235мг, 3,6ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен] дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (1,5г, 1,8ммоль) у N,N-диметилформаміді (70мл) нагрівали при дефлегмації протягом 1 години. Після охолодження реакційну суміш розводили етилацетатом і екстрагували водою та сольовим розчином. Силікагель-хроматографія дала 15,9г (85%) 3-хлор-5-фторбензонітрил.

Проміжний нітрил обробляли розчином гідроксиду натрію (100мл 10N розчин, 1моль) у 100мл воді та нагрівали при дефлегмації протягом 2 годин. Після цього розчин охолоджували та підкислювали концентрованою соляною кислотою. Екстрагування дихлорметаном, випаровування розчиннику дало 15,14г (85%) 3-хлор-5-фторбензойної кислоти.

## 3-Фтор-5-ціанобензойна кислота



3-Хлор-5-фторбензойну кислоту (13,74г, 78,7ммоль) обробляли 50мл тіонілхлориду та нагрівали при дефлегмації протягом 2 годин. Надлишок тіонілхлориду видаляли у вакуумі, залишок обробляли 100мл сухого метанолу з одержанням 13,6г (92%) метил 3-хлор-5-фторбензоату.

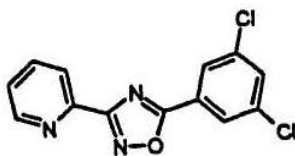
Суміш метил 3-хлор-5-фторбензоату, ціаніду цинку (8,46г, 72,3ммоль), цинку (пил, 235мг, 3,6ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен] дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (1,5г, 1,8ммоль) у N,N-диметилформаміді (70мл) нагрівали при дефлегмації протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, розводили етилацетатом. Органічний розчин екстрагували водою та сольовим розчином і концентрували у вакуумі з одержанням сирого метил 3-хлор-5-ціанобензоату.

Сирий метил 3-хлор-5-ціанобензоат обробляли розчином гідроксиду натрію (45мл 4N розчин, 180ммоль) у метанолі (350мл) при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок розчиняли в етилацетаті. Органічний розчин промивали 5% водним HCl і сольовим розчином. Силікагель-хроматографія дала 7,0г (54%) 3-фтор-5-ціанобензойної кислоти.

Приклад 3: Синтез 3,5-дизаміщених-1,2,4-оксадіазолів з кислот хлоридів

Загалом перетворення були виконані згідно з процедурами, наведеними [Shine et al., J. Heterocyclic Chem. (1989) 2(5:125-128)]. 3,5-Дизаміщені-1,2,4-оксадіазоли були типово одержані додаванням ацилхлориду до розчину амідоксиму у піридині, після чого реакційну суміш нагрівали при дефлегмації або переносили до закритої трубки й нагрівали. Типово, оксадіазоли виділяли осадженням з холодної води й фільтруванням або екстрагуванням з органічного розчинника. За необхідності оксадіазоли очищали хроматографією або рекристалізацією.

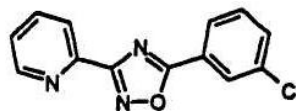
3-(2-Піридил)-5-(3,5-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол (CNPS 64982) (404) B2



Суміш 3,5-дихлорбензоїлхлориду (2,1г, 10ммоль) і пірид-2-іламідоксиму (1,37г, 10ммоль) у піридині (5мл) нагрівали у закритій трубці при 190°C протягом 2 годин. Після цього реакційну суміш додавали до льодяної води для осадження оксадіазолу. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали водою, потім рекристалізували

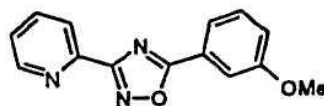
з етанолу для одержання 2,1г (72%) 3-(2-піридил)-5-(3,5-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу: т. пл. 162-166°C; GC/EI-MS дало m/z (rel. int.) 291 (M<sup>+</sup>, 38), 293 (25), 261 (1), 173 (6), 145 (13), 120 (100), 90 (20), 78 (28), 51 (15).

3-(2-Піридил)-5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол (NPS 64983) (405) B3



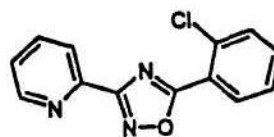
За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3-хлорбензоїлхлорид (127мкл, 1ммоль) і пірид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали при дефлегмації протягом 4 годин. Стандартний вихід дав 156мг (61%) 3-(2-піридил)-5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу: т. пл. 136-140°C; GC/EI-MS дало m/z (rel. int.) 257 (M<sup>+</sup>, 64), 259 (21), 227 (3), 120 (100), 111 (22), 90 (24), 78 (32), 75 (26), 51 (20).

3-(2-Піридил)-5-(3-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол (B1)



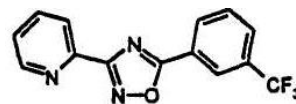
За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3-анізоїлхлорид (151мкл, 1ммоль) і пірид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали при дефлегмації протягом 4 годин. Стандартний вихід дав 200мг (79%) 3-(2-піридил)-5-(3-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу: т. пл. 96-99°C; GC/EI-MS дало m/z (rel. int.) 253 (M<sup>+</sup>, 100), 223 (3), 179 (3), 135 (74), 133 (90), 92 (27), 78 (29), 77 (32), 64 (23), 63 (23).

3-(2-Піридил)-5-(2-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол (B5)



За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 2-хлорбензоїл хлорид (127мкл, 1ммоль) і пірид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали при дефлегмації протягом 4 годин. Стандартний вихід дав 157мг (61%) 3-(2-піридил)-5-(2-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу: т. пл. 93-94°C; GC/EI-MS дало m/z (rel. int.) 257 (M<sup>+</sup>, 76), 259 (26), 227 (4), 139 (11), 120 (100), 111 (21), 90 (27), 78 (35), 75 (29), 51 (21).

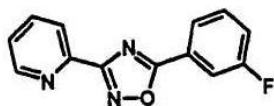
3-(2-Піридил)-5-[3-(трифторметил)феніл]-1,2,4-оксадіазол (B6)



За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-

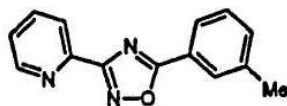
оксадіазолів 3-(трифторметил)бензоїлхлорид (151мкл, 1ммоль) і пірид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали при дефлегмації протягом 16 годин. Стандартний вихід дав 233мг (80%) 3-(2-піридил)-5-[3-(трифторметил)феніл]-1,2,4-оксадіазолу: т. пл. 116-118°C; GC/EI-MS дало m/z (rel. int.) 291 (M<sup>+</sup>, 81), 272 (7), 173 (6), 145 (25), 120 (100), 90 (20), 78 (23), 51 (11).

