

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Ярославский государственный педагогический университет
им. К.Д. Ушинского»

На правах рукописи

Постнов Владимир Анатольевич

**СИНТЕЗ НОВЫХ ОКСАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ СИСТЕМ
И ИХ СУЛЬФОПРОИЗВОДНЫХ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель
доктор химических наук, профессор
Дорогов М. В.

Москва
2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	7
1.1 Методы получения соединений, содержащих оксазольный цикл	8
1.1.1 Синтез производных оксазола путём образования одной связи	9
1.1.2 Синтез производных оксазола путём образования двух связей	18
1.1.3 Синтез производных оксазола на основе трансформаций других гетероциклических систем	27
1.2 Методы получения сульфопроизводных оксазола	29
1.2.1 Методы синтеза сульфопроизводных оксазола в результате реакции циклизации	30
1.2.2 Методы синтеза сульфопроизводных оксазола в результате трансформации оксазолсодержащих соединений	32
1.3 Применение соединений, содержащих оксазольный цикл	34
1.4 Обобщение	37
2. ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ	38
2.1 Синтез 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов	39
2.1.1 Синтез 2-незамещенных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов	39
2.1.2. Синтез 2-карбоксамидных производных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов	43
2.1.3. Синтез 2-алкилзамещенных 5-фенил- и 5- тиенилоксазолов	46
2.2. Синтез сульфонилазамещённых 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов	51
2.2.1. Сульфохлорирование 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов	52

2.2.2. Синтез сульфамидных производных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов	65
2.2.3. Синтез сульфалкановых кислот на основе 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов	66
2.3 Исследование фармакологически значимых свойств сульфопроизводных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов	69
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	176
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	178

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время актуальным направлением в органической химии является химия гетероциклических соединений в связи с тем, что данные соединения нашли широкое применение в различных областях науки и промышленности. Ежегодно многими научными коллективами проводятся работы по исследованию методов синтеза новых производных гетероциклических соединений. Большое внимание уделяется сульфосодержащим гетероциклическим системам, потенциально обладающим вероятностью проявления биологической активности.

Актуальным направлением химии низкомолекулярных гетероциклических соединений является исследование подходов к синтезу бициклических оксазолсодержащих систем и возможности их химической модификации для получения широкого ряда сульфопроизводных - сульфонамидов и сульфалканов. Получение новых соединений, содержащих в своей структуре сульфофрагменты, существенно увеличивает шанс нахождения среди синтезированных соединений, веществ потенциально обладающих биологической активностью. Это обуславливает актуальность проблемы поиска новых методов синтеза сульфопроизводных оксазолсодержащих систем.

Целью работы является разработка методов синтеза ряда новых сульфосодержащих гетероциклических систем - производных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов, обладающих большим химическим разнообразием, являющихся потенциально биологически активными соединениями.

Научная новизна работы заключается в следующем:

- разработана новая синтетическая схема получения бициклических систем 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов, позволяющая с помощью применения доступных исходных реагентов получать большое химическое разнообразие за счет варьирования заместителя в положении 2- оксазольного цикла, и предложен

подход к изучению их строения с помощью комплекса методов физико-химического анализа;

- предложен подход к синтезу и установлению строения 2-карбоксамидных производных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов;

- синтезирован широкий спектр сульфамидных и сульфалкановых производных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов и установлено их строение;

- сделан прогноз фармакологически значимых свойств синтезированных соединений.

Теоретическая значимость работы заключается в следующем:

- получены новые данные по методам синтеза низкомолекулярных гетероциклических бициклических систем, содержащих оксазольный цикл, разработаны пути химической трансформации их периферийных функциональных групп;

- систематизированы результаты исследований о направлениях и особенностях сульфофункционализации низкомолекулярных оксазолсодержащих соединений;

- расширены представления о возможностях применения комплекса методов физико-химического анализа для установления и подтверждения строения и чистоты полученных соединений.

Практическая значимость заключается в следующем:

- проведен синтез 210 новых бициклических соединений, содержащих в структуре оксазольный цикл, карбоксамидные, сульфамидные или сульфалкановые функциональные группы;

- с помощью комплекса методов физико-химического анализа получены специфические характеристики для всех синтезированных в работе соединений.

Положения, выносимые на защиту.

Синтез 5-фенил и 5-тиенилоксазолов и установление их строения совокупностью методов физико-химического анализа.

Синтез сульфамидных производных 5-фенил и 5-тиенилоксазолов и установление их строения совокупностью методов физико-химического анализа.

Синтез сульфалкановых кислот на основе 5-фенил и 5-тиенилоксазолов и установление их строения совокупностью методов физико-химического анализа.

Теоретическое определение способности синтезированных соединений проникать через гематоэнцефалический барьер, стенки желудочно-кишечного тракта и связываться с белками плазмы крови.

По материалам диссертации опубликованы 4 статьи, 3 из них в журналах рекомендованных ВАК, 6 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В последние 30-40 лет проводились всесторонние исследования, связанные с созданием методов синтеза органических веществ, имеющих определенные типы биологической активности [1]. В данном направлении отдается предпочтение соединениям на основе малых гетероциклических систем (оксазол, изоксазол, пиразол), имеющих атомы серы, кислорода, азота и широкое разнообразие прочих линейных и циклических фрагментов. Эти соединения находят всё более широкое применение в поиске биологически активных соединений – фармацевтических, косметических, агротехнических препаратов [2, 3].

Среди публикаций последнего времени, отражающих основные тенденции развития направленного поиска новых биологически активных соединений, появляется всё больше сообщений о синтезе, фармакологических свойствах и применении в лечебной практике разнообразных соединений, содержащих в своей структуре пятичленные гетероциклические системы. В медицинско-химической литературе приводится объяснение тому, что соединения, содержащие в своей структуре данные гетероциклы, потенциально обладают большой вероятностью проявления биологической активности за счёт “жесткости” малых гетероциклов, придающих молекуле способность к ориентации различных заместителей в четко-организованном трехмерном пространстве и способности за счет 3-D характеристик структуры связываться со значительным числом биомишеней, в то время, когда другие, более гибкие фрагменты молекулы, позволяют обеспечить специфическое взаимодействие с определенной биомишенью [4-6]. В этой связи, представляется важным поиск и разработка путей получения новых производных известных малых гетероциклов.

В частности, внимание привлекает система оксазола, имеющая, на наш взгляд, достаточно широкие возможности для исследований и разработки подходов и методов направленного рационального синтеза, выделения, очистки и

описания новых индивидуальных соединений – производных оксазола. Поэтому первой задачей настоящего литературного обзора является попытка обобщения имеющихся данных по синтезу производных оксазола. С другой стороны, актуальным представляется рассмотрение имеющихся данных по практическому использованию производных оксазола в качестве биологически активных соединений. Рассмотрение этих двух вопросов, по-видимому, позволит сделать обобщения о перспективном синтетическом направлении развитии химии соединений, содержащих оксазольный гетероцикл.

1.1 Методы получения соединений, содержащих оксазольный цикл

История оксазола началась в 1887 году, когда Ганч А. Р. дал это имя пятичленному гетероциклу, с одним атомом кислорода в позиции 1 и азотом в позиции 2. За десятилетие до этого Ладенбург А. получил 2-метилбензоксазол из *o*-аминофенола и уксусного ангидрида. До Второй мировой войны интереса к оксазолу практически не было, но совместная англо-американская научно-исследовательская работа по синтезу пенициллина дала развитие химии оксазола, так как предполагалось, что пенициллин в своем составе имеет оксазольное ядро. Так, работа «The Chemistry of Penicillin» является основой химии оксазола [7]. Существуют другие более современные работы, описывающие формирование и свойства оксазольного цикла [8-11]. Анализ этих литературных данных показал, что большинство авторов классифицирует все разнообразие методов синтеза производных оксазола, исходя из количества образуемых в ходе реакции связей (рисунок 1.1):

- методы, связанные с образованием одной связи;
- методы, связанные с образованием двух связей;
- методы синтеза оксазольного цикла из других гетероциклических систем.

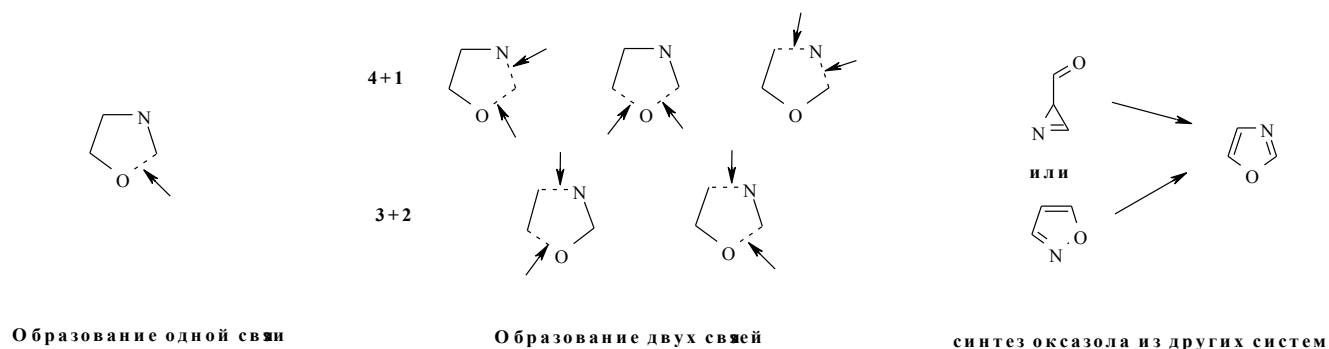


Рисунок 1.1 – Методы синтеза производных оксазола

1.1.1 Синтез производных оксазола путём образования одной связи

Одним из наиболее используемых методов получения оксазольных колец является синтез Робинсона-Габриеля - циклодегидратация α -ациламинокетон (схема 1.1). Реакция обычно проводится в присутствии серной кислоты или пентахлорида фосфора, а в последнее время описано также использование полифосфорной кислоты, фосгена или безводного фтористого водорода. Исходными соединениями для этого типа синтеза являются насыщенные ациламинокетоны, которые являются продуктами реакций Дакина-Веста или Фриделя-Крафтса [12, 13].

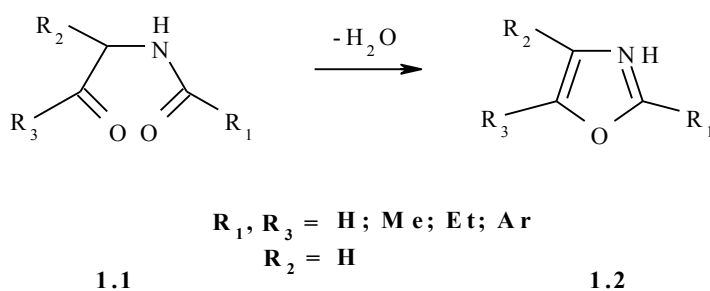


Схема 1.1

Два отдельных эксперимента, в которых соединение **1.3** имело изотоп ^{18}O кислорода в карбонильной группе или карбоксамидной группе показали, что для образования оксазольного цикла используется кислород карбоксамидной группы (схема 1.2) [14].

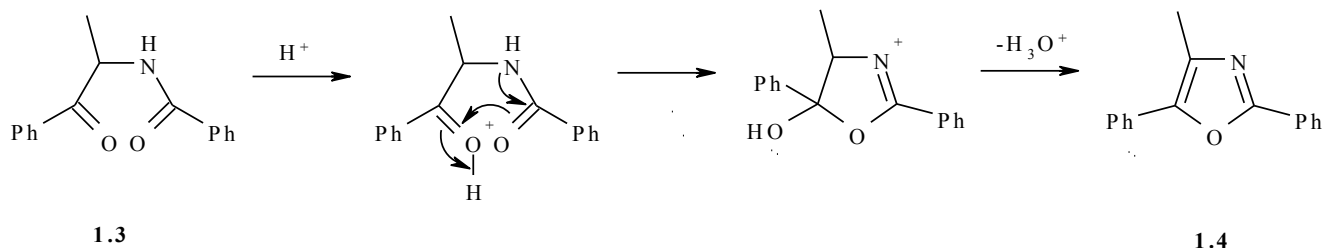


Схема 1.2

Существует несколько вариантов использования этого типа внутримолекулярной циклоконденсации: эфиры α -аминокислот превращаются в 5-алкоксиоксазолы (схема 1.3); *N*-формамидоэфиры дают 5-алкоксиоксазолы, незамещённые в положение 2-, и которые в свою очередь являются ценными соединениями для синтеза аналогов пиридоксина.

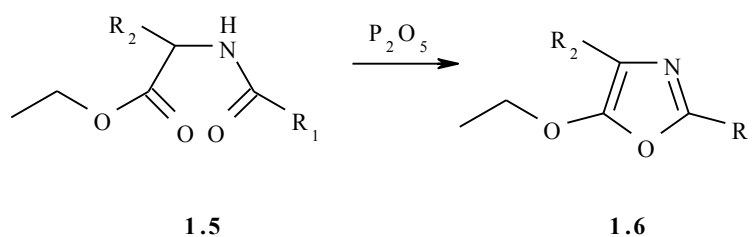


Схема 1.3

Например, в работе [15] описана циклодегидратация α -ациламинокетонов **1.7** в оксазолы **1.8** под действием серной кислоты - реакции Робинсона-Габриеля (схема 1.4). Эта реакция протекала в течение 25 минут при температуре 60 °С, при этом выход соединения **1.8** составлял 93%.

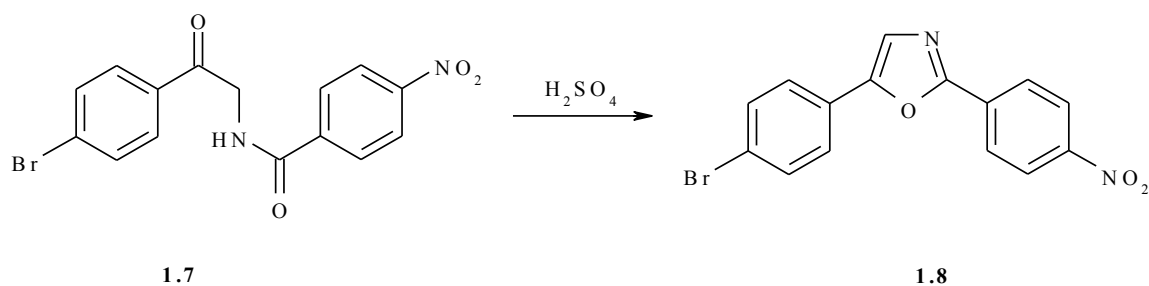


Схема 1.4

Подобное же превращение α -ациламинокетонов **1.7** в оксазолы **1.8** под действием хлорокиси фосфора описано в патенте [16]. Данная реакция протекала при температуре 80 °С в течение 16 часов, а выход целевого замещенного оксазола составлял 41 %.

В исследовании [17] описан интересный случай взаимодействия α -ациламинокетонов **1.9** с серной кислотой в уксусном ангидриде (схема 1.5). Реакция протекала до конца при температуре 90 °С за 1.5 часа с выходом производного оксазола **1.11** 70 %.

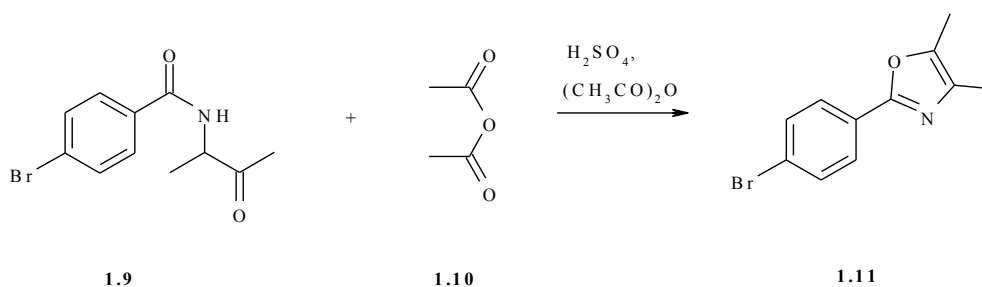


Схема 1.5

Взаимодействие кетоамидов с дегидратирующим агентом может происходить как в избытке последнего, так и при эквимолекулярных соотношениях в инертном растворителе. Так, авторы патента [18] проводили синтез оксазола **1.13** путем реакции ациламинокетона **1.12** с хлорокисью фосфора в хлороформе. Выход целевого продукта при этом составлял 62 % (схема 1.6).

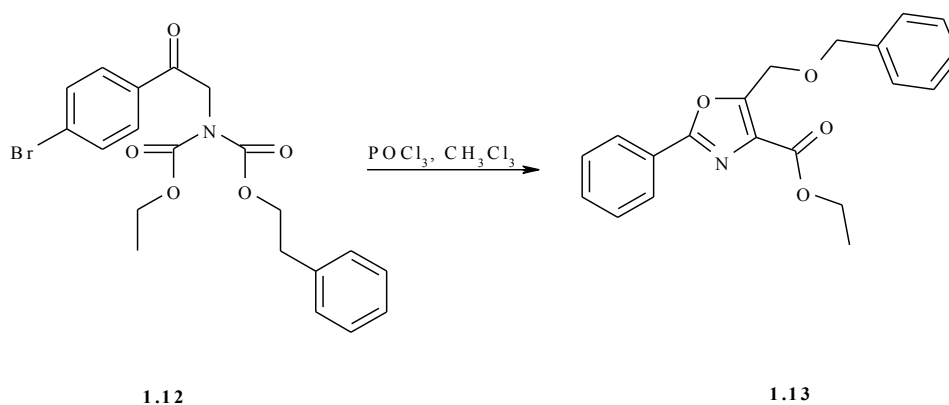


Схема 1.6

В другом патенте [19] приведено описание циклодегидратации ациламиноокетона **1.14**, которая происходила в присутствии оксида фосфора (схема 1.7) в толуоле в качестве растворителя, в результате чего образовывался замещенный оксазол **1.15** с выходом 91 %. Важно отметить, что реакция активно протекала уже при температуре 20 °С.

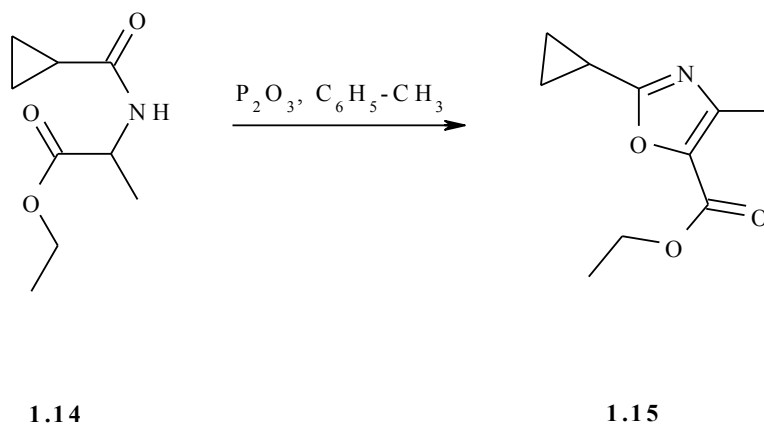


Схема 1.7

В исследовании [20] представлена реакция со специфическим дегидратирующим агентом - реагентом Бургесса **1.17** в диметилловом эфире этиленгликоля (схема 1.8). Эта реакция протекала за 1 час при температуре 130 °С, под воздействием микроволнового облучения. Выход целевого продукта **1.18** составлял 55 %.

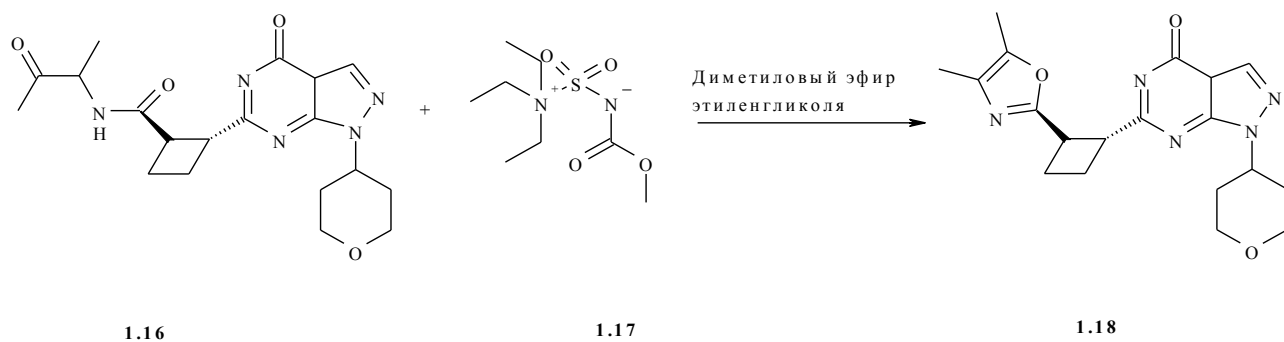


Схема 1.8

Другой случай использования реагента Бургесса описан в патенте [21]. Взаимодействие соединения **1.19** с реагентом Бургесса **1.17** протекало в тетрагидрофуране (схема 1.9). Образование 2,5-дифенилоксазола **1.21** с выходом 58 % происходило при температуре 75 °С, при этом, в отличие от ранее упомянутой работы, без микроволнового облучения.