3-(2-Піридил)-5-(3-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол (B7)



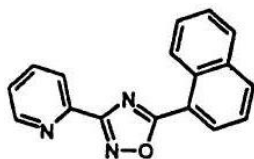
За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3-фторбензоїлхлорид (122мкл, 1ммоль) і пірид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали при дефлегмації протягом 16 годин. Стандартний вихід дав 176мг (73%) 3-(2-піридил)-5-(3-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу: т. пл. 88-98°C; GC/EI-MS дало m/z (rel. int) 241 (M<sup>+</sup>, 95), 211 (5), 120 (100), 107 (13), 95 (30), 90 (21), 78 (27), 75 (19), 51 (15).

3-(2-Піридил)-5-(3-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол (B9)



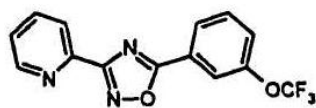
За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3-толуоїлхлорид (264мкл, 2ммоль) і пірид-2-іламідоксим (274мг, 2ммоль) у піридині (1мл) нагрівали у закритій трубці при 200°C протягом 2 годин. Стандартний вихід дав 387мг (82%) 3-(2-піридил)-5-(3-толуоїл)-1,2,4-оксадіазолу: т. пл. 127-128°C; GC/EI-MS дало m/z (rel. int.) 237 (M<sup>+</sup>, 100), 222 (2), 207 (8), 120 (68), 117 (24), 91 (29), 90 (29), 78 (32), 65 (26), 51 (23).

3-(2-Піридил)-5-(1-нафтил)-1,2,4-оксадіазол (B10)



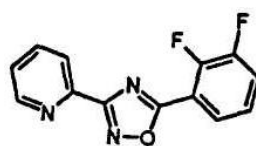
За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 1-нафтоїлхлорид (150мкл, 1ммоль) і пірид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали у закритій трубці при 200°C протягом 3 годин. Стандартний вихід дав 50мг (18%) 3-(2-піридил)-5-(1-нафтил)-1,2,4-оксадіазолу: т. пл. 132-136°C; GC/EI-MS дало m/z (rel. int.) 273 (M<sup>+</sup>, 75), 195 (5), 169 (88), 153 (100), 139 (12), 127 (66), 126 (29), 105 (23), 78 (14), 51 (14).

3-(2-Піридил)-5-[3-(трифторметокси)феніл]-1,2,4-оксадіазол (B11)



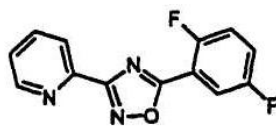
За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3-(трифторметокси)бензоїлхлорид (220мг, 1ммоль) і пірид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали в закритій трубці при 200°C протягом 3 годин. Стандартний вихід дав 175мг (57%) 3-(2-піридил)-5-[3-(трифторметокси)феніл]-1,2,4-оксадіазолу: т. пл. 86-88°C; GC/EI-MS дало m/z (rel. hit.) 307 (M<sup>+</sup>, 73), 277 (3), 222 (3), 189 (6), 161 (5), 120 (100), 78 (21), 69 (17), 51 (10).

3-(2-Піридил)-5-(2,3-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазол (B16)



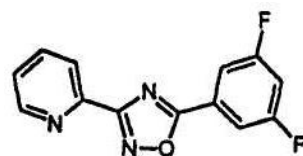
За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 2,3-дифторбензоїлхлорид (124мкл, 1ммоль) і пірид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали при 100°C протягом 16 годин. Стандартний вихід дав 158мг (61%) 3-(2-піридил)-5-(2,3-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу: т. пл. 120-121°C; GC/EI-MS дало m/z (rel. int) 259 (M<sup>+</sup>, 97), 229 (5), 228 (4), 141 (11), 120 (100), 113 (26), 90 (27), 78 (34), 51 (17).

3-(2-Піридил)-5-(2,5-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазол (B17)



За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 2,5-дифторбензоїлхлорид (124мкл, 1ммоль) і пірид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали при 100°C протягом 16 годин. Стандартний вихід дав 3-(2-піридил)-5-(2,5-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу: т. пл. 120-126°C; GC/EI-MS дало m/z (rel. int) 259 (M<sup>+</sup>, 91), 229 (5), 228 (4), 141 (13), 120 (100), 113 (25), 90 (23), 78 (27), 51 (14).

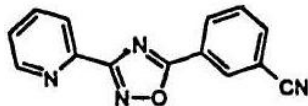
3-(2-Піридил)-5-(3,5-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазол (B18)



За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3,5-дифторбензоїлхлорид (1,25мл, 10ммоль) і пірид-2-іламідоксим (1,37г, 10ммоль) у піридині (5мл) нагрівали у закритій трубці при 200°C протягом 4 годин. Стандартний вихід дав

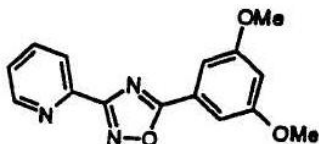
1,2г (46%) 3-(2-піридил)-5-(3,5-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу: т. пл. 115-119°C; GC/EI-MS дало m/z (rel. int.) 259 ( $M^+$ , 100), 229 (4), 228 (5), 141 (9), 125 (13), 113 (30), 90 (19), 78 (27), 63 (23), 51 (15).

3-(2-Піридил)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазол (B21)



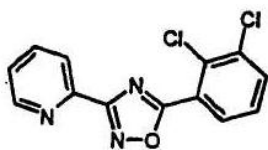
За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3-ціанобензоїлхлорид (165мг, 1ммоль) і пірид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали при 100°C протягом 72 годин. Стандартний вихід дав 158мг (64%) 3-(2-піридил)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу: т. пл. 148-149°C; GC/EI-MS дало m/z (rel. int.) 248 ( $M^+$ , 85), 218 (5), 130 (6), 120 (100), 114 (9), 102 (28), 90 (26), 78 (37), 75 (19), 51 (30).

3-(2-Піридил)-5-(3,5-диметоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол (B23)



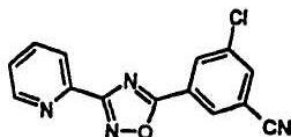
За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3,5-диметоксибензоїлхлорид (200мг, 1ммоль) і пірид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали при 100°C протягом 72 годин. Стандартний вихід дав 210мг (74%) 3-(2-піридил)-5-(3,5-диметоксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу: т. пл. 145-148°C; GC/EI-MS дало m/z (rel. int.) 283 ( $M^+$ , 100), 253 (3), 165 (69), 163 (19), 137 (36), 122 (33), 107 (17), 90 (10), 78 (25), 63 (19), 51 (19).

3-(2-Піридил)-5-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол (B25)



За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 2,3-дихлорбензоїлхлорид (209мг, 1ммоль) і пірид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали при 100°C протягом 48 годин. Стандартний вихід дав 236мг (81%) 3-(2-піридил)-5-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу: т. пл. 128-133°C; GC/EI-MS дало m/z (rel. int.) 291 ( $M^+$ , 66), 293 (43), 256 (6), 173 (10), 145 (11), 120 (100), 90 (19), 78 (27), 51 (14).

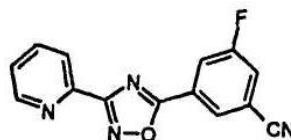
3-(2-Піридил)-5-(3-хлор-5-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазол (B26)



3-Хлор-5-ціанобензойну кислоту (0,82г, 4,97ммоль) обробляли розчином оксалілхлориду (10мл 2,5М у дихлорметані, 25ммоль) і каталітичною кількістю N,N-диметилформаміду. Реакційну масу перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2,5 годин. Надлишок оксалілхлориду видаляли у вакуумі з одержанням 3-хлор-5-ціанобензоїлхлориду.

За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3-хлор-5-ціанобензоїлхлорид і пірид-2-іламідоксим (682мг, 5ммоль, 1 еквівалент) у піридині (5мл) нагрівали у закритій трубці при 175°C протягом 4 годин. Стандартний вихід після перекристалізації з 2-пропанолу дав 250мг (19%) 3-(2-піридил)-5-(3-хлор-5-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу: GC/EI-MS дало m/z (rel. int.) 282 ( $M^+$ , 100), 283 (18), 284 (34), 251 (4), 136 (10), 120 (53), 100 (10), 78 (15), 51 (6).

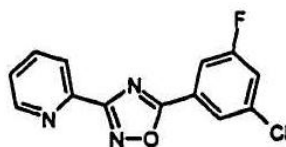
3-(2-Піридил)-5-(3-фтор-5-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазол (B27)



3-Фтор-5-ціанобензойну кислоту (2,5г, 15,14ммоль) обробляли розчином оксалілхлориду (30мл 2,5М в дихлорметані, 75ммоль) і каталітичною кількістю N,N-диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2,5 годин. Надлишок оксалілхлориду видаляли у вакуумі з одержанням 3-фтор-5-ціанобензоїлхлориду.

За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3-фтор-5-ціанобензоїлхлорид і пірид-2-іламідоксим (2,076г, 15,15ммоль, 1 еквівалент) у піридині (5мл) нагрівали у закритій трубці при 175°C протягом 4 годин. Стандартний вихід після перекристалізації з 2-пропанолу дав 1,5г (37%) 3-(2-піридил)-5-(3-фтор-5-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу: GC/EI-MS дало m/z (rel. int.) 266 ( $M^+$ , 81), 267 (13), 235 (5), 132 (12), 120 (100), 100 (18), 90 (18), 78 (35), 51 (20).

3-(2-Піридил)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол (B28)

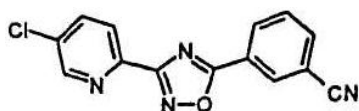


3-Хлор-5-фторбензойну кислоту (400мг, 2,3ммоль) обробляли розчином оксалілхлориду (4,6мл 2,5М у дихлорметані, 11,5ммоль) і каталітичною кількістю N,N-диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2,5 годин. Надлишок оксалілхлориду видаляли у вакуумі з одержанням 3-хлор-5-фторбензоїлхлориду.

За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3-хлор-5-фторбензоїлхлорид і пірид-

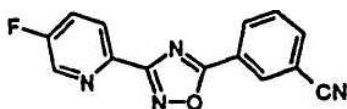
2-іламідоксим (314мг, 2,3ммоль, 1 еквівалент) у піридині (5мл) нагрівали у закритій трубці при 175°C протягом 4 годин. Стандартний вихід після перекристалізації з 2-пропанолу дав 250мг (39%) 3-(2-піридил)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу: GC/EI-MS дало m/z (rel. int.) 275(M<sup>+</sup>, 89), 276 (14), 277 (29), 129 (26), 120 (100), 109 (7), 90 (20), 78 (31), 51 (14).

3-(5-Хлорпірид-2-іл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазол (B29)



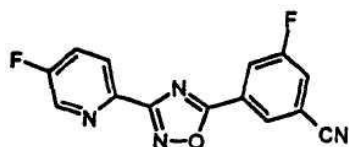
За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3-ціанобензоїлхлорид (675мг, 4ммоль) і 5-хлорпірид-2-іламідоксим (686мг, 4ммоль) у піридині (5мл) нагрівали у закритій трубці при 175°C протягом 4 годин. Стандартний вихід після перекристалізації з 2-пропанолу дав 357мг (32%) 3-(5-хлорпірид-2-іл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу: GC/EI-MS дало m/z (rel. int.) 282 (M<sup>+</sup>, 85), 283 (14), 284 (27), 156 (31), 154 (100), 112 (19), 102 (30), 76(28), 64(13).

3-(5-Фторпірид-2-іл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазол (B30)



За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3-ціанобензоїлхлорид (0,534г, 3,2ммоль) і 5-фторпірид-2-іламідоксим (0,5г, 3,2ммоль) у піридині (5мл) нагрівали у закритій трубці при 175°C протягом 4 годин. Стандартний вихід після перекристалізації з 2-пропанолу дав 370мг (43%) 3-(5-фторпірид-2-іл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу: GC/EI-MS дало m/z (rel. int.) 266 (M<sup>+</sup>, 100); 267 (10), 138 (80), 114 (8), 102 (19), 96 (22), 76 (17), 57 (8).

3-(5-Фторпірид-2-іл)-5-(3-ціано-5-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол (B31)



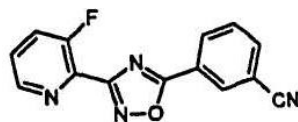
3-Фтор-5-ціанобензойну кислоту (1,0г, 6ммоль) обробляли розчином оксалілхлориду (12мл 2,5М у дихлорметані, 30ммоль) і каталітичною кількістю N,N-диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2,5 годин. Надлишок оксалілхлориду видаляли у вакуумі з одержанням 3-фтор-5-суапбензоїлхлориду.