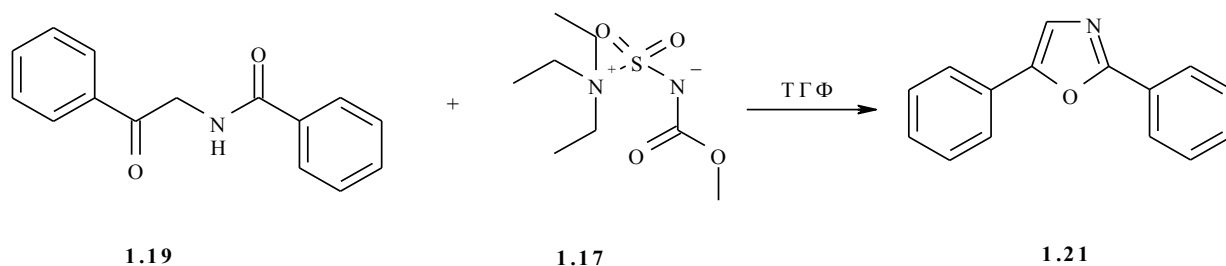


Схема 1.9

В работе [22] реакция, представленная на схеме 1.9, протекала под действием микроволнового облучения. Образование оксазола **1.21** происходило за счёт циклизации ациламинокетона **1.19** в присутствии дегидратирующего агента **1.17** в тетрагидрофуране с выходом 93 %.

Еще один вариант осуществления реакции по схеме 1.9 описан в исследовании [23]. Реакция протекала в присутствии хлорокиси фосфора при температуре 25 °С в течение 3 часов. При этом выход производного оксазола **1.21** составлял 75 %.

Циклоконденсацией амидоальдегида **1.22** в работе [24] авторы получали соединение **1.23** с выходом 38 % (схема 1.10). Реакцию проводили в присутствии гексахлорэтана, триэтиламина и хлорокиси фосфора в ацетонитриле.

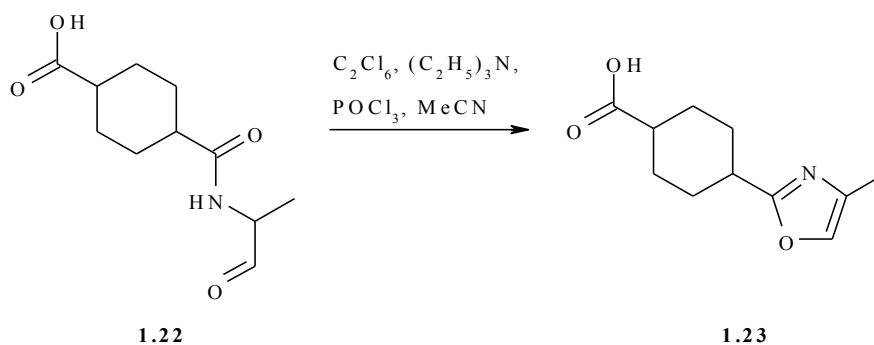


Схема 1.10

В статье [25] из амидоспирта **1.24** путём циклоконденсации был получен 2-пиридин-4-ил-оксазол-4-карбоксилацилэтиловый эфир **1.25**, выход которого составлял 72 %. Этот синтез протекал в тетрагидрофуране или дихлорметане, в интервале температур от $-20\text{ }^\circ\text{C}$ до $0\text{ }^\circ\text{C}$, в течение 6 часов (схема 1.11).

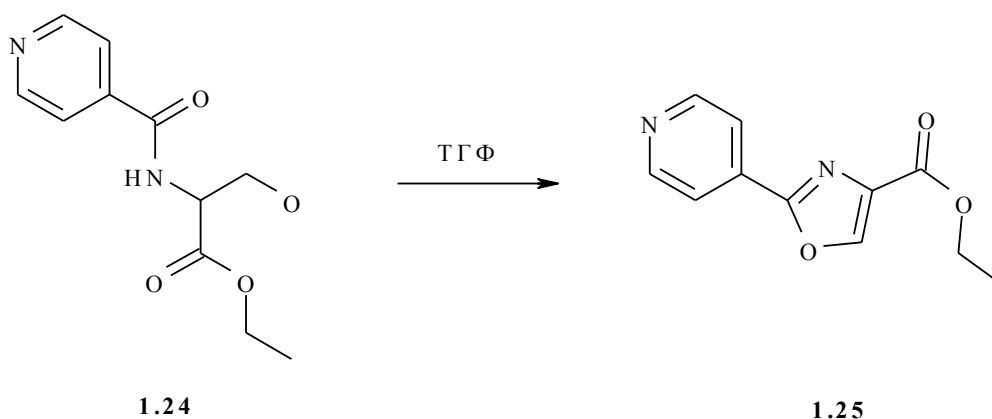


Схема 1.11

В работе [26] описана циклоконденсация амидоэфира **1.26** под действием хлорокиси фосфора и ацетонитрила (схема 1.12). Реакция протекала при нагревании реакционной смеси до $60\text{--}70\text{ }^\circ\text{C}$ в течение часа. Выход этилового эфира 5-этоксиксазол-2-карбоновой кислоты **1.27** при этом составлял 91 %.

Подобная реакция получения этоксиоксазола **1.27** была показана в патенте [27]. В этом случае реакция проходила при температуре $85\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 часов под действием хлорокиси фосфора в 1,2-дихлорэтаноле.

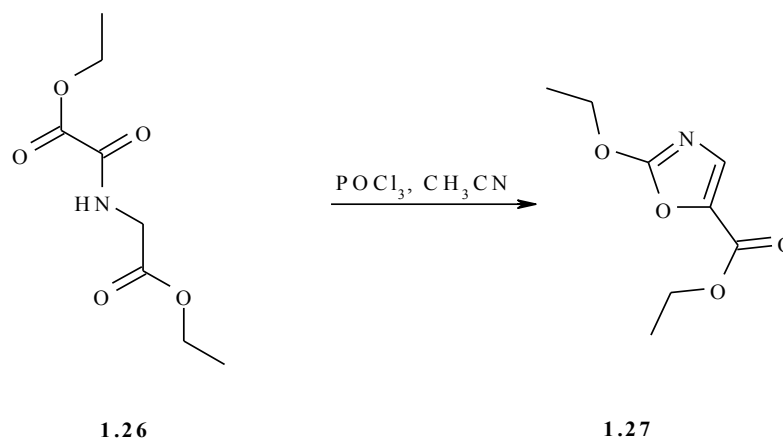


Схема 1.12

В работе [28] представлен интересный метод циклоконденсации диамидов **1.28**, в результате которого образовывались аминоксазолы **1.29** (схема 1.13). Дегидратирующим агентом выступал дибромтрифенилфосфоран в присутствии триэтиламина в дихлорметане. При кипячении в течение 30 минут был получен продукт **1.29** с выходом 65 %.

Такая же реакция описана в патенте [29], в котором авторы получили диметил-2-метилоксазол-5-ил-амин **1.29** из соединения **1.28** при нагревании в течение 5 часов в присутствии брома, трифенилфосфина, триэтиламина и дихлорметана. Выход продукта по сравнению с первым случаем оказался меньше и составлял 40,8 %.

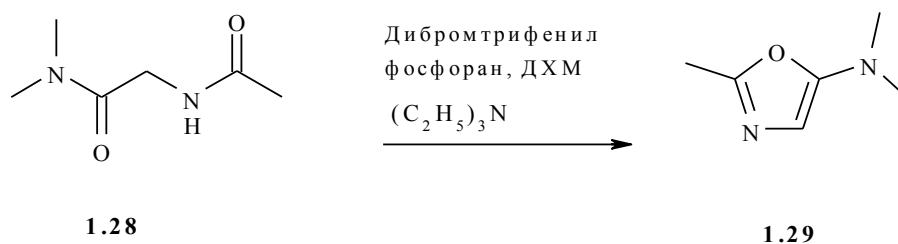


Схема 1.13

Ещё один способ получения аминоксазола **1.31** представлен в исследовании [30], где в результате циклоконденсации диамида **1.30** в присутствии *N,N*-диметилформаида и хлорокиси фосфора при $0\text{ }^\circ\text{C}$ происходило

образование продукта **1.31** с выходом 68 % (схема 1.14). Эта же реакция проводилась в полифосфорной кислоте в течение 45 часов при комнатной температуре [31]. Выход аминоксазола **1.31** в этом случае составлял 95 %.

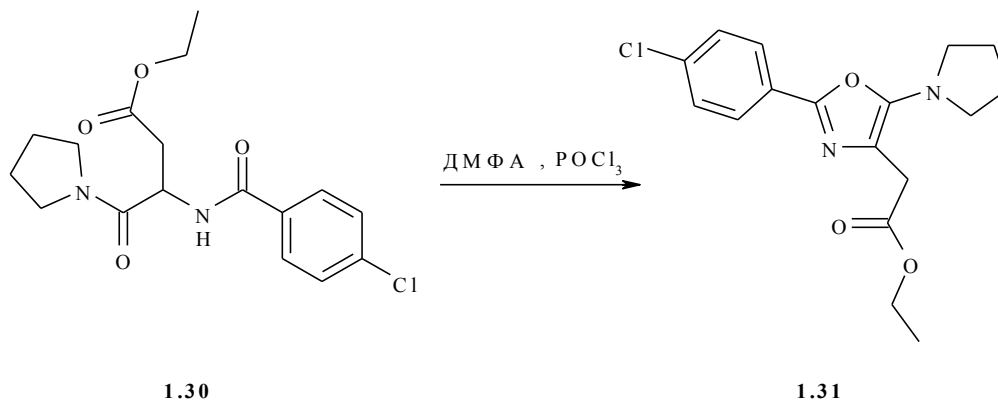


Схема 1.14

Образование оксазольного цикла путем образования связи углерод-кислород возможно осуществить не только путем дегидратации. Соединения **1.32** подвержены 1,5-диполярной циклизации с образованием оксазолов **1.33** - перегруппировка Корнфорта (схема 1.15).



Схема 1.15

В работе [32] производное оксазола **1.36** получали путем нагревания при 60 °С соединения **1.34** в толуоле в присутствии хлорида аммония за 5 часов с выходом 40 % (схема 1.16).

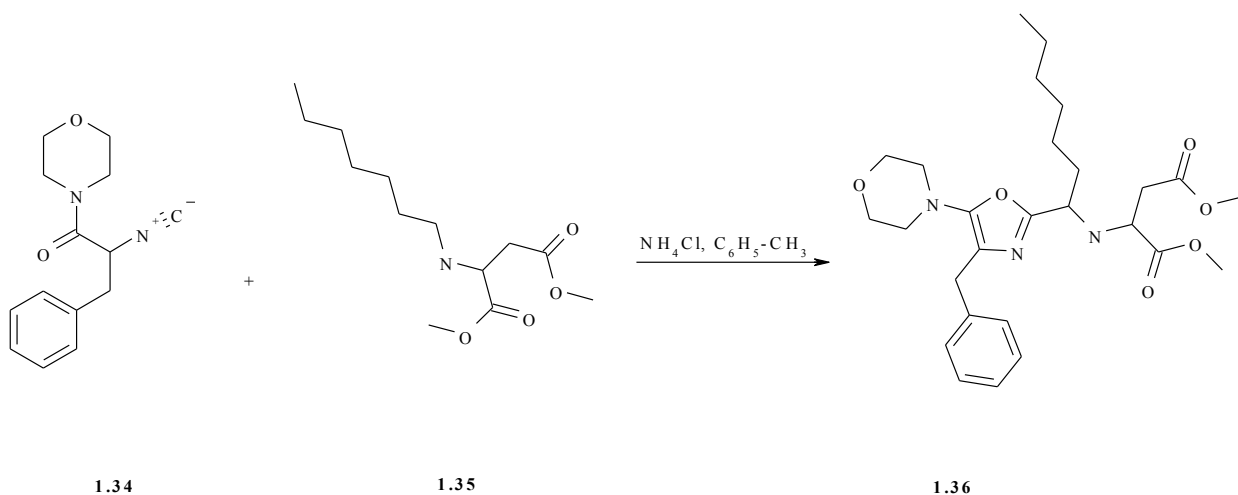


Схема 1.16

Также известен способ получения оксазолов из фторосодержащих соединений. В статье [33] оксазол **1.38** получали нагреванием при 120 °С в течении 24 часов соединения **1.37** в тетрагидрофуране в присутствии хлорида цинка, выход составлял 73 % (схема 1.17).

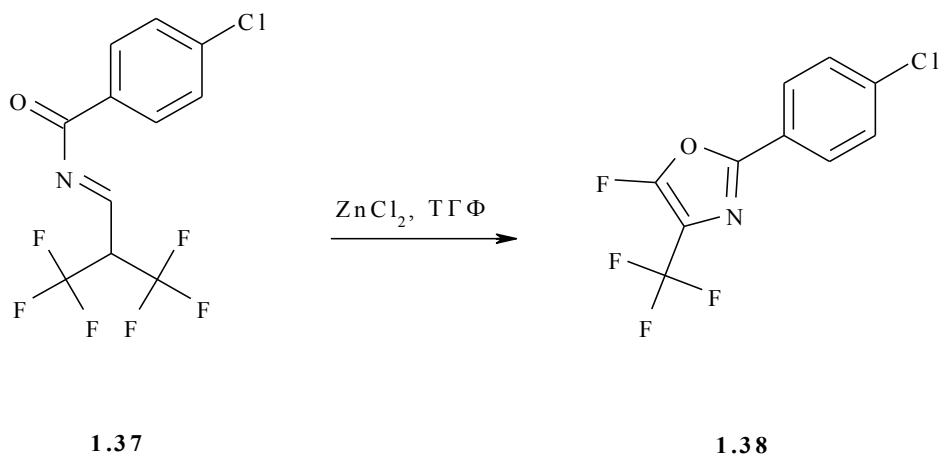


Схема 1.17

Аналогичный способ образования оксазола **1.40** описан в исследовании [34], Реакцию проводили в 1,4-диоксане при 100 °С в течение 34 часов в присутствии цинка с выходом продукта 51 % (схема 1.18).



Схема 1.18

Действием тетрафторборной кислотой на ацилоаминоацетонитрил **1.41** получали соль 5-аминооксазолов **1.42** в работе [35] (схема 1.19). Подобный способ образования соли с оксазолом с помощью внутренней циклизации описан в статье [36], но в качестве неорганической кислоты авторы использовали хлорную кислоту.

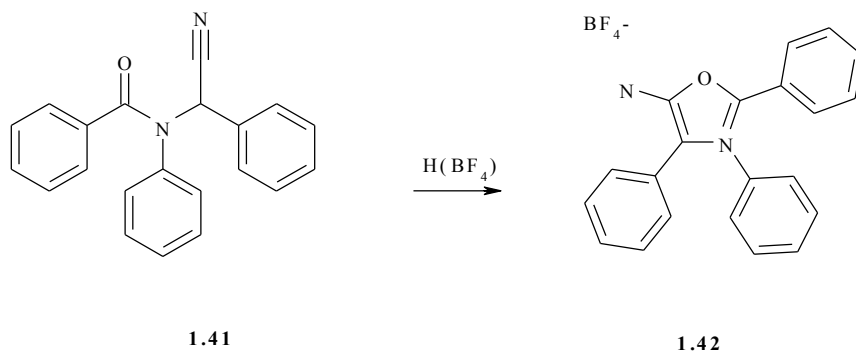


Схема 1.19

1.1.2 Синтез производных оксазола путём образования двух связей

Реакции образования цикла по схеме (4+1) O-C-C-N+C заключаются во введении в цикл C-2 атома с помощью альдегидов и представляют собой взаимодействие последних с биелектрофильными субстратами.

К этому типу реакций можно отнести, описанный в работах [37, 38] синтез соединения **1.45** (схема 1.20), которое образовывалось в результате взаимодействия альдегидов **1.43** с циангидринами **1.44**. Это взаимодействие применяется для синтеза диарилноксазолов и известно как синтез Фишера. Данный

метод синтеза диарилоксазолов хорошо изучен. Синтез проводили в присутствии соляной кислоты и диэтилового эфира. В этих условиях реакция сопровождалась образованием побочного нециклического продукта **1.46**.

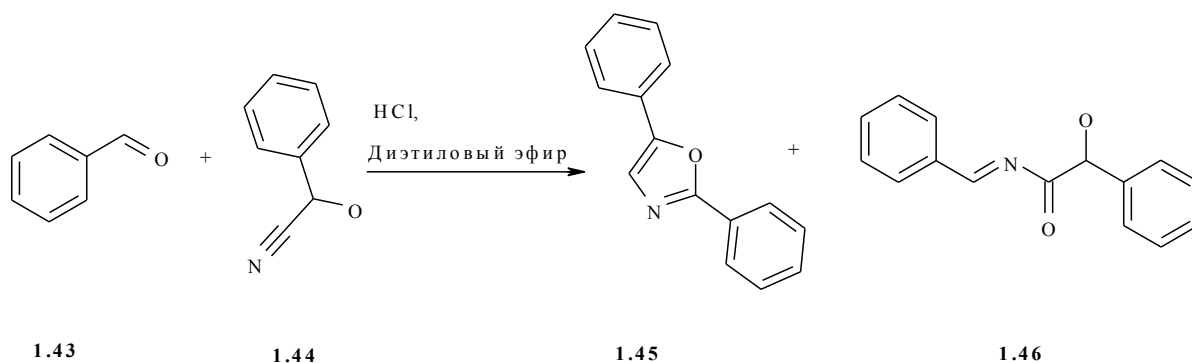


Схема 1.20

Аналогичный синтез с сульфоновыми эфирами циангидринов **1.48** описан в статье [39] (схема 1.21). В данном случае реакция протекала с цианидом натрия в 1,4-диоксане в присутствии воды. Выход продукта **1.49** составлял 22 %.

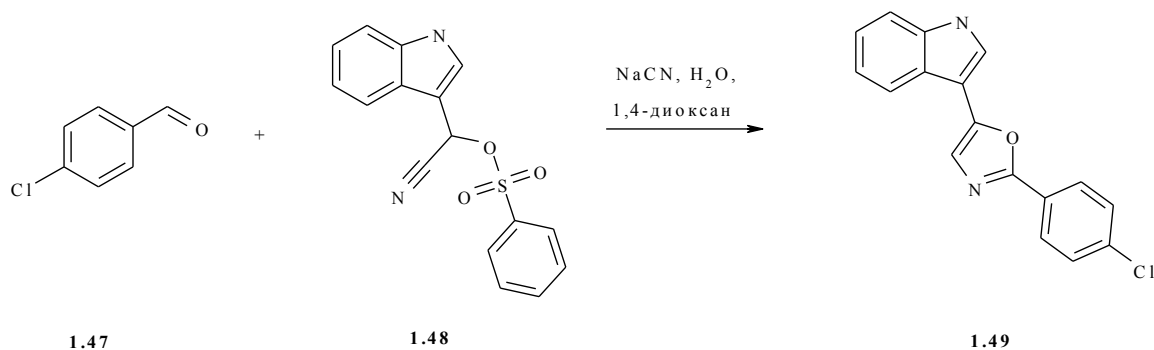


Схема 1.21

В исследовании [40] авторы описали взаимодействие алифатических альдегидов с α -кетонитрилами в присутствии рН-буферной системы (схема 1.22). Реакция проходила при 20 °С в присутствии трифторида бора и хлороводорода с образованием 4-хлороксазолов **1.52** с выходом 55 %.

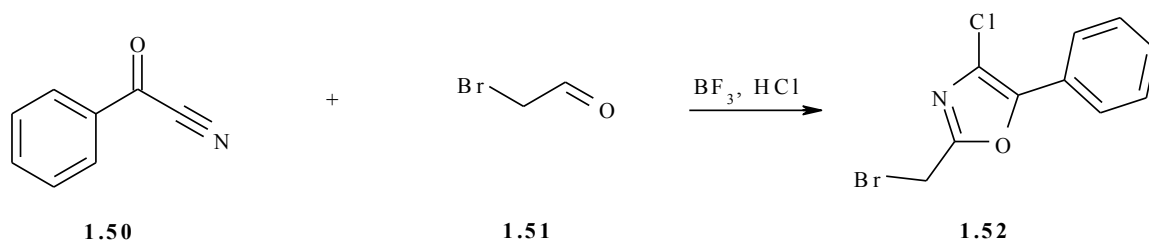


Схема 1.22

Подобная реакция с ароматическими альдегидами описана в работе [41]. В данном случае происходило образование 4-бромоксазола **1.52**, при этом в реакции использовался бромоводород в диэтиловом эфире.

В статье [42] описано использование в реакции альдегида **1.53** с α -кетонитрилам **1.54** в присутствии рН-буферной системы (ацетат аммония). При этом проводили нагревание в течение 4 часов и получали 4-аминоксазол **1.55** с выходом 45 % (схема 1.23).