За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3-фтор-5-суапбензоїлхлорид (1,1г, 6ммоль) і 5-фторпірид-2-іламідоксим (0,93г, 6ммоль) у піридині (5мл) нагрівали у закритій трубці при 175°C протягом 4 годин. Стандартний ви-

хід після перекристалізації з 2-пропанолу дав 0,41г (24%)

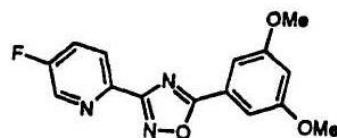
3-(5-фторпірид-2-іл)-5-(3-ціано-5-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу: GC/EI-MS дало m/z (rel. int.) 284 (M<sup>+</sup>, 100), 285 (16), 253 (2), 138 (99), 120 (23), 108 (16), 96 (25), 82 (15), 57 (11).

3-(3-Фторпірид-2-іл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазол (B32)



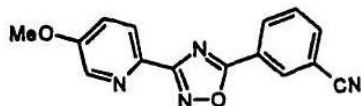
За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3-ціанобензоїлхлорид (107мг, 0,64ммоль) і 3-фторпірид-2-іламідоксим (0,1г, 0,64ммоль) у піридині (5мл) нагрівали у закритій трубці при 175°C протягом 4 годин. Стандартний вихід після силікагель-хроматографії та перекристалізації з 2-пропанолу дав 32мг (19%) 3-(3-фторпірид-2-іл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу: GC/EI-MS дало m/z (rel. int.) 266 (M<sup>+</sup>, 75), 267 (12), 138 (100), 114 (11), 102 (19), 96 (17), 76 (16), 57 (5), 51 (S).

3-(5-Фторпірид-2-іл)-5-(3,5-диметоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол (B33)



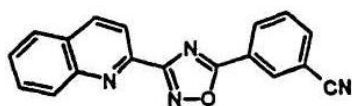
За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3,5-диметоксibenзоїлхлорид (0,10г, 0,5ммоль) і 5-фторпірид-2-іламідоксим (78мг, 0,5ммоль) у піридині (3мл) нагрівали у закритій трубці при 175°C протягом 4 годин. Стандартний вихід після силікагель-хроматографії та перекристалізації з 2-пропанолу дав 94мг (62%) 3-(5-фторпірид-2-іл)-5-(3,5-диметоксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу: GC/EI-MS дало m/z (rel. int.) 301 (M<sup>+</sup>, 100), 302 (17), 165 (41), 137 (23), 122(27), 96 (15), 77 (11), 63 (12).

3-(5-Метоксипірид-2-іл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазол (B34)



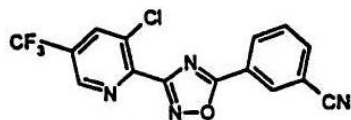
За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3-ціанобензоїлхлорид (79мг, 0,47ммоль) і 5-метоксипірид-2-іламідоксим (79мг, 0,47ммоль) у піридині (2,5мл) нагрівали у закритій трубці при 175°C протягом 4 годин. Стандартний вихід після силікагель-хроматографії та перекристалізації з 2-пропанолу дав 59мг (45%) 3-(5-метоксипірид-2-іл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу: GC/EI-MS дало m/z (rel. int.) 278 (M<sup>+</sup>, 100), 279 (16), 150 (56), 128 (7), 107 (21), 102 (17), 80 (12), 64 (5).

3-(2-Хінолініл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазол (B35)



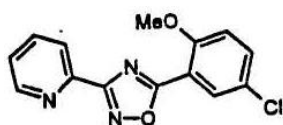
За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3-ціанобензоїлхлорид (68мг, 0,41ммоль) і хінол-2-іламідоксим (75,9мг, 0,405ммоль) у піридині (0,5мл) нагрівали у закритій трубці при 165°C протягом 22 годин. Стандартний вихід після перекристалізації з етанолу та твердофазного екстрагування (SPE) дав 23,7мг (20%) 3-(2-хінолініл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,62 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,36 (d, 2H), 8,28 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,80 (t, 1H), 7,72 (t, 1H); 7,64 (t, 1H).

3-(3-хлор-5-трифторметилпїрид-2-іл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазол (B36)



За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3-ціанобензоїлхлорид (66мг, 0,40ммоль) і 3-хлор-5-трифторметилпїрид-2-іламідоксим (96,5мг, 0,403ммоль) у піридині (0,5мл) нагрівали у закритій трубці при 165°C протягом 22 годин. Стандартний вихід після твердофазного екстрагування (SPE) дав 45,9мг (33%) 3-(3-хлор-5-трифторметилпїрид-2-іл)-5-(3-ціанофеніл)-1,2,4-оксадіазолу. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,99 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,72 (t, 1H).

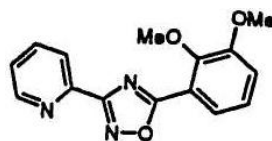
3-(2-пїридил)-5-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол (B37)



5-Хлор-О-анізову кислоту (187мг, 1ммоль) обробляли розчином оксалілхлориду (1,5мл 2М у дихлорметані, 3ммоль) і каталітичною кількістю N,N-диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин. Надлишок оксалілхлориду видаляли у вакуумі з одержанням 5-хлор-2-метоксибензоїлхлориду.

За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 5-хлор-2-метоксибензоїлхлорид і пїрид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали при 115°C протягом 17 годин. Стандартний вихід після силікагель-хроматографії дав 49мг (17%) 3-(2-пїридил)-5-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 4,00 (s, 3H), 7,03 (d, J=8,9Гц, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,50 (dd, J=8,9Гц, 2,8Гц, 1H), 7,87 (ddd, J=1,4Гц, 7,4Гц, 8,2Гц, 1H), 8,22 (d, J=8,2Гц, 1H), 8,28 (d, J=2,4Гц, 1H), 8,84 (m, 1H).

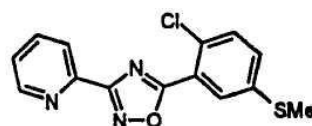
3-(2-пїридил)-5-(2,3-диметоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол (B38)



2,3-Диметоксибензойну кислоту (182мг, 1ммоль) обробляли розчином оксалілхлориду (1,5мл 2М у дихлорметані, 3ммоль) і каталітичною кількістю N,N-диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин. Надлишок оксалілхлорид видаляли у вакуумі з одержанням 2,3-диметоксибензоїлхлориду.

За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 2,3-диметоксибензоїлхлорид і пїрид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали при 115°C протягом 17 годин. Стандартний вихід після силікагель-хроматографії дав 120мг (42%) 3-(2-пїридил)-5-(2,3-диметоксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу.

3-(2-пїридил)-5-(2-хлор-5-метилтіофеніл)-1,2,4-оксадіазол (B39)

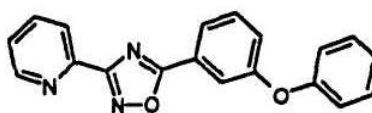


2-Хлор-5-метилтіобензойну кислоту (182мг, 1ммоль) обробляли розчином оксалілхлориду (1,5мл 2М в дихлорметані, 3ммоль) і каталітичною кількістю N,N-диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин. Надлишок оксалілхлориду видаляли у вакуумі з одержанням 2-хлор-5-метилтіобензоїлхлориду.

За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 2-хлор-5-метилтіобензоїлхлорид і пїрид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали при 115°C протягом 17 годин. Стандартний вихід після силікагель-хроматографії дав 250мг (82%) 3-(2-пїридил)-5-(2-хлор-5-метилтіофеніл)-1,2,4-оксадіазолу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,37 (dd, J=2,4Гц, 8,2Гц, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,89 (ddd, J=1,4Гц, 7,4Гц, 8,2Гц, 1H), 8,05 (d, J=2,4Гц, 1H), 8,23 (dd, J=2,2Гц, 8,0Гц, 1 x H), 8,85 (m, 1H).

3-(2-Пїридил)-5-(3-феноксифеніл)-1,2,4-оксадіазол (B40)

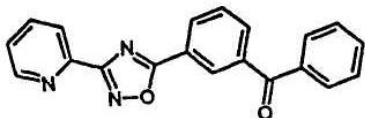


3-Феноксифенілової кислоту (214мг, 1,0ммоль) обробляли розчином оксалілхлориду (1,5мл 2М у дихлорметані, 3ммоль) і каталітичною кількістю N,N-диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Надлишок оксалілхлориду видаляли у вакуумі з одержанням 3-феноксифенілової кислоту.



За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3-феноксифенілілхлорид і пірид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали у закритій пробірці протягом ночі при 110°C. Стандартний вихід дав 118мг (37%) 3-(2-піридил)-5-(3-феноксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу у вигляді білої твердої речовини.

3-(2-Піридил)-5-(3-бензоїлфеніл)-1,2,4-оксадіазол (B41)

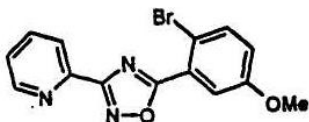


3-Бензоїлбензойну кислоту (226мг, 1,0ммоль) у дихлорметані (1,5мл) обробляли розчином оксалілхлориду (1,5мл 2М у дихлорметані, 3ммоль) і каталітичною кількістю N,N-диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Надлишок оксалілхлориду видаляли у вакуумі з одержанням 3-бензоїлбензоїлхлориду.

За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3-бензоїлбензоїлхлорид і пірид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали у закритій пробірці протягом ночі при 110°C. Стандартний вихід після фільтрування через силікагель (з дихлорметаном) дав 200мг (61%) 3-(2-піридил)-5-(3-бензоїлфеніл)-1,2,4-оксадіазолу у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,85 (d, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,53 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,70 (m, 2H), 7,49 (m, 3H).

3-(2-Піридил)-5-(2-бром-5-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазол (B42)

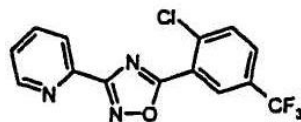


2-Бром-5-метоксибензойну кислоту (231мг, 1,0ммоль) у дихлорметані (1,5мл) обробляли розчином оксалілхлориду (1,5мл 2М у дихлорметані, 3ммоль) і каталітичною кількістю N,N-диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Надлишок оксалілхлориду видаляли у вакуумі з одержанням 2-бром-5-метоксибензоїлхлориду.

За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 2-бром-5-метоксибензоїлхлорид і пірид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали у закритій пробірці протягом ночі при 110°C. Стандартний вихід після фільтрування через силікагель (з дихлорметаном) дав 147мг (44%) 3-(2-піридил)-5-(2-бром-5-метоксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,85 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 3,89 (s, 3H).

3-(2-Піридил)-5-(2-хлор-5-(трифторметил)феніл)-1,2,4-оксадіазол (B43)

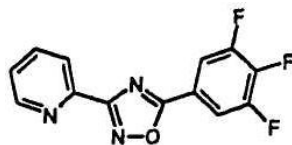


2-Хлор-5-(трифторметил)бензойну кислоту (224мг, 1,0ммоль) у дихлорметані (1,5мл) обробляли розчином оксалілхлориду (1,5мл 2М у дихлорметані, 3ммоль) і каталітичною кількістю N,N-диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Надлишок оксалілхлорид видаляли у вакуумі з одержанням 2-хлор-5-(трифторметил)бензоїлхлориду.

За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 2-хлор-5-(трифторметил)бензоїлхлорид і пірид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали у закритій пробірці протягом ночі при 110°C. Стандартний вихід після фільтрування через силікагель (з дихлорметаном) дав 136мг (42%) 3-(2-піридил)-5-(2-хлор-5-(трифторметил)феніл)-1,2,4-оксадіазолу у вигляді бежевої твердої речовини.

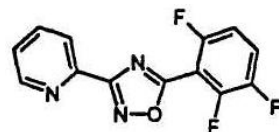
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,87 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,50 (m, 1H).

3-(2-Піридил)-5-(3,4,5-трифторфеніл)-1,2,4-оксадіазол (B44)



3,4,5-Трифторбензойну кислоту (0,176г, 1,0ммоль) у дихлорметані (1,5мл) обробляли розчином оксалілхлориду (1,5мл 2М у дихлорметані, 3ммоль) і каталітичною кількістю N,N-диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Надлишок оксалілхлорид видаляли у вакуумі з одержанням 3,4,5-трифторбензоїлхлориду. За загальною процедурою для синтезу 1,2,4-оксадіазолів 3,4,5-трифторбензоїлхлорид і пірид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали у закритій пробірці протягом ночі при 110°C. Стандартний вихід після силікагель-хроматографії (з 10-30% етилацетатом у гексані) дав 15мг (5%) 3-(2-піридил)-5-(3,4,5-трифторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу у вигляді білої твердої речовини.

3-(2-піридил)-5-(2,5,6-трифторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (B45)



2,5,6-Трифторбензойну кислоту (176мг, 1ммоль) обробляли розчином оксалілхлориду (1,5мл 2М у дихлорметані, 3ммоль) і каталітичною

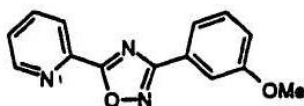
кількістю N,N-диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Надлишок оксалілхлориду видаляли у вакуумі з одержанням 2,5,6-трифторбензоїлхлориду.