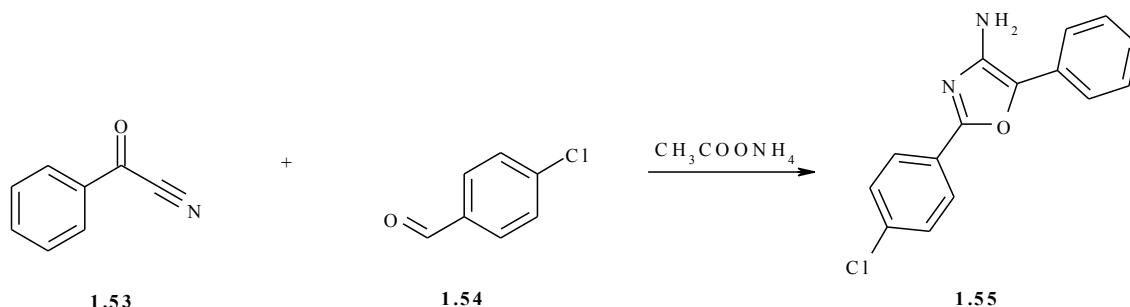


Схема 1.23

Другой интересный способ получения оксазола **1.59** представлен в работе [43] (схема 1.24). В этой реакции путем взаимодействия альдегидов **1.56** с α -гидроксиламинокетонами **1.57** в цикл вводился 2-С атом оксазола. На первой стадии данной реакции в присутствии хлороводорода в уксусной кислоте происходило образование соединения **1.58**, а на второй стадии протекало восстановление хлорида гидроксиоксазола **1.58** до оксазол производного **1.59** с помощью цинка и уксусной кислоты.

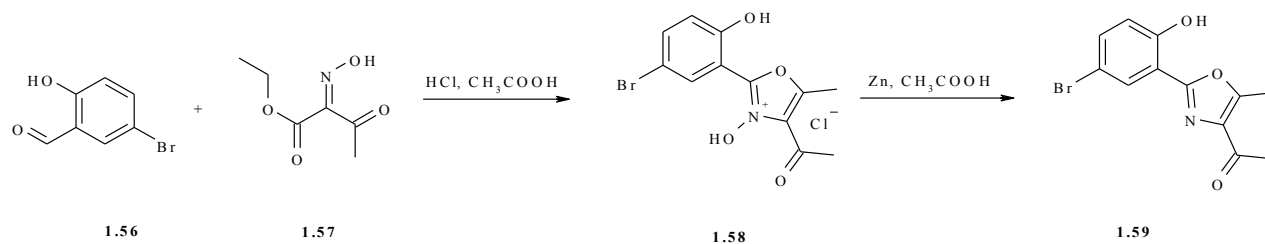


Схема 1.24

Кроме альдегидов для введения в цикл С-2 фрагмента используется ортоэфир **1.61** (схема 1.25). Такой синтез оксазола представлен в статье [44]. Данная реакция протекала в присутствии каталитического количества толуол-4-сульфонокислоты, при температуре 140 °С, в течение 16 часов. Выход продукта **1.62** при этом составлял 60 %.

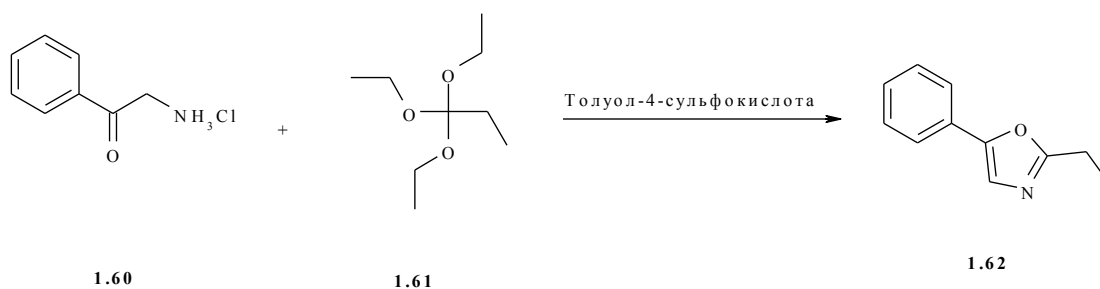


Схема 1.25

Другой путь получения оксазола **1.65** с помощью ортоэфира **1.64** описан в исследовании [45] (схема 1.26). На первой стадии процесса происходило восстановление нитрогруппы железом в присутствии уксусной кислотой в ацетонитриле, при температуре 20 °С в инертной атмосфере. На второй стадии добавляли триметилловый эфир фенилорто-уксусной кислоты **1.64** и кипятили реакционную массу в течение 9 часов. Выход целевого продукта составлял 59 %.

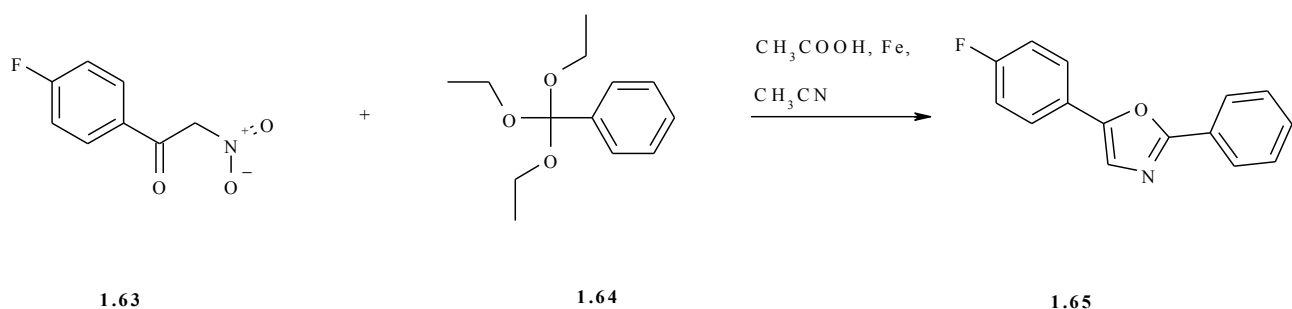


Схема 1.26

В литературе описан еще один метод формирования оксазольного цикла по схеме [4+1], который осуществлялся с помощью C-C-O-C и N-3 атомных фрагментов. Образование производных оксазолов из α -ацилоксикетонов и аммониевых солей было открыто в 1937 году при исследовании взаимодействия бензоинбензоата с ацетатом аммония в горячей уксусной кислоте. В более поздних работах было описано проведение подобных реакций с формамидом в присутствии серной кислоты [46], тиомочевинной в диметилформамиде [47] и ацетамидом [48] (схема 1.27). В первом случае реакция протекала при температуре 140-150 °С, в течение двух часов, и выход продукта **1.67** при этом составлял 87 %. В работе [47] синтез производного оксазола проводили в инертной атмосфере при температуре 150 °С с выходом продукта **1.67** 74 %. В патенте [48] описан синтез замещенного оксазола в присутствии трифторида бора и диэтилового эфира при температуре 140 °С в течение 2 часов, а выход соединения **1.67** составлял 34 %, что почти в 2 раза меньше, чем в двух первых работах.

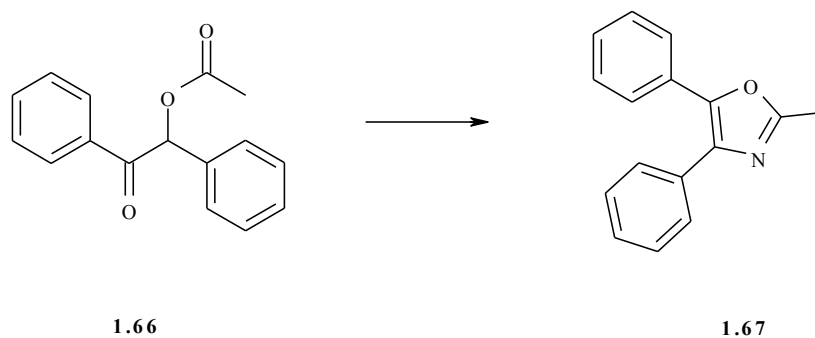


Схема 1.27

Также подобный способ получения оксазольного цикла описан в исследовании [49], но в качестве исходных соединений использовали бромкетон **1.69**, натриевую соль **1.68**, диметилформамид и дихлорметан (схема 1.28). Выход целевого продукта составлял 47 %.

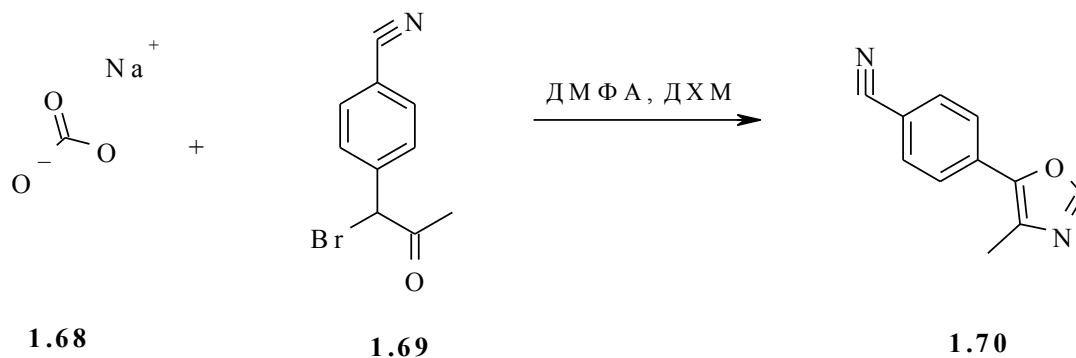


Схема 1.28

К типу (3+2) C-N-C+O построения цикла относится реакция альдегидов **1.71** с изоцианатами **1.72** (схема 1.29). Данная реакция исследована в работе [50]. Она протекала в присутствии диметилпиридина в толуоле при нагревании до 80 °С. Выход дифенилоксазола **1.73** при этом составлял 79 %.

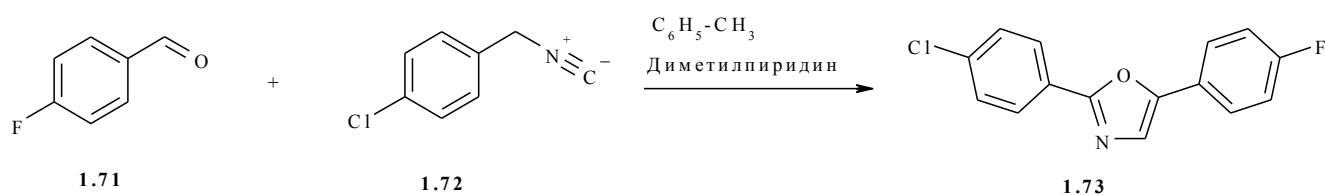


Схема 1.29

В патенте [51] представлен один из важнейших методов получения 2-незамещенных оксазолов (схема 1.30). В данном случае в реакции с альдегидом использовался тозилметилизотиоцианат. Образование продукта **1.76** происходило в результате взаимодействия исходных соединений при кипячении в метаноле в течение 2 часов.

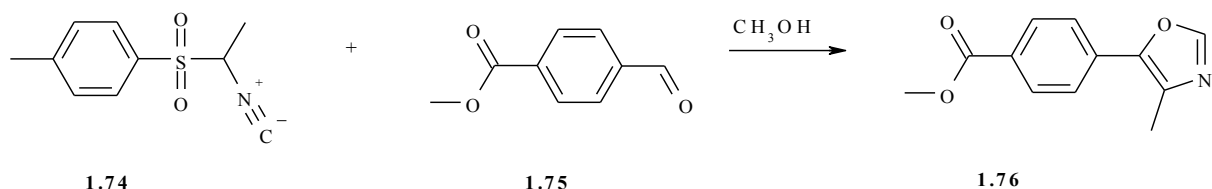


Схема 1.30

Механизм этой реакции описан в работе [52] (схема 1.31). Он включает в себя образование в основной среде карбаниона (α -С-атом при сульфогруппе) сулфонилизотиоцианатов **1.77**. При взаимодействии карбаниона с альдегидами происходило образование сульфонилазамещенного дигидрооксазола **1.78**, который в основной среде подвергался элиминированию сульфокислоты с образованием соответствующих производных оксазола **1.79**.

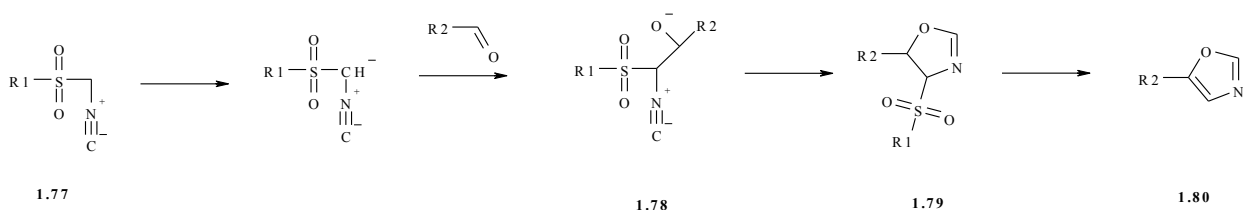


Схема 1.31

В патенте [53] представлен другой интересный способ использования изоцианометансульфонов **1.81** в реакции с альдегидами **1.82** (схема 1.32). В данной реакции образование 2,4-незамещенных оксазолов **1.83** происходило при элиминировании сульфокислоты от дигидрооксазола, в качестве основания использовался 1,8-дiazобикарбо[5.4.0]ундец-7-ен. Реакция протекала в дихлорметане при охлаждении до 0 °С.

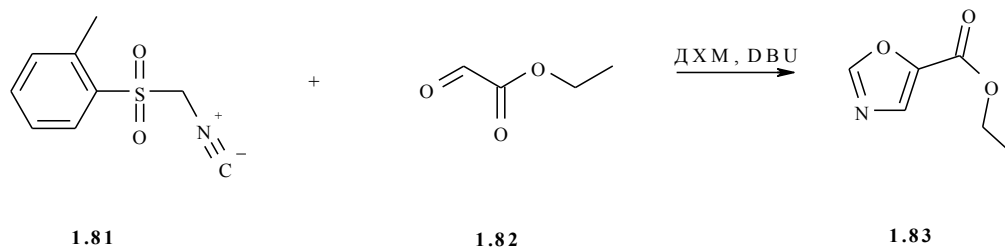


Схема 1.32

Также к построению цикла по пути (3+2) N-C-O+C-C относятся реакции взаимодействия α -галогенкетонов **1.84** с первичными амидами **1.85**. Этот подход имеет широкое применение при синтезе оксазолов, связанных с одним или несколькими арильными заместителями **1.86** (схема 1.33). Такая реакция представлена в исследовании [54]. Она протекала при температуре 135 °С в присутствии *N*-метилпирролидона, выход продукта **1.86** при этом составлял 78 %.

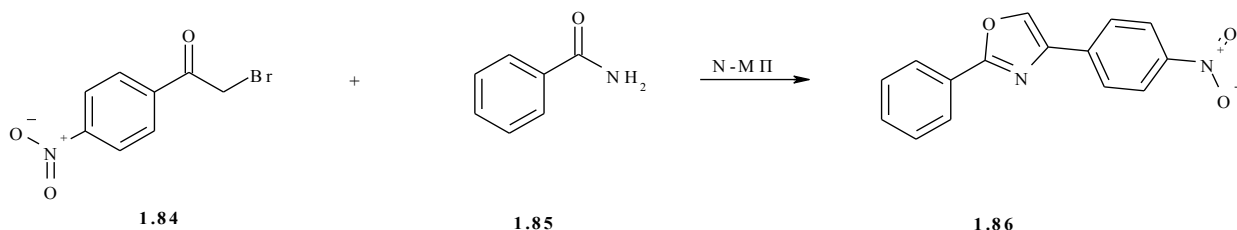


Схема 1.33

Кроме того, для подобных реакций описано несколько вариантов условий проведения, в основном это длительное нагревание в высококипящих растворителях. Например, в патентах [55] и [56] в качестве растворителя использовался диоксан, толуол, *N*-метилпирролидон или этилацетат в присутствии *N*-этил-*N,N*-диизопропиламина в качестве катализатора. В работе [57] авторы использовали в качестве растворителя 1,2-дихлоэтан, реакция протекала под действием микроволнового излучения.

В работе [58] для получения 2-незамещенных оксазолов использовали формамид **1.88** (схема 1.34). Данная реакция протекала в формамиде в

присутствии серной кислоты при 150 °С под воздействием микроволнового излучения.

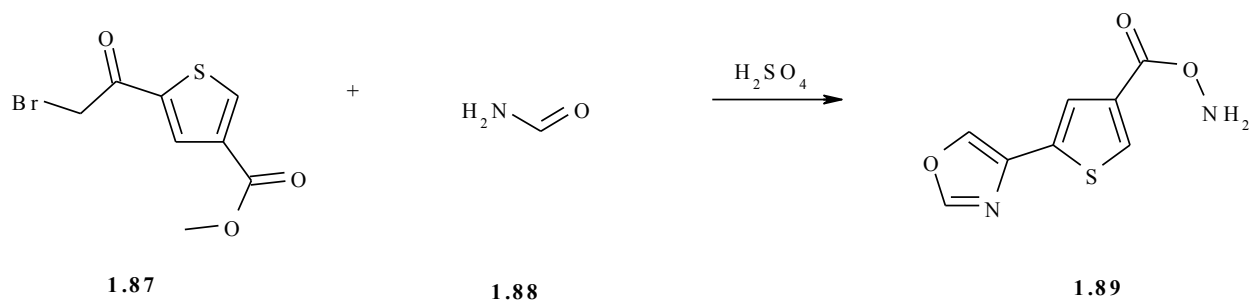


Схема 1.34

В статье [59] описан синтез 2-аминооксазола **1.92**. Взаимодействие α -галогенкетонов **1.90** с мочевиной **1.91** в *трет*-бутиловом спирте в течение 8 часов приводило к селективному образованию продукта **1.92** с выходом 70 % (схема 1.35).

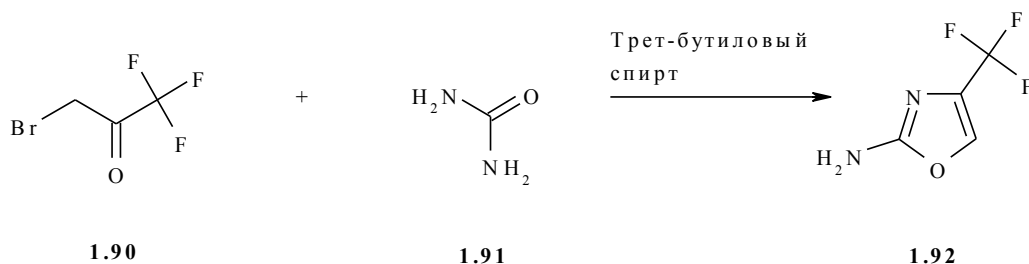


Схема 1.35

В случае использования в этих реакциях производных мочевины **1.94** продуктами являлись соответствующие N-замещенные оксазолы **1.95** (схема 1.36). В работе [60] синтез N-замещённых оксазолов **1.95** с выходом 72 % проводили при кипячении в этаноле в течение 15 часов. В исследовании [61] в качестве растворителя и катализатора для конденсации использовалась уксусная кислота.

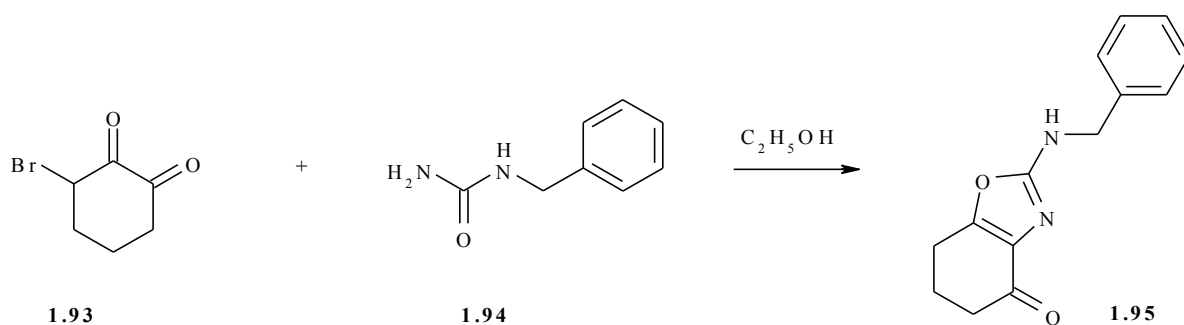


Схема 1.36

В исследовании [62] описан еще один метод формирования оксазольного цикла по схеме (3+2), который осуществлялся с помощью C-C-O и N-C атомных фрагментов. Гидроксикетон **1.96** растворяли в этаноле и добавляли цианамид и этоксид натрия, реакция шла 3.5 часа при комнатной температуре, выход целевого продукта составлял 30 % (схема 1.37).