Розчин проміжного 2,5,6-трифторбензоїлхлориду і пірид-2-іламідоксиму (137мг, 1ммоль) у дихлорметані перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 0,5 годин. Силікагель-хроматографія дала 151мг (51%) N-[(2,5,6-трифторбензоїл)окси]піридин-2-карбоксимідаміду.

Розчин N-[(2,5,6-трифторбензоїл)окси]піридин-2-карбоксимідаміду (50мг, 0,169ммоль) у піридині (0,3мл) нагрівали при 115°C протягом 17 годин. Стандартний вихід після силікагель-хроматографії дав 9,5мг (20%) 3-(2-піридил)-5-(2,5,6-трифторфеніл)-1,2,4-оксадіазолу.

Приклад 4: Синтез 3,5-двозаміщених-1,2,4-оксадіазолів з ацилімідазолів

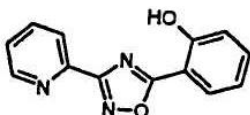
3-(3-метоксифеніл)-5-(2-піридил)-1,2,4-оксадіазол (B8)



Використовуючи модифікації способу [Shine et al., J. Heterocyclic Chem. (1989) 26:125-128], розчин піколінової кислоти (123мг, 1ммоль) у піридині (1мл) обробляли 1,1'-карбонілдіімідазолом (162мг, 1ммоль) і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища до припинення вивільнення діоксиду вуглецю (30мм). Проміжний ацилімідазол потім обробляли 3-метоксибензамідоксимом (166мг, 1ммоль) і реакційну суміш нагрівали при дефлегмації протягом 1 години. Льодяну воду додавали до реакційної суміші для осадження оксадіазолу. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали водою та висушували з одержанням 80мг (32%) 3-(3-метоксифеніл)-5-(2-піридил)-1,2,4-оксадіазолу: т. пл. 90-94°C; GC/EI-MS дало m/z (rel. int.) 253 (M<sup>+</sup>, 100), 254 (17), 179 (2), 175 (2), 149 (77), 133 (33), 119 (4), 106 (29), 78 (45), 51 (18).

Приклад 5: Синтез 3,5-дизаміщених-1,2,4-оксадіазолів з естерів

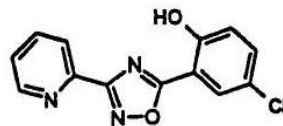
3-(Пірид-2-іл)-5-(2-гідроксифеніл)-1,2,4-оксадіазол (B46)



Використовуючи спосіб [Korbonits et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1982) 759-766], суміш етилсаліцилату (200мг, 1,2ммоль), пірид-2-іламідоксиму (82,5мг, 0,6ммоль), 21% натрію етоксиду (19,4мл, 6ммоль) в етанолі (12мл) нагрівали при дефлегмації протягом 16 годин. Після охолодження, реакційну суміш розводили дихлорметаном (50мл) і промивали водою та насиченим гідрокарбонатом натрію. Органічний шар висушували сульфатом натрію та концентрували у вакуумі.

Перекристалізація з діетилового етеру дала 15мг (5 %) 3-(Пірид-2-іл)-5-(2-гідроксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу.

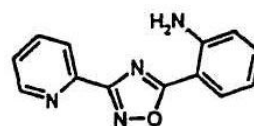
3-(2-Піридил)-5-(5-хлор-2-гідроксифеніл)-1,2,4-оксадіазол (B47)



У такий самий спосіб метил 5-хлор-2-гідроксибензоат (372мг, 2ммоль), пірид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль), 21% натрію етоксид (32,4мл, 10ммоль) в етанолі (20мл) нагрівали при дефлегмації протягом 16 годин. Стандартний вихід після перекристалізації з діетилового етеру дав 14,2мг (5%) 3-(2-піридил)-5-(5-хлор-2-гідроксифеніл)-1,2,4-оксадіазолу.

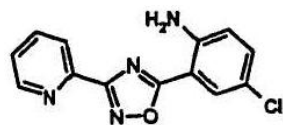
Приклад 6: Синтез 3,5-дизаміщених-1,2,4-оксадіазолів з ізотоевих ангідридів

3-(2-піридил)-5-(2-амінофеніл)-1,2,4-оксадіазол (B48)



Використовуючи модифікації процедури за [Nagahara et al., Chem. Pharm. Bull., (1975) 23:3178-3183], суміш ізотоевого ангідриду (163мг, 1ммоль) і пірид-2-іламідоксиму (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали при 115°C протягом 17 годин. Після охолодження реакційну суміш розводили 50мл дихлорметану та промивали водою і насиченим гідрокарбонатом натрію. Органічний шар висушували над сульфатом натрію, фільтрували крізь силікагель і концентрували у вакуумі. Перекристалізація з діетилового етеру дала 45,6мг (19%) 3-(2-піридил)-5-(2-амінофеніл)-1,2,4-оксадіазолу.

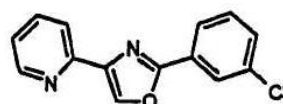
3-(2-піридил)-5-(2-амінофеніл)-1,2,4-оксадіазол (B49)



У такий самий спосіб 5-хлорізотоевий ангідрид (197мг, 1ммоль) і пірид-2-іламідоксим (137мг, 1ммоль) у піридині (1мл) нагрівали при 115°C протягом 17 годин. Вихід дав 138мг (51%) 3-(2-піридил)-5-(2-амінофеніл)-1,2,4-оксадіазолу.

Приклад 7: Синтез 2,4-двозаміщених-1,3-оксазолів

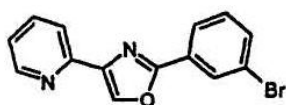
2-[3-хлорфеніл]-4-[піридин-2-іл]-1,3-оксазол (B50)



Використовуючи процедури за [Kelly et al., J. Org. Chem., (1996) 67:4623-4633], розчин 2-бромацетилпіридин (120мг, 0,6ммоль) у толуолі (5мл) обробляли 3-хлорбензамідом (300мг, 1,9ммоль) і суміш нагрівали у закритій пробірці при дефлегмації протягом 60 годин. Суміш потім охолоджували, розчинник видаляли у вакуумі. Силікагель-хроматографія, використовуючи градієнт гексану до етилацетату дала 38мг (9%) 2-[3-хлорфеніл]-4-[піридин-2-іл]-1,3-оксазолу у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,62 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,80 (td, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,23 (m, 1H).

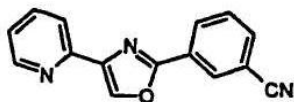
2-[3-Бромфеніл]-4-[піридин-2-іл]-1,3-оксазол (B51)



У такий самий спосіб 2-бромацетилпіридин (500мг, 2,5ммоль) і 3-хлорбензамід (1,2г, 6ммоль) у толуолі (10мл) нагрівали у закритій пробірці при дефлегмації протягом 60 годин. Вихід після силікагель-хроматографії, використовуючи градієнт гексану-етилацетату, дав 50мг (7%) 2-[3-бромфеніл]-4-[піридин-2-іл]-1,3-оксазолу у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,60 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,80 (td, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,23 (m, 1H).

2-[3-ціанофеніл]-4-[піридин-2-іл]-1,3-оксазол (B52)

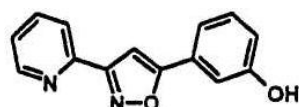


Суміш 2-[3-бромфеніл]-4-[піридин-2-іл]-1,3-оксазолу (23мг, 0,076ммоль) та ціаніду цинку (112мг, 0,96ммоль) у N,N-диметилформаміді (2мл) обробляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (74мг, 0,064ммоль) і нагрівали протягом ночі при 80°C. Стандартний вихід після хроматографії дав 6мг (32%) 2-[3-ціанофеніл]-4-[піридин-2-іл]-1,3-оксазолу у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,61 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,61 (t, 1H), 7,23 (m, 1H).

Приклад 8: Синтез 3,5-двозаміщених-1,2-оксазолів

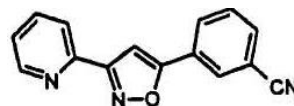
5-[3-гідроксифеніл]-3-[піридин-2-іл]-1,2-оксазол (B53)



Перемішуваний розчин піридин-2-карбогідроксимоїлхлориду (300мг, 1,9ммоль) і 3-гідроксифенілацетилену (760мг, 6,4ммоль) у 1:1

суміші THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл) при 0°C обробляли триетиламіном (2мл, 1,45г, 15ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у дихлорметані, промивали сольовим розчином і висушували над безводним сульфатом натрію. Видаляли розчинник у вакуумі, після чого перетирали з 10% етилацетатом у гексані і отримували 200мг (44%) 5-[3-гідроксифеніл]-3-[піридин-2-іл]-1,2-оксазолу у вигляді бежевої твердої речовини.

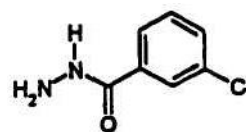
5-[3-ціанофеніл]-3-[піридин-2-іл]-1,2-оксазол (B54)



Суміш 5-[3-трифторметансульфонілфеніл]-3-[піридин-2-іл]-1,2-оксазолу (98мг, 0,26ммоль), KCN (230мг, 4ммоль), NiBr<sub>2</sub> (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (52,4мг, 0,07ммоль) та PPh<sub>3</sub> (42мг, 0,16ммоль) в ацетонітрилі (1мл) обробляли цинковим порошком (20мг, 0,3ммоль) і суміш нагрівали протягом ночі при 60°C. Силікагель-хроматографія суміші, що утворилася, використовуючи градієнт гексану-етилацетату дала 15мг (23%) 5-[3-ціанофеніл]-3-[піридин-2-іл]-1,2-оксазолу у вигляді білої твердої речовини.

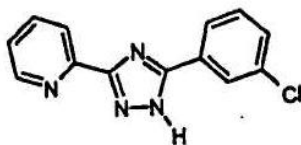
Приклад 9: Синтез 3,5-двозаміщених-1,2,4-триазолів

3-Хлорбензгідразид



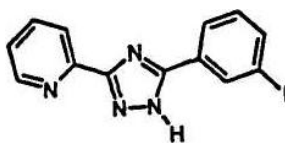
Суміш 3-хлорбензойної кислоти (0,5г, 3,19ммоль), 1,3-дициклогексилкарбодііміду (0,72г, 3,51ммоль), 4-диметиламінопіридину (0,04г, 0,32ммоль) в етанолі перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1,5 години. Білу тверду речовину відфільтровували, фільтрат розводили дихлорметаном (100мл). Органічний розчин промивали 1N гідросульфатом натрію (100мл), насиченим бікарбонатом натрію (100мл), водою (100мл) і сольовим розчином (100мл). Органічну фазу висушували над безводним сульфатом магнію і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Сирий залишок розчиняли в етанолі (15мл) і обробляли моногідратом гідразину (0,46мл, 9,58ммоль). Чистий розчин, що утворився, перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш потім концентрували до сухого стану у вакуумі. Силікагель-хроматографія залишку, використовуючи 3% метанол у дихлорметані, дала 0,29г (53%) 3-хлорбензгідразиду у вигляді білої твердої речовини.

3-(2-Піридил)-5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-триазол (B55)



Використовуючи процедури за [Browne et al., Aust. J. Chem., (1975) 25:2543-2546], розчин 2-ціанопіридину (0,1мл, 1,00ммоль) у метанолі (5мл) обробляли металевим натрієм (6,9мг, 0,30ммоль) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Після цього додавали розчин 3-хлорбензгідразиду (0,17г, 1,0ммоль) у метанолі (5мл) і розчин, що утворився, нагрівали при дефлегмації протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, жовту тверду речовину, що утворилася (100мг), розчиняли в толуолі (2мл). Суміш нагрівали при 175°C протягом 3 годин і потім перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Випаровували розчинник у вакуумі. Силікагель-хроматографія, використовуючи 1% метанол у дихлорметані, дала 29мг (11%) 3-(2-піридил)-5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-триазолу у вигляді сіро-білої твердої речовини.

3-(2-Піридил)-5-(3-йодфеніл)-1,2,4-триазол (B56)



У такий самий спосіб 2-ціанопіридин (0,15мл, 1,53ммоль), металевий натрій (10,5мг, 0,46ммоль) і 3-йодбензгідразид (0,40г, 1,53ммоль) дали вихід після хроматографії 210мг (40%) 3-(2-піридил)-5-(3-йодфеніл)-1,2,4-триазолу у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 10: Тести на активність антагоністів рецепторів Групи I

Тест на скринінг астроцитів

Первинні культури астроцитів одержували з 3-5 добових щурят Sprague-Dawley, використовуючи модифікацію за Miller [Miller et al, J. Neuroscience, 15(9): 6103-6109, 1995]. Первинну культуру висаджували на полі-L лізин вкриті чашки у Дуібессо модифікованому середовищі Eagle (DMEM), що містить сироватку плоду теляти (FCS). Після 6 діб культури клітин струшували протягом ночі при 280 обертів/хвилину, потім переносили до астроцит-визначеного середовища (ADM), що містить фактори росту, які підсилюють експресію mGluR5 [Miller et al., 1995]. Для кюветного аналізу культури обробляли факторами росту в колбах протягом 3-5 діб, потім збирали й готували для вимірювання на  $[Ca^{2+}]$ , мобілізацію, як описано попередньо [Nemeth et al., 1998].