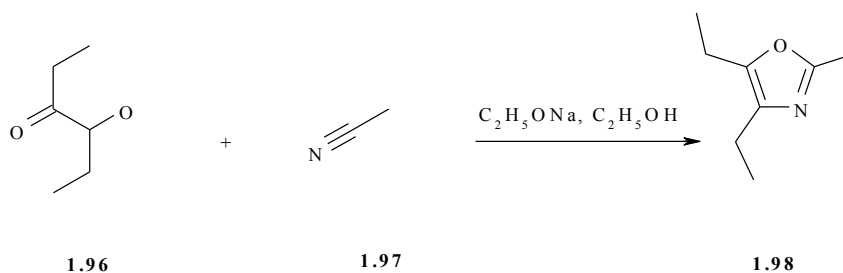


Схема 1.37

1.1.3 Синтез производных оксазола на основе трансформаций других гетероциклических систем

Оксазолы также получают перегруппировкой других гетероциклических систем. Примеров такого рода в литературе найдено немного, но они есть и достойны отдельного упоминания. Так, например, азирины **1.99** в присутствии кислот Льюиса подвергаются перегруппировке в соответствующие оксазолы **1.100** (схема 1.38). В работе [63] синтез оксазола велся в присутствии трифторида бора и диэтилэтерата. Выход продукта **1.100** при этом составлял 95 %. В работе

[64] описано использование хлорида индия, хлорида алюминия и трифенилфосфина.

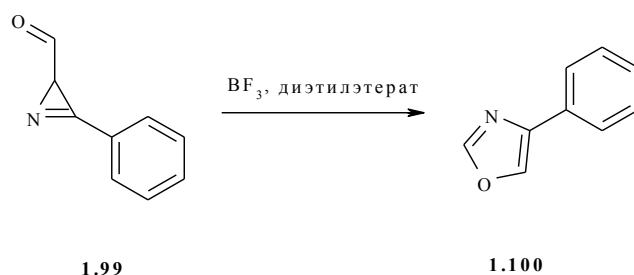


Схема 1.38

В статье [65] описана перегруппировка аминоазиридинов **1.101** под действием ультрафиолета в аминоксазолы **1.102** (схема 1.39).

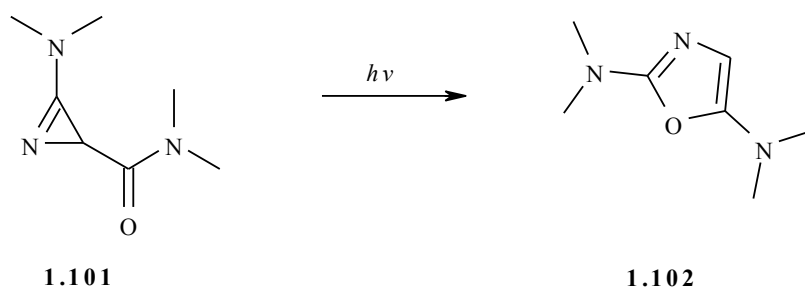


Схема 1.39

Производные оксазолов могут быть получены из ацилазиринов и образующих их изоксазолов под действием ионизирующего излучения, температуры или в условиях восстановления. В исследовании [66] описана реакция пиролиза диметилизоксазола **1.103** при высокой температуре в инертной атмосфере, приводящая к образованию ацетилметилазирина **1.104** и диметилноксазола **1.105** (схема 1.40).

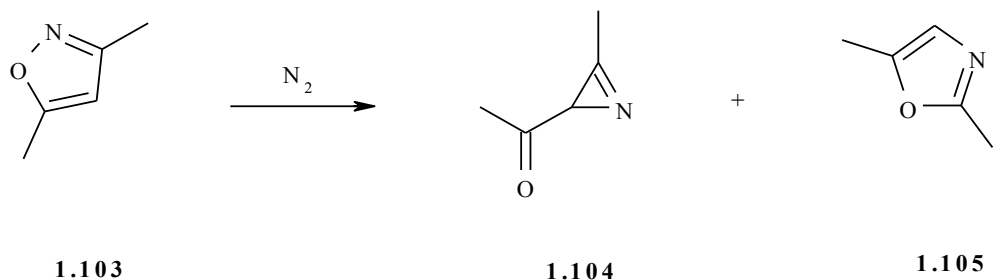


Схема 1.40

В работе [67] показана изомеризация нитроизоксазолов **1.106** в нитрооксазолы **1.107** (схема 1.41). Реакция протекала при нагревании в ксилоле при 135 °С в течение 35 часов в присутствии силикагеля и хлорида железа (III).

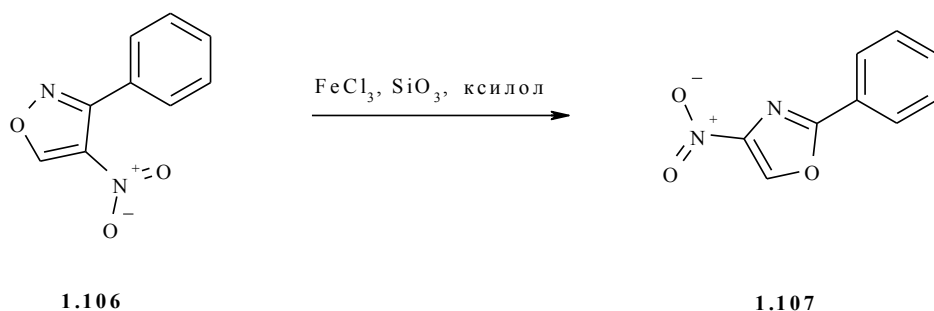


Схема 1.41

1.2 Методы получения сульфопроизводных оксазола

Исследование подходов к синтезу бициклических оксазолсодержащих систем и возможности их химической модификации для получения широкого ряда сульфопроизводных является, актуальным направлением химии низкомолекулярных гетероциклических соединений является. Синтез новых соединений с сульфофрагментами, значительно увеличивает вероятность нахождения среди синтезированных соединений веществ, потенциально биологической активностью. Поэтому исследование сульфопроизводных оксазолсодержащих систем имеет теоретическое и практическое значение.

После анализа основных литературных данных по химии оксазола [9-11], можно сделать вывод, что сульфопроизводные оксазола получают следующими путями:

- синтез сульфопроизводных оксазола в результате реакции циклизации;
- синтез сульфопроизводных оксазола в результате трансформации оксазолсодержащих соединений.

1.2.1 Методы синтеза сульфопроизводных оксазола в результате реакции циклизации

В статье [68] описан метод получения 2-арилоксазол-4-сульфона **1.110** (схема 1.42). Диродий ацетат катализировал реакцию между соединениями **1.108** и **1.109**, что приводило к дальнейшей внутримолекулярной циклизации с выходом целевого продукта 76 %.

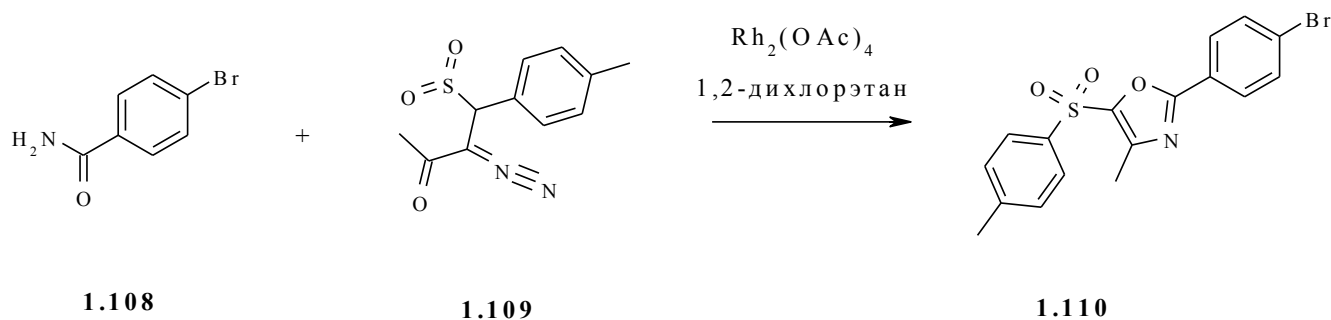


Схема 1.42

Диродий ацетат также использовался для получения оксазол-4-сульфона **1.113** в исследовании [69]. Путем реакции нитрила **1.111** с диазопроизводным **1.112** в хлороформе при кипячении было получено соединение **1.113** с выходом 30 % (схема 1.43).

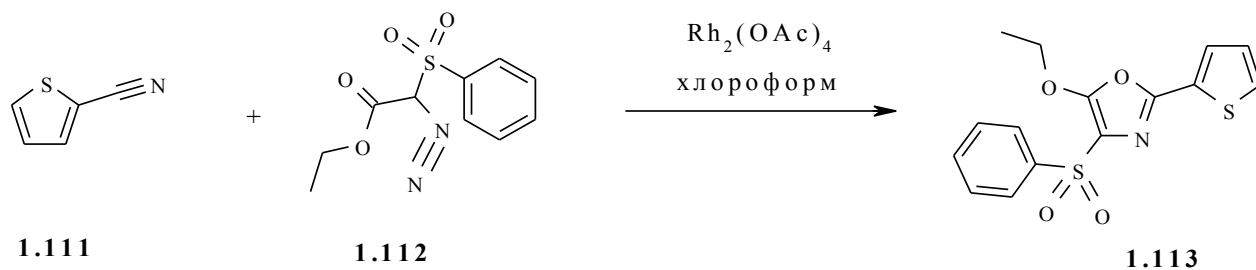


Схема 1.43

Наиболее распространённый метод получения сульфопроизводных оксазола описан в работе (схема 1.44) [70]. Так, реакцией 4-бромбензальдегида **1.116**, тосил-метил-изоцианата **1.115** с цианидом натрия **1.114** в этаноле при комнатной температуре был получен 2-(4-бромфенил)-4-тосилоксазол **1.117**. Выход продукта составил 57 %.

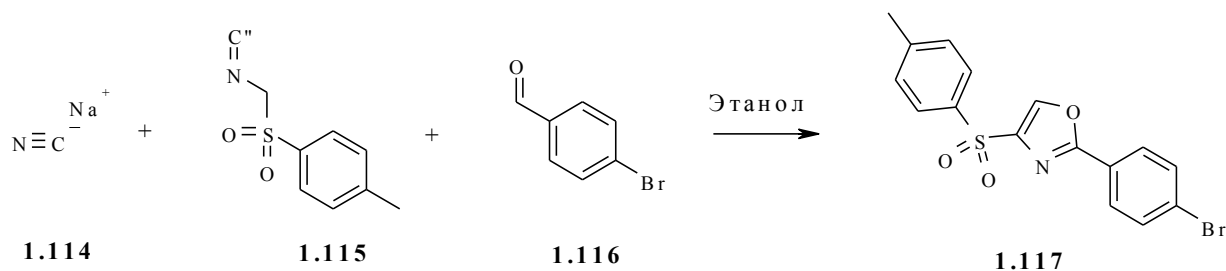


Схема 1.44

Основным методом получения бициклических сульфопроизводных оксазола является реакция Робинсона-Габриеля. В работе [10] описана циклодегидратация α -ациламинокетонов **1.118** в оксазолы **1.119** под действием серной кислоты (схема 1.45). Она протекала в течение 25 минут при температуре 60 °С, выход оксазола составлял 93%.

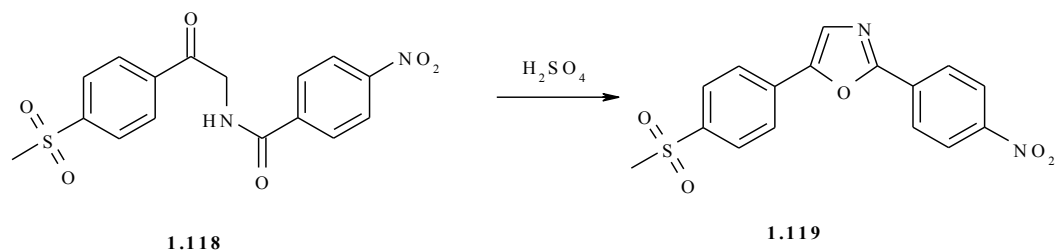


Схема 1.45

В исследовании [17] описано взаимодействие α -ацетиламинокетонов **1.120** с серной кислотой в уксусном ангидриде (схема 1.46). Реакция протекала при температуре 90 °С за 1.5 часа с выходом сульфопроизводного оксазола **1.121** 70 %.

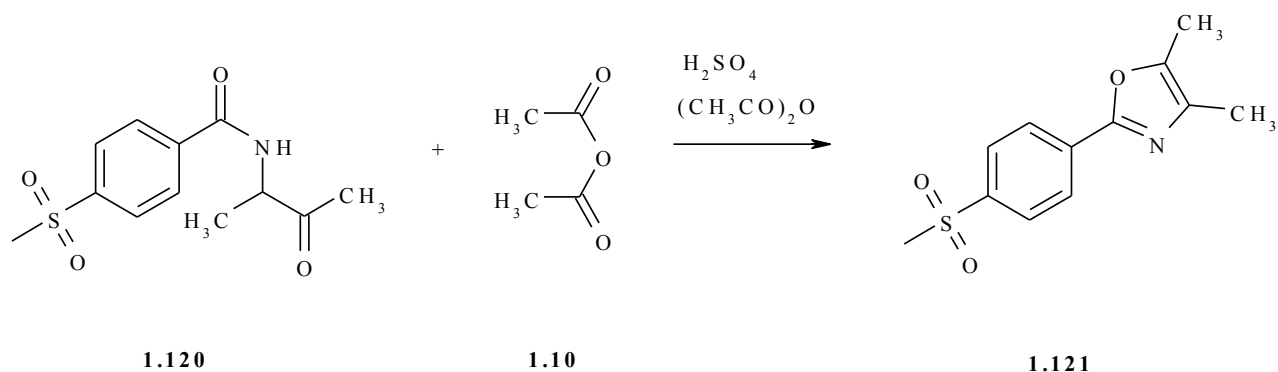


Схема 1.46

1.2.2 Методы синтеза сульфопроизводных оксазола в результате трансформации оксазолсодержащих соединений

Сульфозамещенные оксазолы можно получить с помощью окисления соответствующих тиозамещенных оксазолов. В патенте [71] приведены данные о том, что растворенный в хлороформе оксазол **1.112** реагировал с 3-хлорпербензойной кислотой в течении шести часов при температуре 0 °С в инертной атмосфере аргона (схема 1.47), вследствие чего получалось сульфопроизводное оксазола **1.113** с выходом 87 %.

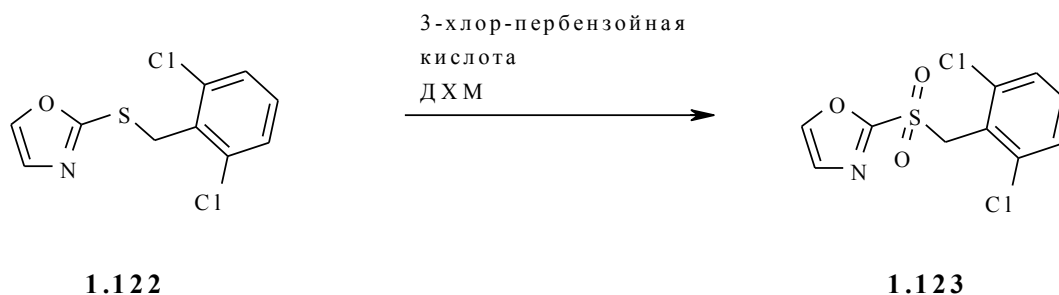


Схема 1.47

В статье [72] описан синтез сульфопроизводного оксазола **1.125** (схема 1.48). Действием на оксазол **1.124** перекисью водорода в присутствии гексааммониума гептамолибдата тетрагидрата получался продукт **1.125** с выходом 95 %

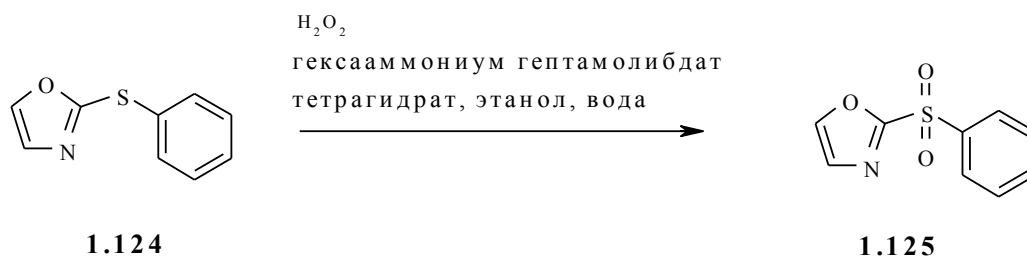


Схема 1.48

В исследовании [73] приведен способ получения сульфокислоты **1.127** действием озона на соответствующее исходное соединение **1.126** (схема 1.49). Выход целевого продукта составлял 56%.

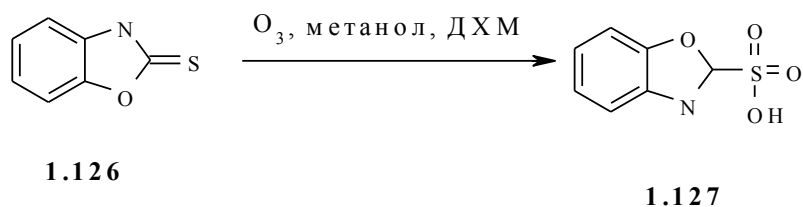


Схема 1.49

Основным способом получения сульфопроизводных оксазола является реакция нуклеофильного замещения. Одна из общих методик представлена в

патенте [74] (схема 1.50). Реакция проходила при температуре 60 °С 1.5 часа, выход составлял 66 %.

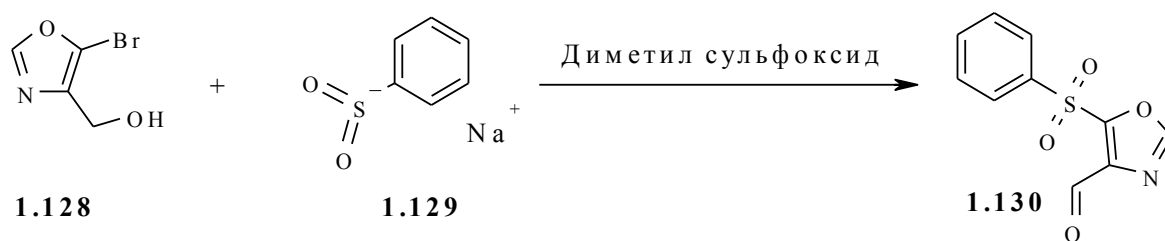


Схема 1.50

Синтез сульфопроизводных бициклических соединений, содержащих оксазол, методом “прямого” введения сульфогруппы с помощью реакции сульфохлорирования в литературе мало освещен.

В работе [9] описана реакция сульфирования оксазолсодержащего соединения **1.131** с хлорсульфоновой кислотой в хлороформе при комнатной температуре в течение 3 часов. Выход продукта составлял 77 % (схема 1.51).

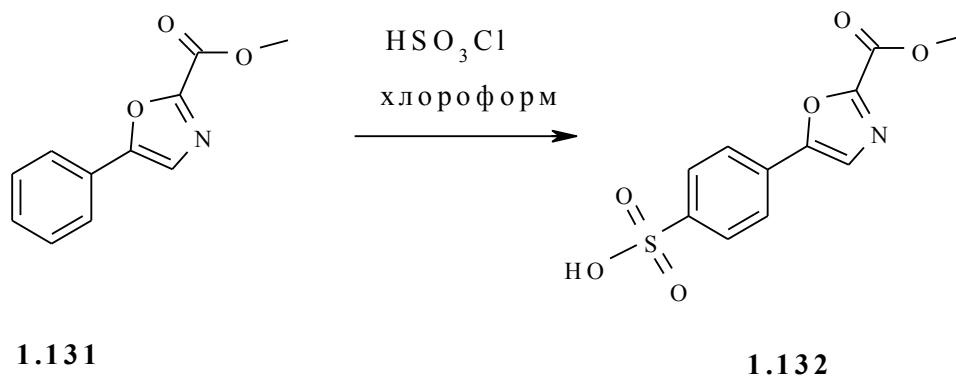


Схема 1.51

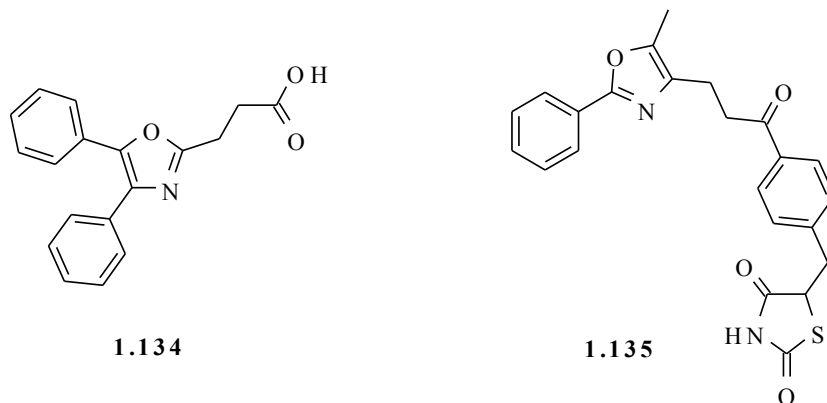
1.3 Применение соединений, содержащих оксазольный цикл

Развитие химии оксазола вызвано широким применением его производных в качестве лекарственных препаратов, сцинтилляторов, красителей для лазерной техники, люминесцентных отбеливающих агентов [10]. Но, в основном,

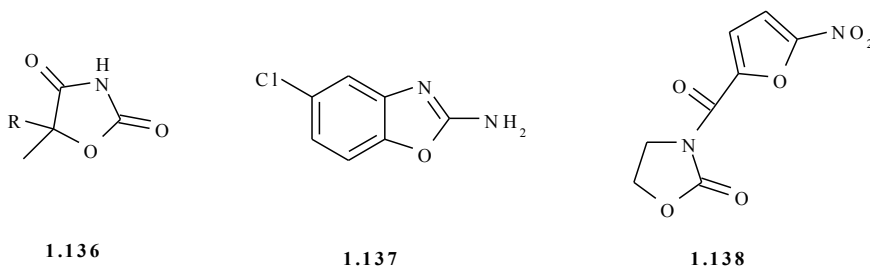
производные оксазола используются в медицине как биологически активные вещества.