Для FLIPR аналізу клітини висаджували на полі-D лізин вкриті з чистим дном 96-коміркові планшети з чорними боками й аналіз  $[Ca^{2+}]$ , мобілізації виконували 3 доби після обробки факторами росту. Культури клітин у 96-коміркових планшетах завантажували 4μM розчином ацетоксиметилловим естером флуоресцентного кальцієвого індикатору

fluo-3 (Molecular Probes, Eugene, Oregon) у 0,01% pluronic. Всі тести виконували у буфері, що містить 127мм NaCl, 5мм KCl, 2мм  $MgCl_2$ , 0,7мм  $NaH_2PO_4$ , 2мм  $CaCl_2$ , 0,422мг/мл  $NaHCO_3$ , 2,4мг/мл HEPES, 1,8мг/мл глюкози та 1мг/мл BSA Фракції IV (pH 7,4).

FLIPR досліди виконували, використовуючи лазер 0,800 W і 0,4 секундну CCD камеру. Кожний FLIPR дослід починали з 180мкл буферу, присутнього у кожній комірці клітинного планшета. Додавали 20мкл з планшета з антагоністами, після чого 50мкл додавали з планшета з агоністами. Після кожного додавання флуоресцентний сигнал фіксували 50 разів за 1 секундні інтервали, після чого 3 зразки за 5 секундні інтервали. Відповіді вимірювали як висоту піку відповіді протягом періоду відбирання зразків.

$EC_{50}/IC_{50}$  визначення були зроблені з даних, одержаних з 8 точкових кривих концентрація-відповідь (CRC) виконаних двічі. Агоніст CRC утворювали перераховуючи всі відповіді відносно максимальної відповіді, що спостерігалася на планшеті. Блокування реакції антагоністами на агоністи нормалізували до середньої відповіді реакції на агоніст у 14 контрольних комірках на одному й тому самому планшеті.

CaR/mGluR5d скринінг

HEK 293 клітини, що експресують хімерний CaR/mGluR5d рецептор (клональна клітинна лінія hCaR/hmGluR5d\_hek6), висаджували на планшети за 24 години перед тестом при густині 100000 клітин на комірку з Collagen I-вкритим 96-комірковим чорним, з чистим дном планшетом (Becton Dickinson) в DMEM з 10% FBS (Hyclone).

У день тесту середовища культури тканини відбирали з комірок планшета й 80мкл буфера для тесту (буфер для тесту: 20мм HEPES, 146мм NaCl, 5мм KCl, 1мм  $MgCl_2$ , 1мм  $CaCl_2$ , 1мг/мл BSA, 1мг/мл глюкози, pH 7,4) з 6μM  $Ca^{2+}$ -чутливим барвником, Fluo-3 AM (Molecular Probes) і 0,025% Pluronic (Molecular Probes) додавали до кожної комірки. Планшет потім інкубували у темряві протягом 1 години при кімнатній температурі для ефективного завантаження клітин Fluo-3. Наприкінці інкубування зовнішньоклітинний Fluo-3 видаляли промиванням планшета буфером для тесту. Буфер для тесту додавали знову до кожної комірки (кінцевий об'єм = 160мкл) перед початком тесту.

Планшет завантажували на FLIPR robotic device (Molecular Devices) з лазером, встановленим на 0,8Вт. За 10 секунд після початку тесту 40мкл буфера для тесту, що містить 62,5μM тестової речовини і 2% DMSO, додавали до 160мкл буфера для тесту в кожній комірці планшета для одержання кінцевої концентрації у 12μM тестової речовини та 0,4% DMSO. Через 75 секунд після початку тесту, 50мкл буфера для тесту, що містить 6мм  $CaCl_2$  додавали до 200мкл, присутніх у кожній комірці, для одержання кінцевої  $Ca^{2+}$  концентрації у 2,0мм і кінцевої концентрації тестової речовини у 10нМ. Відносна флуоресценція (збудження  $\lambda=488$ нм/емісія  $\lambda=510$ нм) спостерігали протягом відносних інтервалів часу під час тесту для визначення активації та/або інгібування рецептора.

Шляхом прикладу 1,2,4-оксадіазол, описаний вище, означений як "B21" (дивіться Приклад 3),

мав значення  $IC_{50}$  43нМ відносно CaR/mGluR<sub>5d</sub> і  $IC_{50}$  значення 121нМ на природньому рецепторі mGluR<sub>5d</sub>. Відповідний 1,3-оксазол, означений "B52" (див. Приклад 7), виявився рівнозначним для хімери CaR/mGluR<sub>5d</sub>, з  $IC_{50}$  значенням 45нМ, але виявив підвищену силу природнього рецептора mGluR<sub>5d</sub> зі значенням  $IC_{50}$  74нМ.

Винахід таким чином був описаний широко й ілюстрований стосовно наведених втілень, описаних вище. Фахівець у галузі визнає, що різноманітні модифікації можуть бути зроблені до цього винаходу, не відхиляючись від його об'єму та сутності.

ФІГУРА

| Сполука № | Структура | Сполука № | Структура |
|-----------|-----------|-----------|-----------|
| B1        |           | B9        |           |
| B2        |           | B10       |           |
| B3        |           | B11       |           |
| B4        |           | B12       |           |
| B5        |           | B13       |           |
| B6        |           | B15       |           |
| B7        |           | B16       |           |
| B8        |           | B17       |           |

ФІГУРА

| Сполука № | Структура | Сполука № | Структура |
|-----------|-----------|-----------|-----------|
| B34       |           | B42       |           |
| B35       |           | B43       |           |
| B36       |           | B44       |           |
| B37       |           | B45       |           |
| B38       |           | B46       |           |
| B39       |           | B47       |           |
| B40       |           | B48       |           |
| B41       |           | B49       |           |

ФІГУРА

| Сполука № | Структура | Сполука № | Структура |
|-----------|-----------|-----------|-----------|
| B18       |           | B26       |           |
| B19       |           | B27       |           |
| B20       |           | B28       |           |
| B21       |           | B29       |           |
| B22       |           | B30       |           |
| B23       |           | B31       |           |
| B24       |           | B32       |           |
| B25       |           | B33       |           |

ФІГУРА

| Сполука № | Структура |
|-----------|-----------|
| B50       |           |
| B51       |           |
| B52       |           |
| B53       |           |
| B54       |           |
| B55       |           |
| B56       |           |