Среди медицинских препаратов, содержащих оксазольный цикл, выделяется оксапрозин **1.134** - производное пропионовой кислоты. Лекарство является нестероидным противовоспалительным препаратом, используется для снятия воспаления, отека, боли в суставах, связанных с остеоартритом и ревматоидным артритом [75].

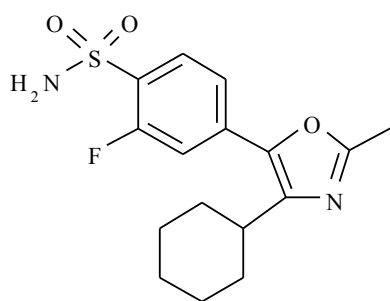
Дарглитазон **1.135** является членом тиазолидиндионового класса препаратов и агонистом пероксисомы рецептор- γ активатора пролиферации (PPAR- γ). Он используется при лечении метаболических нарушений, таких как диабет типа II [76].



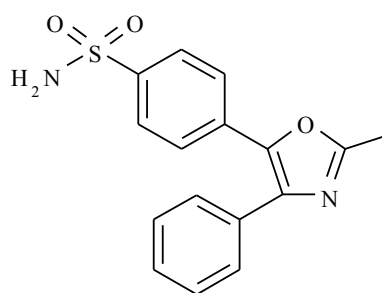
К лекарственным средствам, получаемым на основе оксазола, так же относятся противоэпилептические средства - триметадион **1.136** (R-Me) и параметадион **1.136** (R-Et). Эффективным успокоительным и мышечно-расслабляющим средством является зоксазоламин **1.137**, а антибактериальным лекарством является фуразолидон **1.138**.



К наиболее перспективным биологически активным веществам относится 4-(4-циклогексил-2-метилоксазол-5-ил)-2-фторбензолсульфонамид **1.139**, известный под названием тилмакогсиб, который проходит клинические испытания [77]. Препарат проявляет болеутоляющее и обезболивающее действие, применим для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани. Клинические испытания также проходит препарат 4-(2-метил-4-фенилоксазол-5-ил) бензолсульфонамид **1.140** [77]. Он является противоартритным препаратом, ингибитором циклооксигеназы-2.

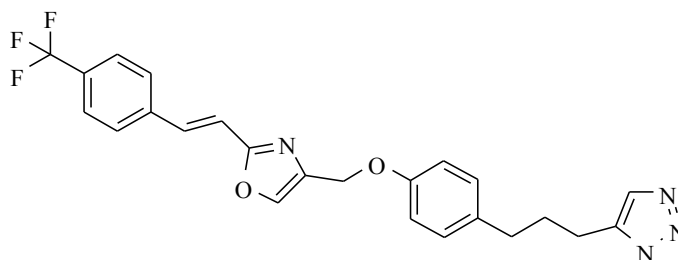


1.139



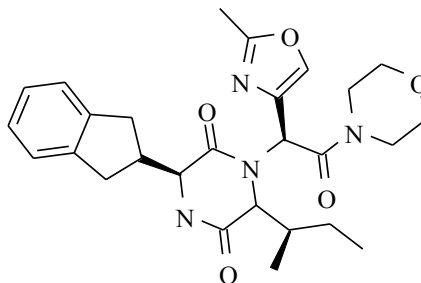
1.140

Мабритиниб (ТАК-165) **1.141** является ингибитором протеин киназы, который разрабатывается фирмой Takeda для лечения рака [78]. Препарат находится на заключительной стадии клинических испытаний.



1.141

Перспективным препаратом является ретосибан (GSK-221,149-A) **1.142** Он разрабатывается фирмой GlaxoSmithKline plc для предотвращения преждевременных родов, находится на клинических испытаниях [79].



1.142

1.4 Обобщение

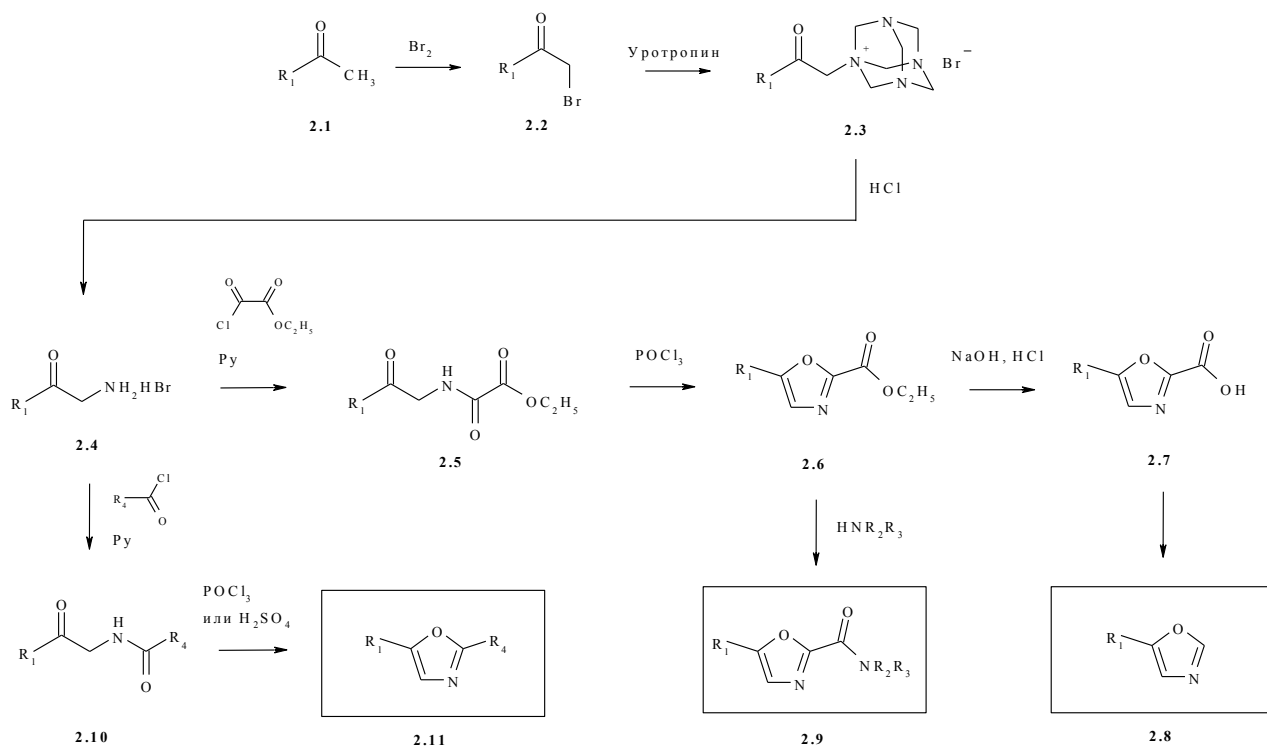
Исследование, разработка и создание новых методов синтеза оксазола и его низкомолекулярных производных является одной из наиболее актуальных и развивающихся областей органической химии. Это обусловлено широкими перспективами использования этих веществ в качестве лекарственных средств. Большое разнообразие химических свойств, присущее гетероциклическим системам, дает большие возможности для молекулярного конструирования соединений с заранее требуемыми свойствами. В частности, интересным с точки зрения дальнейшего использования является создание вариативного сочетания в молекуле карбоксамидного и сульфамидного фрагментов. Это связано с примерами проявления противовоспалительных свойств у подобных соединений. Установлено, что малоизученным является раздел химии, связанный с получением сульфамидных производных. В связи с этим целью настоящей работы является разработка эффективных методов синтеза новых сульфопроизводных бициклических оксазолсодержащих молекулярных систем, обладающих большим химическим разнообразием, являющихся потенциально биологически активными соединениями.

2. ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

На основании проведённого литературного обзора можно утверждать, что существует широкий арсенал методов органического синтеза, приводящих к получению производных оксазола. На наш взгляд, одним из наиболее перспективных методов получения производных оксазола является синтез Робинсона-Габриеля, основанный на использовании различных кетоамидов в качестве исходного синтетического материала. Очевидно, что использование кетоамидов может вести к получению широкого спектра новых соединений. В частности, в настоящей работе предложен и реализован синтетический план формирования бициклических систем 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов (схема 2.1, соединения **2.8**, **2.9** и **2.11**). Результаты исследований в направлении синтеза этого типа соединений представлены в разделе 2.1. Дальнейшая работа была связана с получением сульфопроизводных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов. В этом направлении были изучены возможности введения сульфхлоридной группы, возможные варианты замещения, превращение сульфохлоридов в сульфамиды и сульфалкановые кислоты. Результаты данных исследований представлены в разделе 2.2.

Таким образом, разработка методов синтеза ряда оригинальных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов и их дальнейшее использование для получения большого химического разнообразия новых сульфопроизводных – потенциальных биологически активных соединений является основной целью данной работы.

2.1 Синтез 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов



$\text{R}_1 = \text{Ph}, 4\text{-(Me)C}_6\text{H}_4, 4\text{-(OMe)C}_6\text{H}_4, 2\text{-Th}, 3\text{-Th}.$

$\text{HNR}_2\text{R}_3 = \text{морфолин и пирролидин}.$

$\text{R}_4 = \text{Me}, \text{cyclo-C}_3, \text{cyclo-C}_4.$

Схема 2.1

2.1.1 Синтез 2-незамещенных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов

В качестве исходных соединений для мультистадийного синтеза 5-фенил и 5-тиенилоксазолов нами использованы ацетилбензолы и ацетилтиофены **2.1** – коммерчески доступные продукты. Бромированием исходных соединений были получены соответствующие бромиды **2.2** (схема 2.2), условия синтеза которых имели определённые отличия. Так, синтез фенацилбромидов **2.2(1-3)** проводили при взаимодействии ацетилбензолов **2.1(1-3)** с бромом в соотношении 1:1 в этиловом спирте. Бромирование 2-ацетилтиофена **2.1(4)** наиболее эффективно осуществлялось в уксусной кислоте. В случае 3-ацетилтиофена **2.1(5)** селективное бромирование ацетильной группы без побочного замещения в цикл удалось

провести только в тетрагидрофуране эквивалентным количеством брома в присутствии безводного хлорида алюминия.

Взаимодействием бромидов **2.2** в этиловом спирте с уротропином были получены соответствующие четвертичные аммониевые производные **2.3**. При действии на них смеси концентрированной соляной кислоты и этилового спирта синтезированы гидробромиды 2-амино-1- R_1 -этанона **2.4**. Следует отметить, что использование для этой реакции соляной кислоты в смеси с изопропиловым и этиловым спиртом приводило к значительному осмолению реакционной массы и невозможности выделить целевой продукт реакции.

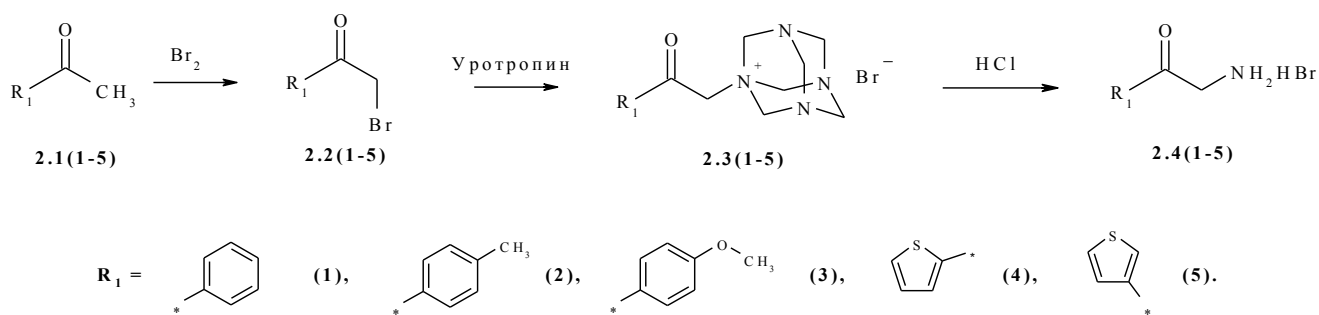
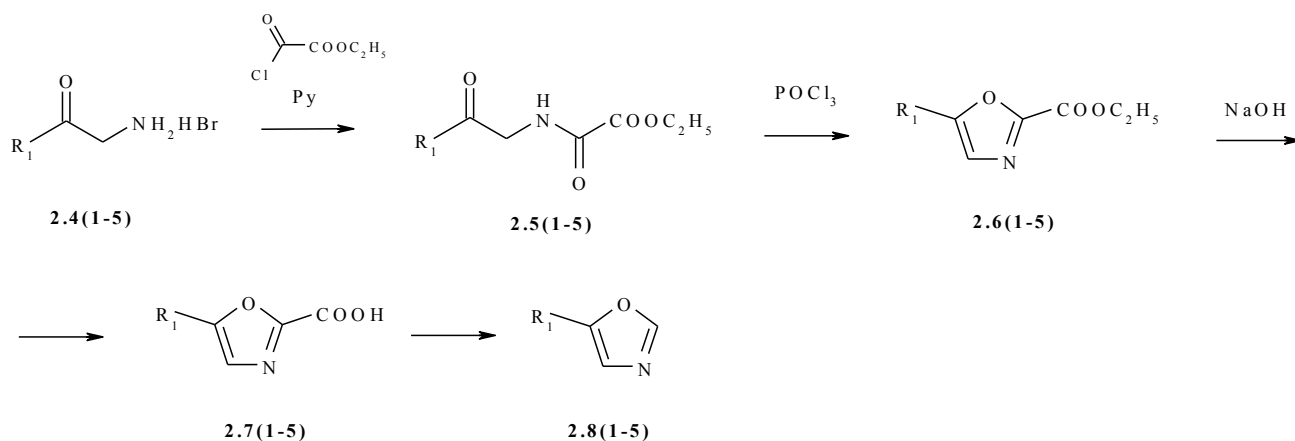


Схема 2.2

Дальнейшее взаимодействие соединений **2.4** с 25%-ным избытком хлорангидрида моноэтилового эфира щавелевой кислоты в присутствии двухкратного избытка пиридина при нагревании в ацетонитриле приводило к получению этиловых эфиров N-(2-оксо-2- R_1) щавелевой кислоты **2.5** (схема 2.3), выход которых составил 74-81 %.

Путем внутримолекулярной циклоконденсации соединений **2.5** при нагревании в избытке хлорокси фосфора были получены соответствующие эфиры оксазолкарбоновых кислот **2.6**.



где $\text{R}_1 = \text{Ph}$ (1), 4-(Me) C_6H_4 (2), 4-(OMe) C_6H_4 (3), 2-Th (4), 3-Th (5).

Схема 2.3*

Фенилзамещенные оксазолы **2.6(1-3)** ($\text{R}_1 = \text{Ph}$, 4-Me- C_6H_4 , 4-OMe- C_6H_4) синтезированы при нагревании соединений **2.5(1-3)** в хлорокиси фосфора, используемой одновременно и в качестве реагента, и в качестве растворителя в течение 4 часов с выходом 68-77 %. Тиенилоксазолы **2.6(4-5)**, в указанных выше условиях, подвергались значительному осмолению и получить их удалось лишь при нагревании в ацетонитриле в присутствии четырехкратного избытка хлорокиси фосфора с выходом 65-75 %.

Строение соединений **2.6** было подтверждено совокупностью данных анализа методами масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии. Так, на масс-спектрах полученных веществ сигнал молекулярного иона находится при значениях M/Z , соответствующих молярной массе соединений **2.6**. На ЯМР-спектрах характерно наличие синглетного сигнала в области 7-8 м.д., соответствующего протону в 4- положении оксазольного цикла. Наряду с этим, отсутствие дуплетного сигнала метиленовой группы и синглетного сигнала амидного протона, характерных для исходных соединений **2.5**, свидетельствует об образовании в результате реакции замещенных оксазолов **2.6**. Выявленные

* детализированная нумерация структуры R_1 представлена на схеме 2.2

закономерности отражены на примере ^1H ЯМР-спектра соединения **2.6(2)** (рисунок 2.1).

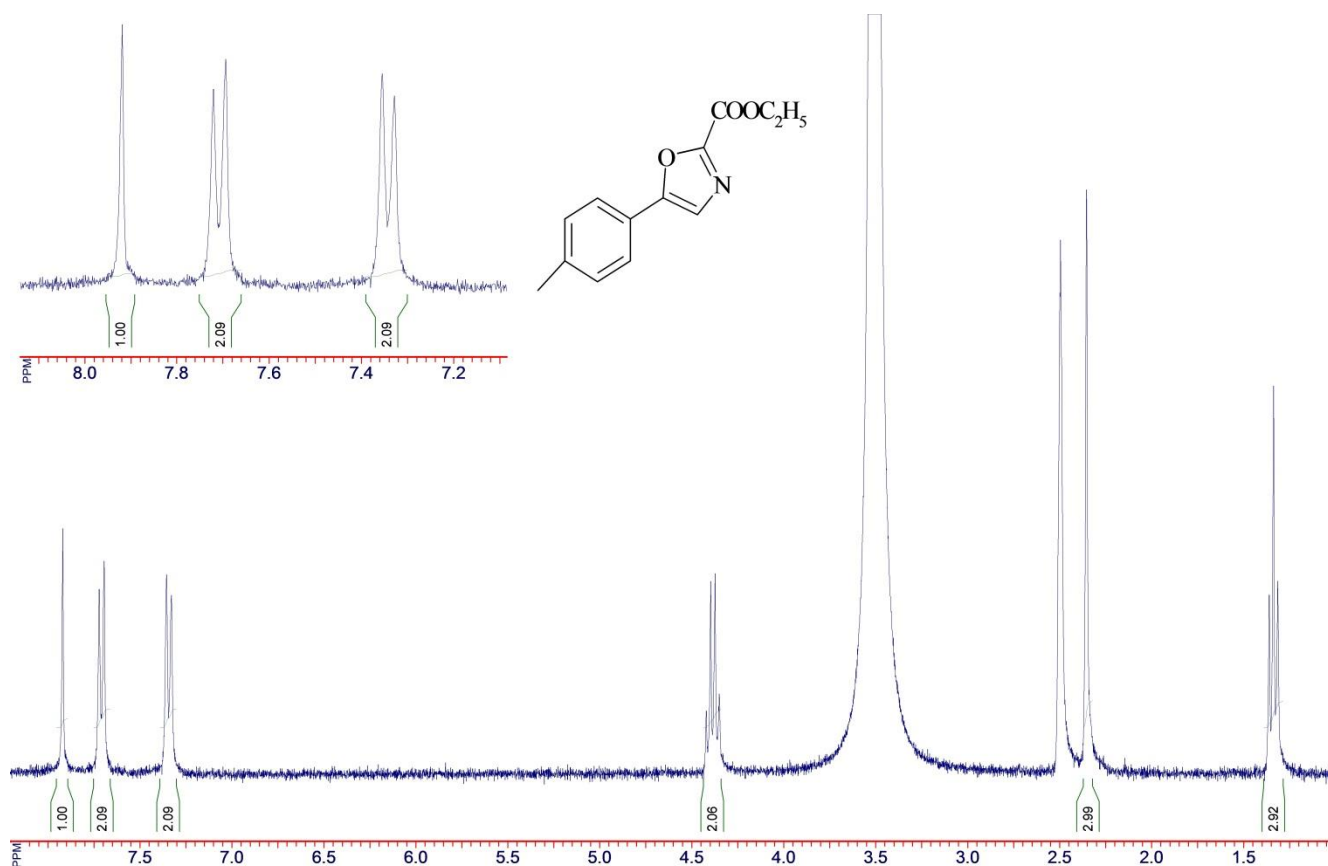


Рисунок 2.1 – ^1H ЯМР-спектр соединения **2.6(2)**

Гидролиз эфиров 2-оксазолкарбоновых кислот **2.6** приводил к получению соответствующих кислот **2.7**. Было установлено, что 2-оксазолкарбоновые кислоты **2.7** являются крайне нестабильными соединениями и быстро подвергаются декарбоксилированию до соответствующих 2-незамещенных оксазолов **2.8** даже при комнатной температуре. Так, при перемешивании соединения **2.7(3)** в дейтерированном ДМСО- D_6 при комнатной температуре в течение 30 минут содержание в смеси продукта декарбоксилирования **2.8(3)** достигает 34 % по данным ^1H -ЯМР спектроскопии (характерно появление на спектре двух синглетных сигналов протонов оксазольного цикла соединения **2.8(3)** в положениях 2- и 4-). При нагревании этой кислоты в дейтерированном

ДМСО- D_6 при 70 °С его полная конверсия в продукт декарбоксилирования **2.8(3)** наблюдалась через 5 минут. Таким образом, кипячением раствора кислот **2.7** в этилацетате были получены 2-незамещенные 5-фенил и 5-тиенилоксазолы **2.8**, строение которых было доказано 1H ЯМР-спектроскопией и масс-спектрометрией. Характерный 1H ЯМР-спектр данного вида соединений представлен на рисунке 2.2.

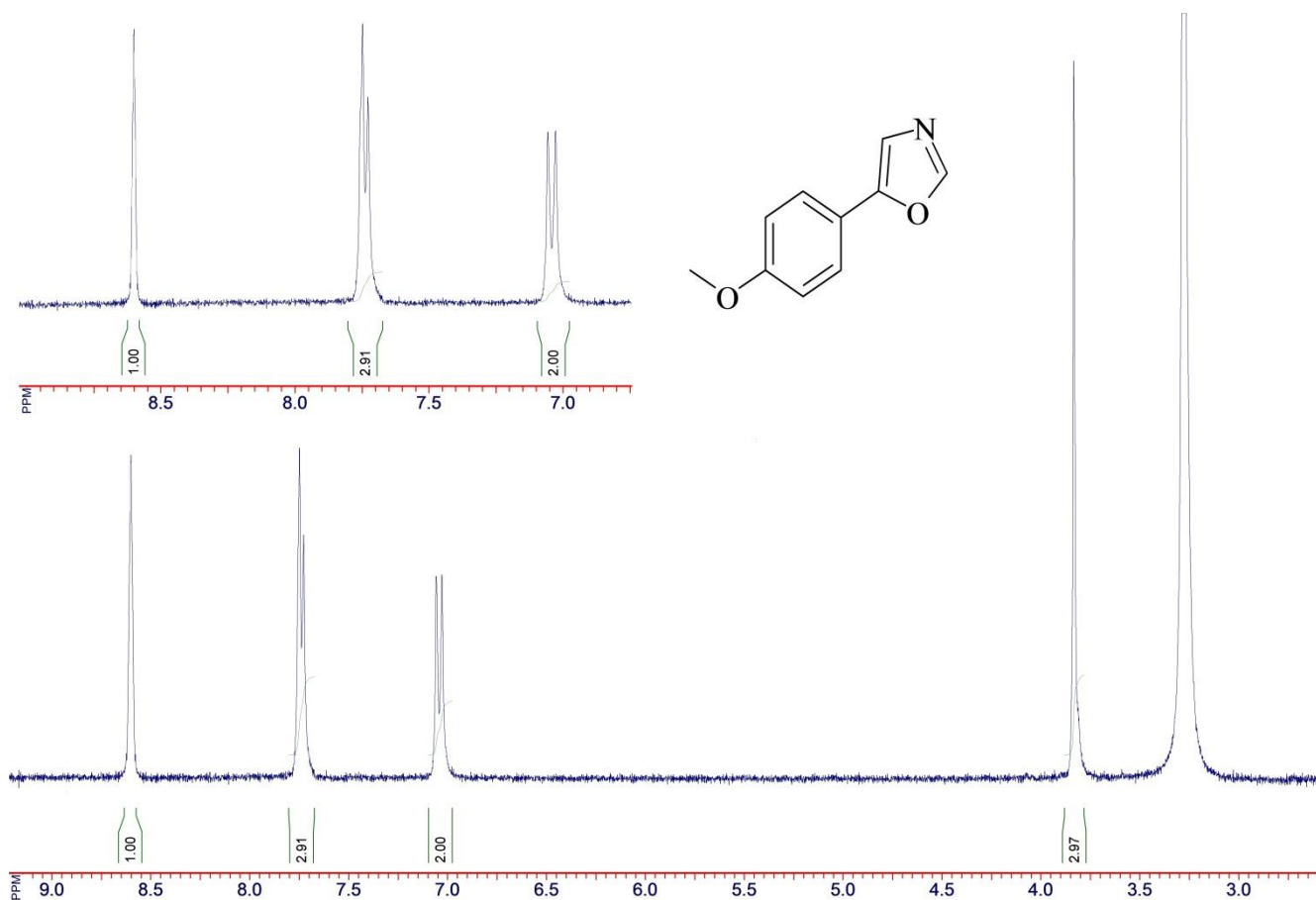


Рисунок 2.2 – 1H ЯМР-спектр соединения **2.8(3)**

2.1.2 Синтез 2-карбоксамидных производных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов

Характерной особенностью этиловых эфиров 5- R_1 -оксазол-2-карбоновых кислот **2.6**, синтез которых описан в разделе 2.1.1, является увеличенная активность электрофильного центра этоксикарбонильной группы, связанная со значительным электроноакцепторным влиянием оксазольного цикла. Эта

активность весьма наглядно проявилась далее в реакции нуклеофильного замещения с аминами (схема 2.4) и позволила получить ряд соответствующих амидов **2.9** при нагревании эфиров **2.6** в избытке алифатических аминов. В таблице 2.1 представлены структуры индивидуальных амидов **2.9**, синтезированных на основе эфиров **2.6**. Установлено, что эфиры 5-фенил-оксазол-2-карбоновых кислот **2.9(1-3,6-8)** при кипячении с четырехкратным избытком амина (пирролидина или морфолина) в изопропиловом спирте подвергались полной конверсии в течение 5 суток. В этих же условиях эфиры кислот **2.9(4-5,9-10)** вообще не вступали в реакцию с аминами. При увеличении избытка амина до десятикратного по отношению к соответствующему эфиру и использованию его в качестве реагента и растворителя, образование всех карбоксамидов **2.9(1-10)** протекало при нагревании до 50 °С в течение 2.5 часов.

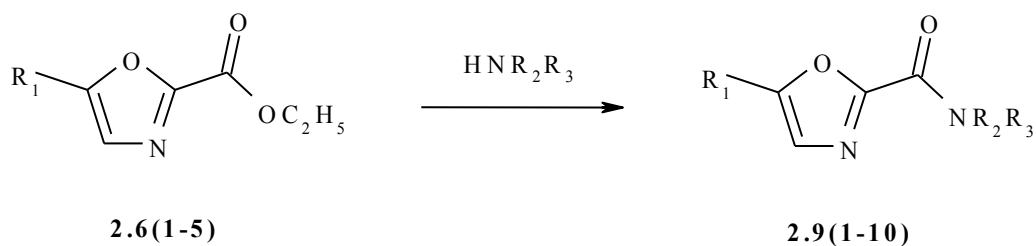


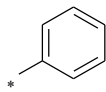

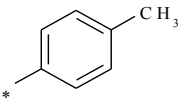

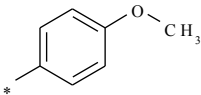

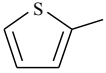



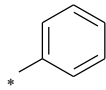

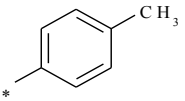

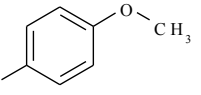
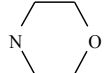
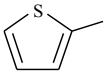
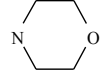

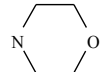
Схема 2.4

Строение и чистота соединений **2.9** были подтверждены совокупностью данных ¹Н ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. На спектрах ¹Н ЯМР характерно наличие сигналов амидного фрагмента –NR₂R₃ наряду с отсутствием триплетного и квартетного сигналов этоксильной группы исходных эфиров. Выявленные закономерности отражены на примере ¹Н ЯМР-спектра соединения **2.9(1)** (рисунок 2.3).

На основе данных масс-спектрометрии была построена предположительная схема фрагментации соединений **2.9** под воздействием электронного удара (схема 2.5). На масс-спектре характерно наличие сигналов, соответствующих фрагментам, образующимся в результате распада оксазольного цикла и

карбоксоимидного фрагмента (в частности, катиона состава $[R_2R_3NCO]^+$), что подтверждает предполагаемую структуру **2.9**.

Таблица 2.1 – Структуры амидов 5- R_1 -оксазол-2-карбоновых кислот, синтезированных по схеме 2.4

Амид 5- R_1 -оксазол-2-карбоновых кислот	R_1	NR_2R_3
2.9(1)		
2.9(2)		
2.9(3)		
2.9(4)		
2.9(5)		
2.9(6)		
2.9(7)		
2.9(8)		
2.9(9)		
2.9(10)		

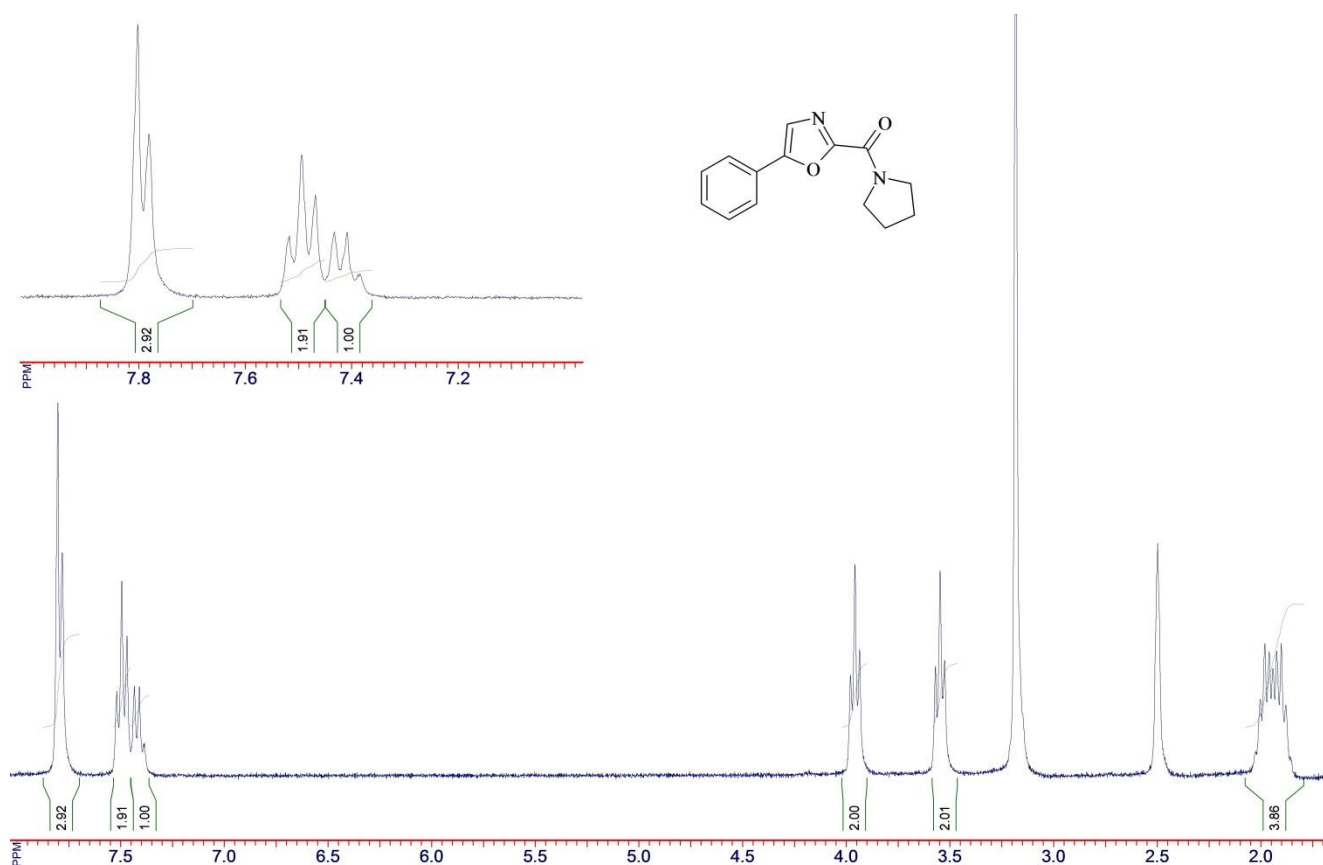


Рисунок 2.3 – ^1H ЯМР-спектр соединения **2.9(1)**

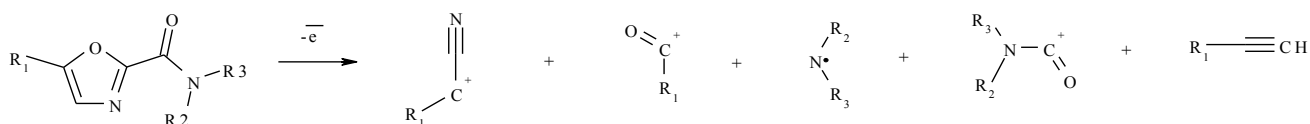
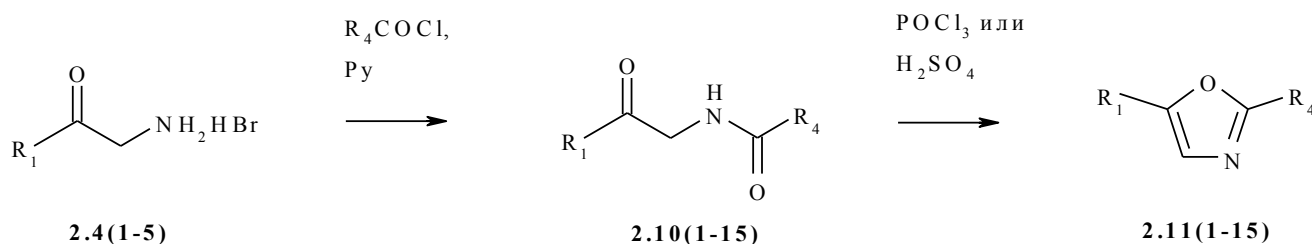


Схема 2.5

2.1.3 Синтез 2-алкилзамещенных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов

В соответствии со схемой 2.1 (стр. 39) гидробромиды 2-амино-1- R_1 -этанона **2.4** являются ключевыми интермедиатами в процессе формирования 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов. В разделах 2.1.1 и 2.1.2 показано, что их взаимодействие с хлорангидридом щавелевой кислоты ведёт к образованию 2-незамещенных и 2-карбоксамидных производных 5-фенил и 5-тиенилоксазолов (соединения **2.8** и **2.9**). Также установлено, что взаимодействием гидробромидов **2.4** с

хлорангидридами уксусной, циклопропановой или циклобутановой кислоты в присутствии пиридина реализуется синтез амидов (2-оксо-2- R_1 -этил) R_4 -карбоновой кислоты **2.10**, которые далее путём внутримолекулярной циклоконденсации в присутствии хлорокиси фосфора могут быть трансформированы в дизамещённые 2- R_4 -5- R_1 -оксазолы **2.11** (схема 2.6).



$R_1 = Ph, 4-(Me)C_6H_4, 4-(OMe)C_6H_4, 2-Th, 3-Th.$


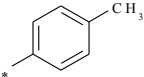
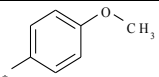
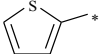
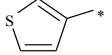

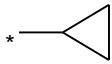
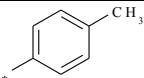
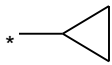
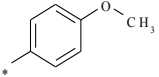
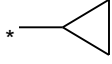
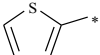
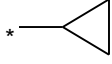
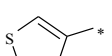
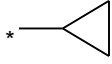


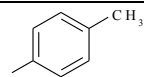
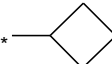
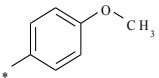
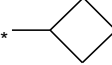
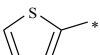
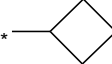
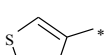
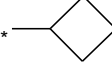
$R_4 = Me, cyclo-C_3, cyclo-C_4.$

Схема 2.6

В таблице 2.2 представлены ключевые фрагменты амидов (2-оксо-2- R_1 -этил) R_4 -карбоновой кислоты **2.10** и целевых 2- R_4 -5- R_1 -оксазолов **2.11**, синтезированных по схеме 2.6.

Строение таких соединений как **2.11(1-15)** было подтверждено совокупностью данных 1H ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. На 1H ЯМР спектрах можно увидеть характерное наличие синглета в области 7.29-8.21 м.д., соответствующих протону в положении 4-оксазольного цикла, а также в сильнополюсной части спектра сигналов алкильного фрагмента в положении 2-. Отсутствие дуплетного сигнала метиленовой группы и синглетного сигнала амидного протона, характерных для исходных соединений **2.10**, также говорит об образовании замещенных оксазолов **2.11**. Характерный ЯМР-спектр соединения **2.11(6)** представлен на рисунке 2.4.

Таблица 2.2 – Структуры амидов (2-оксо-2- R_1 -этил) R_4 -карбоновой кислоты и целевых 2- R_4 -5- R_1 -оксазолов, синтезированных по схеме 2.6

Амид (2-оксо-2- R_1 -этил) R_4 -карбоновой кислоты	Целевой 2- R_4 -5- R_1 -оксазол	R_1	R_4
2.10(1)	2.11(1)		CH ₃
2.10(2)	2.11(2)		CH ₃
2.10(3)	2.11(3)		CH ₃
2.10(4)	2.11(4)		CH ₃
2.10(5)	2.11(5)		CH ₃
2.10(6)	2.11(6)		
2.10(7)	2.11(7)		
2.10(8)	2.11(8)		
2.10(9)	2.11(9)		
2.10(10)	2.11(10)		
2.10(11)	2.11(11)		
2.10(12)	2.11(12)		
2.10(13)	2.11(13)		
2.10(14)	2.11(14)		
2.10(15)	2.11(15)		

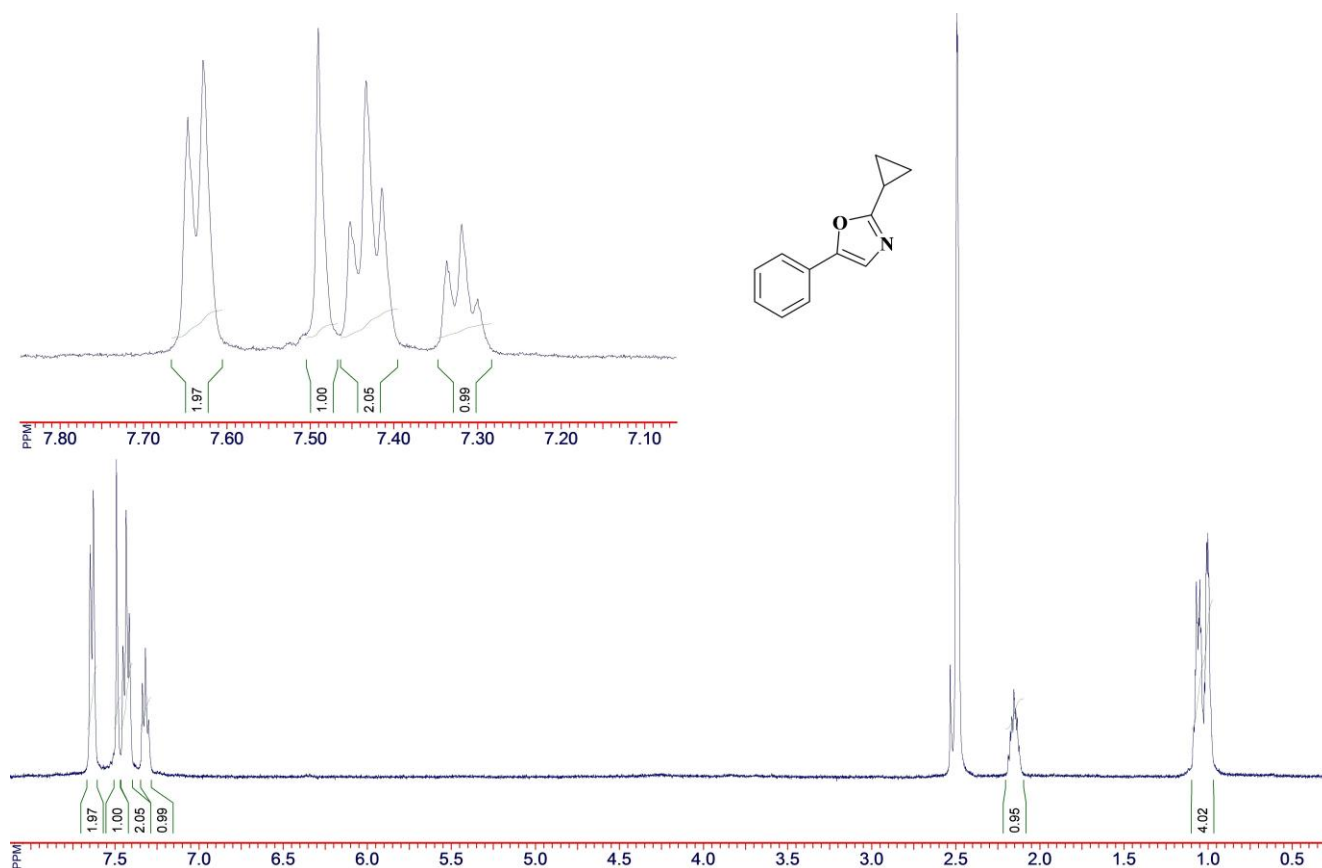


Рисунок 2.4 – ^1H ЯМР-спектра соединения **2.11(6)**

На основе данных масс-спектрометрии нами была построена общая схема фрагментации соединений **2.11** под действием электронного удара (схема 2.7). На масс-спектре наблюдается характерное наличие сигналов, соответствующих фрагментам, образующимся в результате распада оксазольного цикла и катион состава R_4^+ .

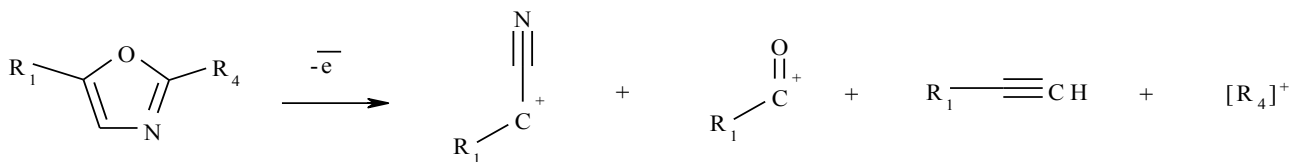
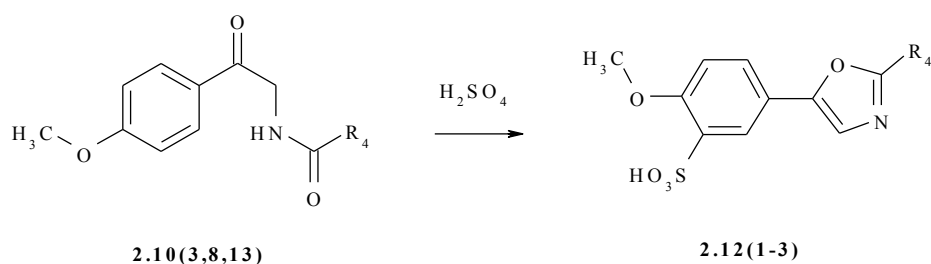


Схема 2.7

Первоначально реакцию циклоконденсации соединений **2.10** (схема 2.6) проводили в присутствии хлорокиси фосфора. При использовании данного

реагента нам удалось получить все целевые 2- R_4 -5- R_1 -оксазолы, однако выход этих продуктов составил не более 38 % от теоретически возможного. Используя иные условия (94 %-ный раствор серной кислоты, температура 60 °С, время реакции – 2 часа), нам удалось в большинстве случаев добиться получения целевых соединений **2.11** с выходом 71-82 %. Исключение составили метокси-производные **2.10(3,8,13)**, для которых внутримолекулярная циклоконденсация сопровождалась побочным сульфированием бензольного кольца в *орто*-положение к метоксигруппе с образованием сульфокислот **2.12(1-3)** (схема 2.8).



2.12: $R_4 = \text{Me}$ (1), cyclo- C_3 (2), cyclo- C_4 (3)

Схема 2.8

Протекание сульфирования в случае метокси-производных подтверждается данными ^1H -ЯМР-спектроскопии. Для спектров полученных соединений **2.12(1-3)** характерно наличие в слабopольной части сигналов АВХ системы взаимодействия протонов – дуплета с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) 1.4 Гц, дуплета с КССВ 8.6 Гц и дуплета дуплетов с КССВ 1.4 Гц и 8.6 Гц – соответствующих двум протонам, находящимся в *орто*-взаимодействии друг с другом и одному протону, находящемуся в *мета*-взаимодействии с одним из них. Очевидно, протекание побочного сульфирования связано со значительным электронодонорным влиянием метоксильной группы, увеличивающим активность цикла в реакциях электрофильного замещения. В связи с этим, для синтеза производных оксазола, содержащих метоксигруппу при ароматическом ядре

2.11(3,8,13), пришлось использовать хлорокись фосфора, что приводило к снижению выхода целевого продукта.

Общие методики синтеза всех соединений, представленных в разделе 2.1 и их идентификация, представлены в разделе экспериментальной части.

2.2 Синтез сульфонилзамещённых 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов

На основании данных литературного обзора следует отметить, что, несмотря на значительное количество публикаций, посвящённых синтезу низкомолекулярных производных оксазола, мало изученным продолжает оставаться синтез сульфонилзамещённых соединений, которые содержат оксазольный цикл. При этом в медицинско-химической литературе сульфонильный фрагмент органических молекул продолжает считаться объектом потенциально высокой биологической активности, обладающим способностью связываться с большим числом разнообразных биологических мишеней за счёт характеристик своей трёхмерной структуры.

В разделе **2.1** описан синтез оксазолсодержащих бициклических систем **2.8**, **2.9**, **2.11**, характерной особенностью которых является возможность дальнейшей сульфофункционализации фенильного или тиенильного фрагмента. Соответственно, введение сульфохлоридной группы в органическую молекулу может приводить к возникновению новой или модификации существующей биологической активности. На схеме 2.9 представлен синтетический план данного раздела исследований, отражающий вероятные направления сульфофункционализации и варианты получения сульфамидных производных и сульфалкановых кислот 5-фенил и 5-тиенилоксазолов.

Подход к получению сульфохлоридов **2.13** заключался в сульфохлорировании бициклического субстрата. Для введения сульфохлоридной группы в большинстве случаев использовалась хлорсульфоновая кислота. Положение сульфохлоридной группы в фенильном (тиенильном) фрагменте R_1 устанавливалось с использованием ЯМР-спектроскопии. Получение сульфамидов

2.14-2.17 проводили при взаимодействии сульфохлоридов **2.13** с первичными и вторичными ароматическими и алифатическими аминами различного строения в присутствии акцептора хлористого водорода (пиридина). При необходимости целевые сульфамиды **2.14-2.17** очищались с использованием перекристаллизации, либо флэш-хроматографии. Получение сульфалкановых кислот **2.19, 2.20** основано на последовательном проведении восстановления сульфохлоридов **2.13** действием сульфита натрия в щелочной среде при повышенной температуре, подкислении образующихся сульфинатов уксусной кислотой до сульфиновых кислот и присоединении акриловой или кротоновой кислоты. Сульфалкановые кислоты **2.19, 2.20** могут рассматриваться как исходные билдинг-блоки для создания достаточно больших комбинаторных библиотек структурных аналогов.

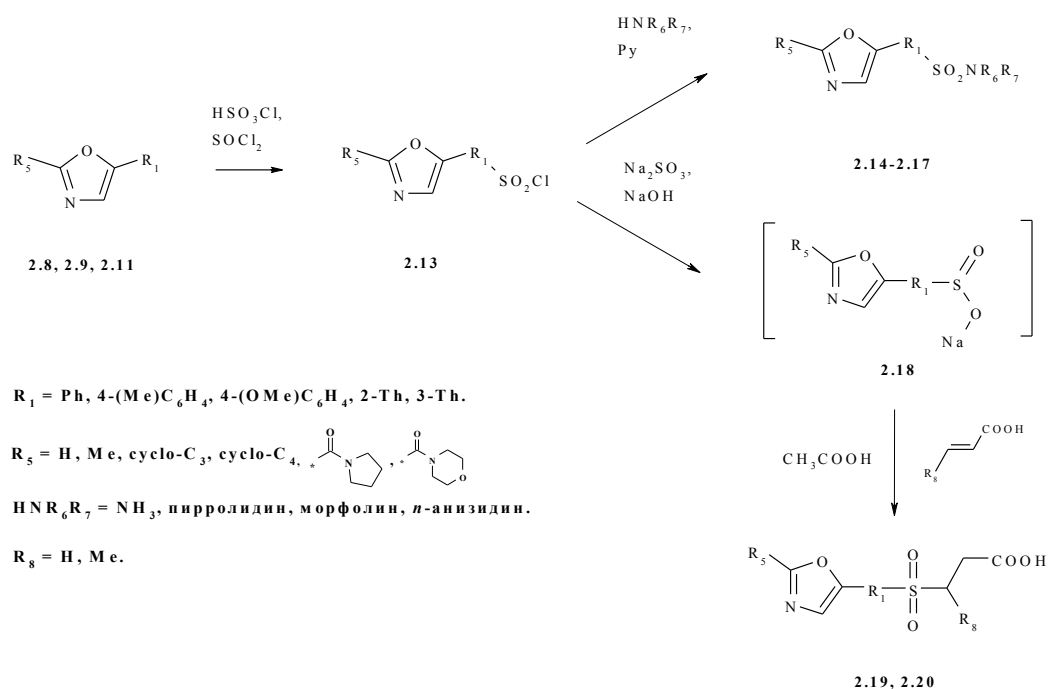


Схема 2.9

2.2.1 Сульфохлорирование 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов

Наиболее вероятные положения для электрофильного замещения в бициклических соединениях обусловлены взаимным влиянием оксазолкарбоксамидного или оксазолалкильного фрагмента и связанного с ним

электрононасыщенного бензольного или тиофенового цикла. Оксазольный цикл, несмотря на электроноакцепторный характер, проявляет себя как *para*-ориентант.

Известно, что реакция сульфирования является реакцией электрофильного замещения обратимого типа. Как правило, с целью смещения равновесия в сторону образования целевого продукта она проводится в избытке хлорсульфоновой кислоты и в присутствии тионилхлорида, что обеспечивает образование сульфокислоты и замещение гидроксила сульфокислоты на хлор под действием тионилхлорида с образованием сульфохлорида (схемы 2.10-2.14, таблицы 2.3-2.6).

Сульфохлорирование 2- R_5 -5-фенил-оксазолов **2.8(1)**, **2.9(1,6)**, **2.11(1,6,11)** проводили в десятикратном избытке хлорсульфоновой кислоты в присутствии тионилхлорида при нагревании до 60 °С. В этих условиях реакция протекала селективно, с образованием 4-бензолсульфохлоридов (2- R_5 -оксазолов) **2.13(1-6)** (схема 2.10). Структуры исходных 2- R_5 -5-фенил-оксазолов и целевых бензолсульфохлоридов приведены в таблице 2.3.

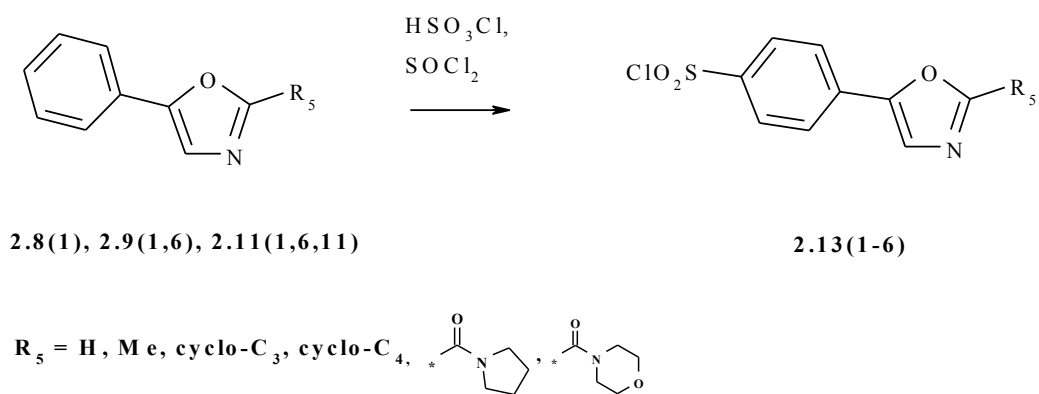
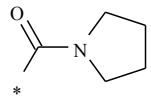
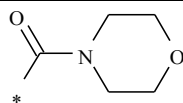
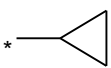
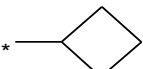


Схема 2.10

Положение сульфхлоридной группы в соединениях **2.13** было определено с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии. Установлено, что для соединений **2.13(1-6)** характерно наличие на ЯМР ^1H -спектрах двух дуплетных сигналов (с КССВ 8.9 Гц), соответствующих *para*-замещенному фенильному фрагменту. Характерный ЯМР-спектр соединения **2.13(2)** представлен на рисунке 2.5.

Таблица 2.3 – Структуры исходных 2- R_5 -5-фенил-оксазолов и целевых 4-(2- R_5 -оксазол) бензолсульфохлоридов

2- R_5 -5-фенил-оксазол	4-(2- R_5 -оксазол) бензолсульфохлорид	R_5
2.8(1)	2.13(1)	H
2.9(1)	2.13(2)	
2.9(6)	2.13(3)	
2.11(1)	2.13(4)	CH ₃
2.11(6)	2.13(5)	
2.11(11)	2.13(6)	

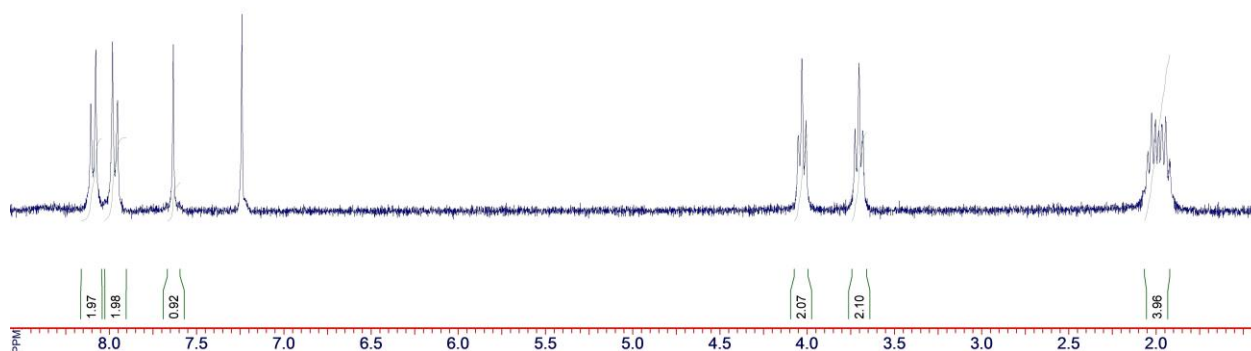
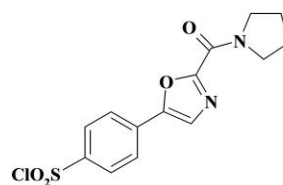
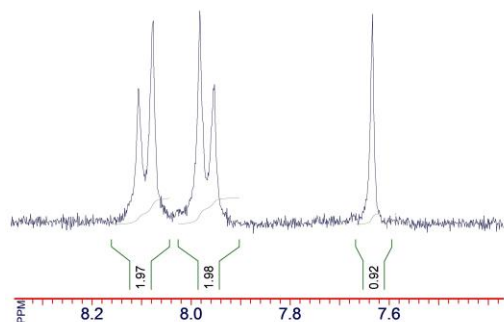


Рисунок 2.5 – ^1H ЯМР-спектр соединения **2.13(2)**

Установлено, что в случае, когда *пара*-положение к оксазолу занято метильным или метокси-заместителем, положение электрофильной атаки определяется совокупностью ориентирующего влияния этих заместителей и электроноакцепторных свойств оксазолкарбоксамидного (оксазолалкильного) фрагмента.

При сульфохлорировании толил-оксазолов **2.8(2)**, **2.9(2,7)**, **2.11(2,7,12)** и 4-метоксифенилоксазолов **2.8(3)**, **2.9(3,8)**, **2.11(3,8,13)** были получены продукты сульфозамещения в *орто*-положение к метильной или к метоксильной **2.13(7-18)** (схема 2.11, таблица 2.4).

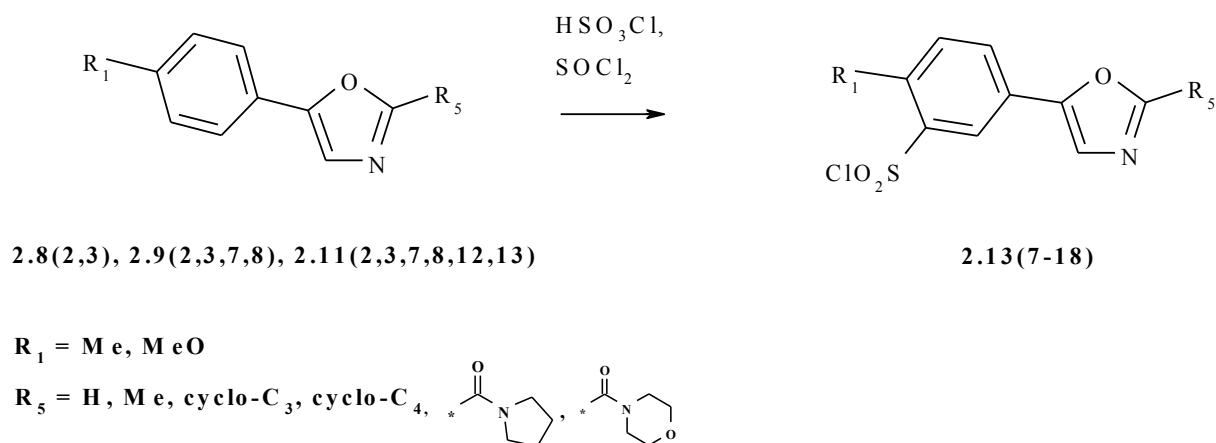
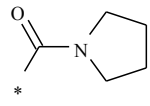
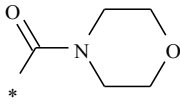
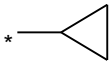
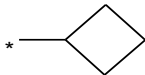


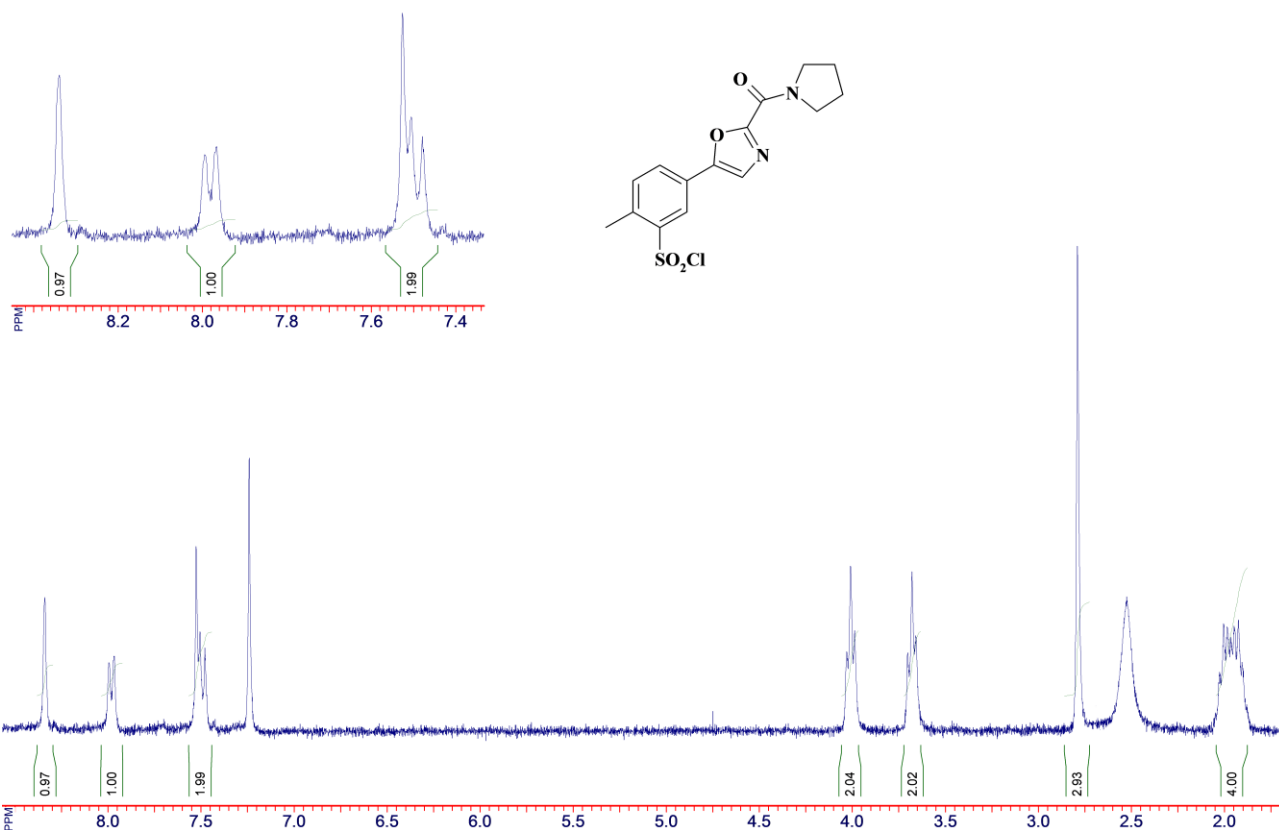
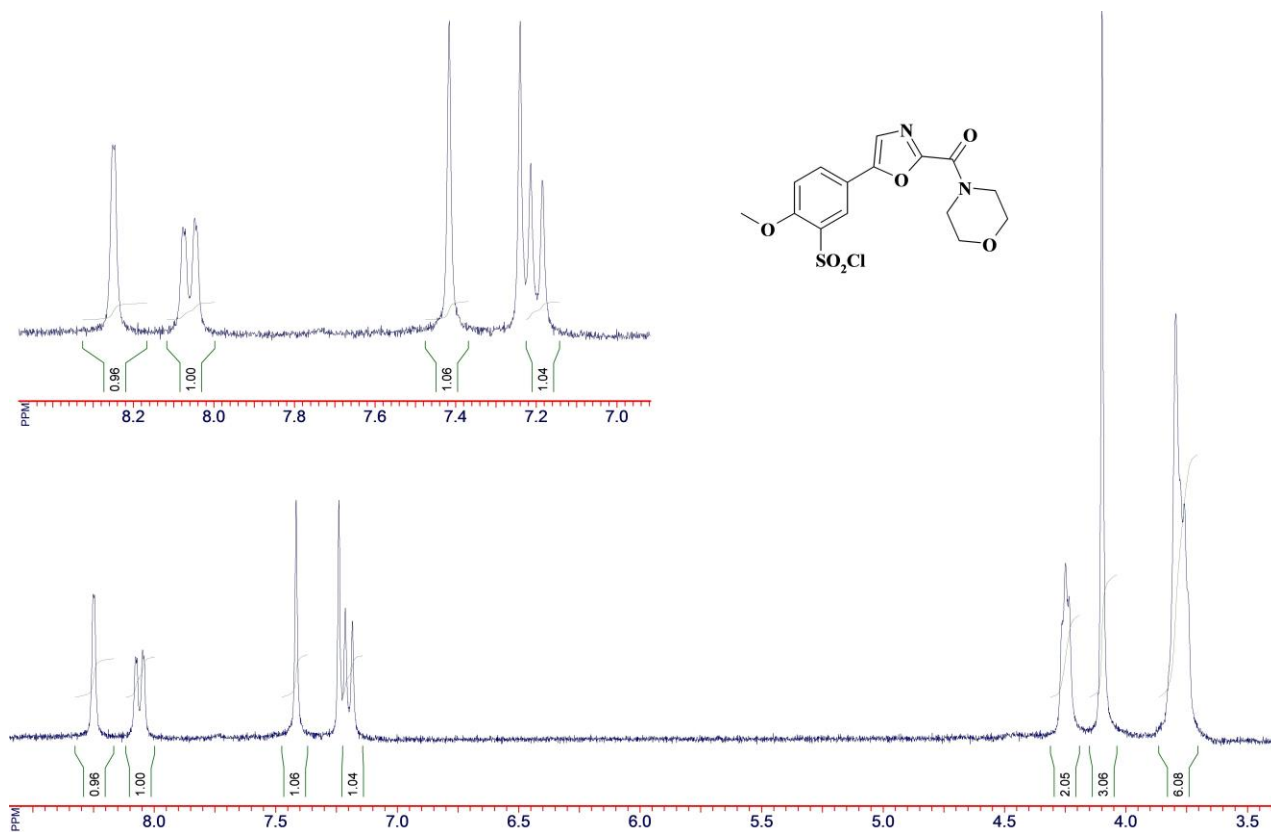
Схема 2.11

Положение сульфохлоридной группы для соединения **2.13(7-13)** с метильным заместителем подтверждено наличием на ЯМР ^1H -спектрах сигналов АВХ системы взаимодействия протонов (два протона находятся в орто-взаимодействии друг с другом и один протон находится в мета-взаимодействии с одним из двух первых протонов). Характерный ЯМР-спектр соединения **2.13(8)** представлен на рисунке 2.6.

Таблица 2.4 – Структуры исходных 2- R_5 -5- n -толил-оксазолов, 2- R_5 -5-(4-метокси-фенил)-оксазолов и целевых 2-метил-5-(2- R_5 -оксазол)бензолсульфохлоридов, 2-метокси-5-(2- R_5 -оксазол)бензолсульфохлоридов

Номер исходного соединения	Номер целевого соединения	R_1	R_5
2.8(2)	2.13(7)	CH_3	H
2.8(3)	2.13(13)	CH_3O	
2.9(2)	2.13(8)	CH_3	
2.9(3)	2.13(14)	CH_3O	
2.9(7)	2.13(9)	CH_3	
2.9(8)	2.13(15)	CH_3O	
2.11(2)	2.13(10)	CH_3	CH_3
2.11(3)	2.13(16)	CH_3O	
2.11(7)	2.13(11)	CH_3	
2.11(8)	2.13(17)	CH_3O	
2.11(12)	2.13(12)	CH_3	
2.11(13)	2.13(18)	CH_3O	

Для соединений **2.13(13-18)** с метокси заместителем на ЯМР 1H -спектрах характерно наличие дуплета с КССВ 2.0 Гц, дуплета с КССВ 8.9 Гц и дуплета дуплетов с КССВ 2.0 Гц и 8.9 Гц, что соответствует двум протонам, находящимся в орто-взаимодействии друг с другом, и одному протону в мета-взаимодействии с одним из двух первых протонов. Характерный ЯМР-спектр соединения **2.13(15)** представлен на рисунке 2.7.

Рисунок 2.6 – ^1H ЯМР-спектр соединения **2.13(8)**Рисунок 2.7 – ^1H ЯМР-спектр соединения **2.13(15)**

Также сульфохлориды **2.13(16-18)** были получены из ранее синтезированных сульфокислот **2.12(1-3)** путем реакции тионилхлорида с соответствующей сульфокислотой в присутствии хлорсульфоновой кислоты (схема 2.12, таблица 2.4).

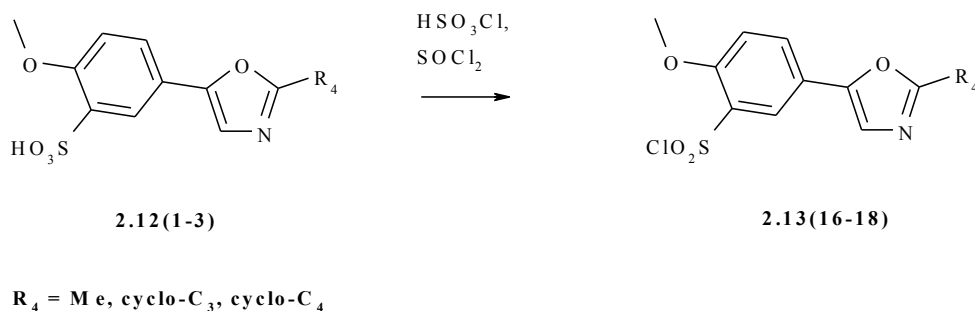


Схема 2.12

Установлено, что сульфохлорирование 2- R_5 -5-тиофен-2-оксазолов, в которых тиофеновый цикл связан с оксазольным циклом через положение 2- (соединения **2.8(4)**, **2.9(4,9)**, **2.11(4,9,14)**), протекает региоселективно по положению 5- с образованием соответствующих 5-(2- R_5 -оксазол)-тиофен-2-сульфонил хлоридов **2.13(19-24)** (схема 2.13, таблица 2.5).

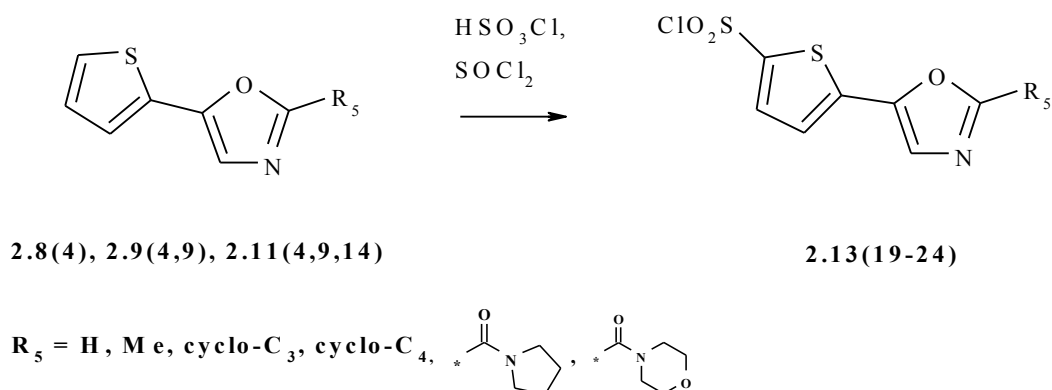
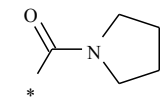
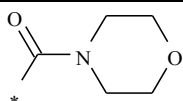
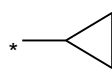
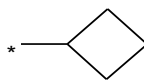


Схема 2.13

Таблица 2.5 – Структуры исходных 2- R_5 -5-тиофен-2-оксазолов и целевых 5-(2- R_5 -оксазол)-тиофен-2-сульфонил хлоридов

2- R_5 -5-тиофен-2-оксазол	5-(2- R_5 -оксазол)-тиофен-2-сульфонил хлорид	R_5
2.8(4)	2.13(19)	H
2.9(4)	2.13(20)	
2.9(9)	2.13(21)	
2.11(4)	2.13(22)	CH ₃
2.11(9)	2.13(23)	
2.11(14)	2.13(24)	

В процессе анализа спектральных данных было установлено, что метод ^1H ЯМР-спектроскопии не является достаточным для определения точного положения сульфозамещения в тиофеновом цикле соединений **2.13(19-24)**. На спектре ^1H ЯМР наличие двух дуплетных сигналов с константой спин-спинового взаимодействия 4.2 Гц говорит о том, что сульфохлоридная группа может находиться как в положении 3-, так и в положении 5-тиофенового цикла. Характерный ЯМР-спектр соединения **2.13(22)** представлен на рисунке 2.8.

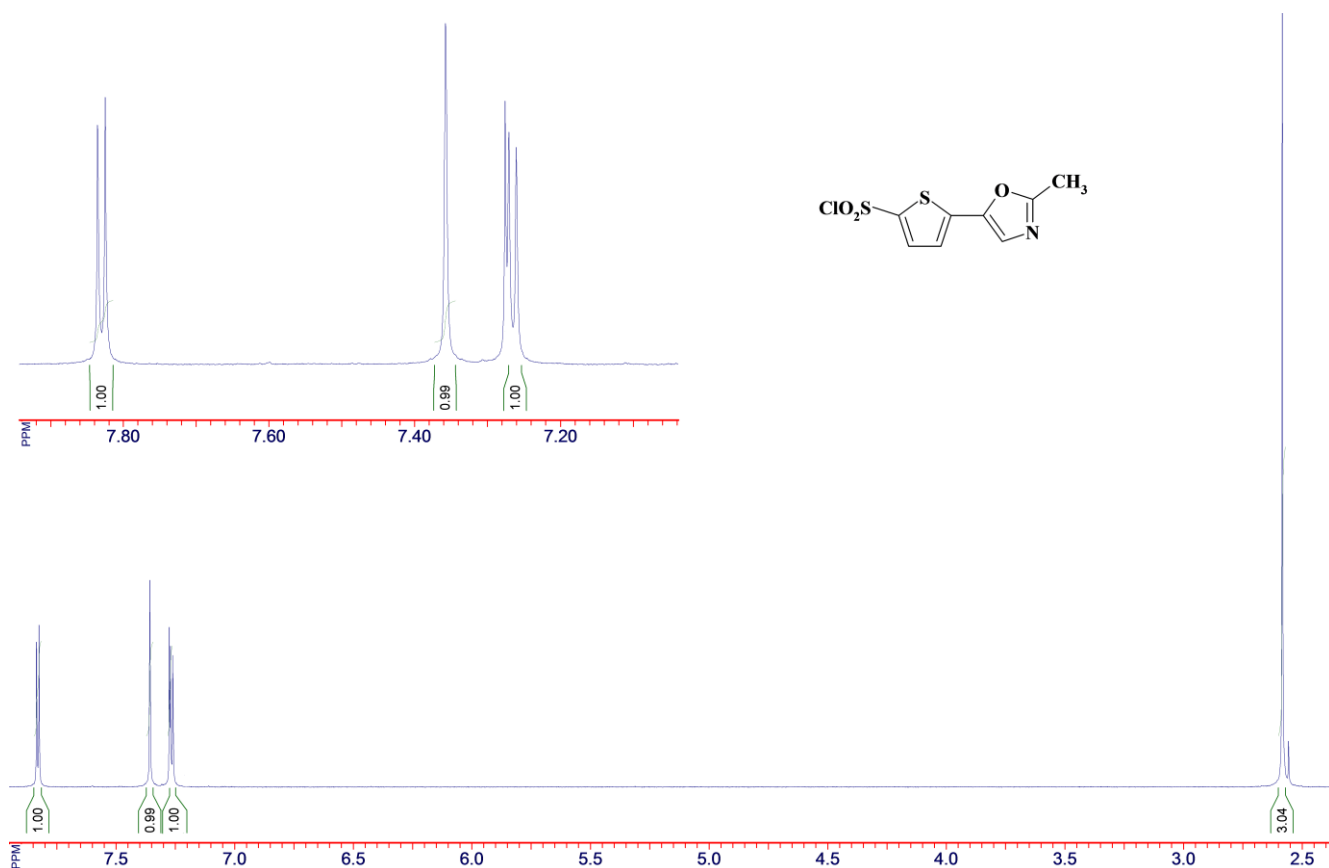


Рисунок 2.8 – ^1H ЯМР-спектр соединения **2.13(22)**

Для уточнения структуры сульфохлоридов нами был проведен эксперимент ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ядерного эффекта Оверхаузера (NOESY). Запись спектров NOESY проведена на сульфамидных производных **2.14(19-24)-2.17(19-24)** (синтез их обсуждается в разделе 2.2.2), которые вносят дополнительные сигналы протонов, вследствие чего удалось построить более корректную схему взаимодействия протонов.

На рисунке 2.9 представлен двухмерный корреляционный спектр NOESY сульфида **2.16(20)**, структура которого представлена на рисунке 2.10. На спектре присутствует характерный корреляционный пик взаимодействия между протоном тиенильного фрагмента в положении 3- и протоном оксазольного фрагмента в положении 4- (рисунок 2.10). Это подтверждает наличие сульфохлоридной группы в положении 5-, так как при нахождении

сульfoxлоридной группы в положении 3- корреляционный пик взаимодействия между протонами тиофена и оксазола отсутствует.

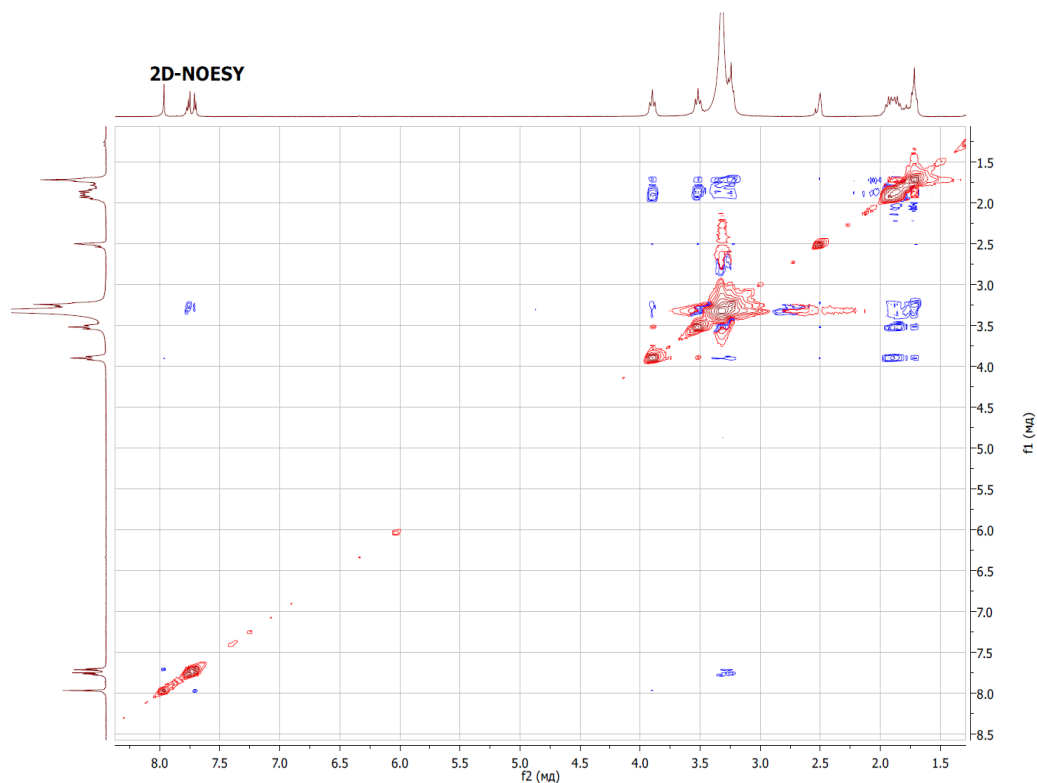


Рисунок 2.9 – Корреляционный ^1H - ^1H NOESY-спектр соединения **2.16(20)**

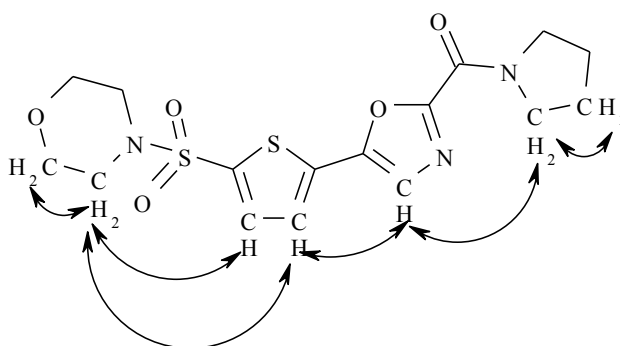


Рисунок 2.10 – Схема взаимодействия протонов в соединении **2.16(20)**, приводящих к проявлению ядерного эффекта Оверхаузера

Установлено, что сульфохлорирование 2- R_5 -5-тиофен-3-оксазолов, в которых тиофеновый цикл связан с оксазольным циклом через положение 3-

(соединения **2.8(5)**, **2.9(5,10)**, **2.11(5,10,15)**, схема 2.14, таблица 2.6) протекает региоселективно по положению 5- с образованием соответствующих 4-(2- R_5 -оксазол)-тиофен-2-сульфонил хлоридов **2.13(25-30)**.

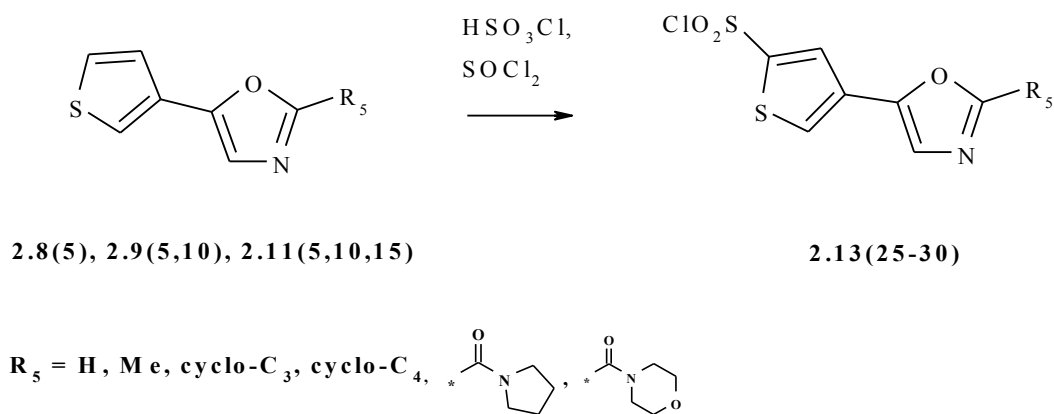


Схема 2.14

Таблица 2.6 – Структуры исходных 2- R_5 -5-тиофен-3-оксазолов и целевых 4-(2- R_5 -оксазол)-тиофен-2-сульфонил хлоридов

2- R_5 -5-тиофен-3-оксазол	4-(2- R_5 -оксазол)-тиофен-2-сульфонил хлорид	R_5
2.8(5)	2.13(25)	H
2.9(5)	2.13(26)	
2.9(10)	2.13(27)	
2.11(5)	2.13(28)	CH ₃
2.11(10)	2.13(29)	
2.11(15)	2.13(30)	

Так, на ^1H ЯМР спектрах наблюдается наличие двух дуплетных сигналов протонов тиофенового цикла, что наиболее вероятно соответствует нахождению сульфохлоридной группы в положении 5-. Характерный ЯМР-спектр соединения **2.13(29)** представлен на рисунке 2.11.

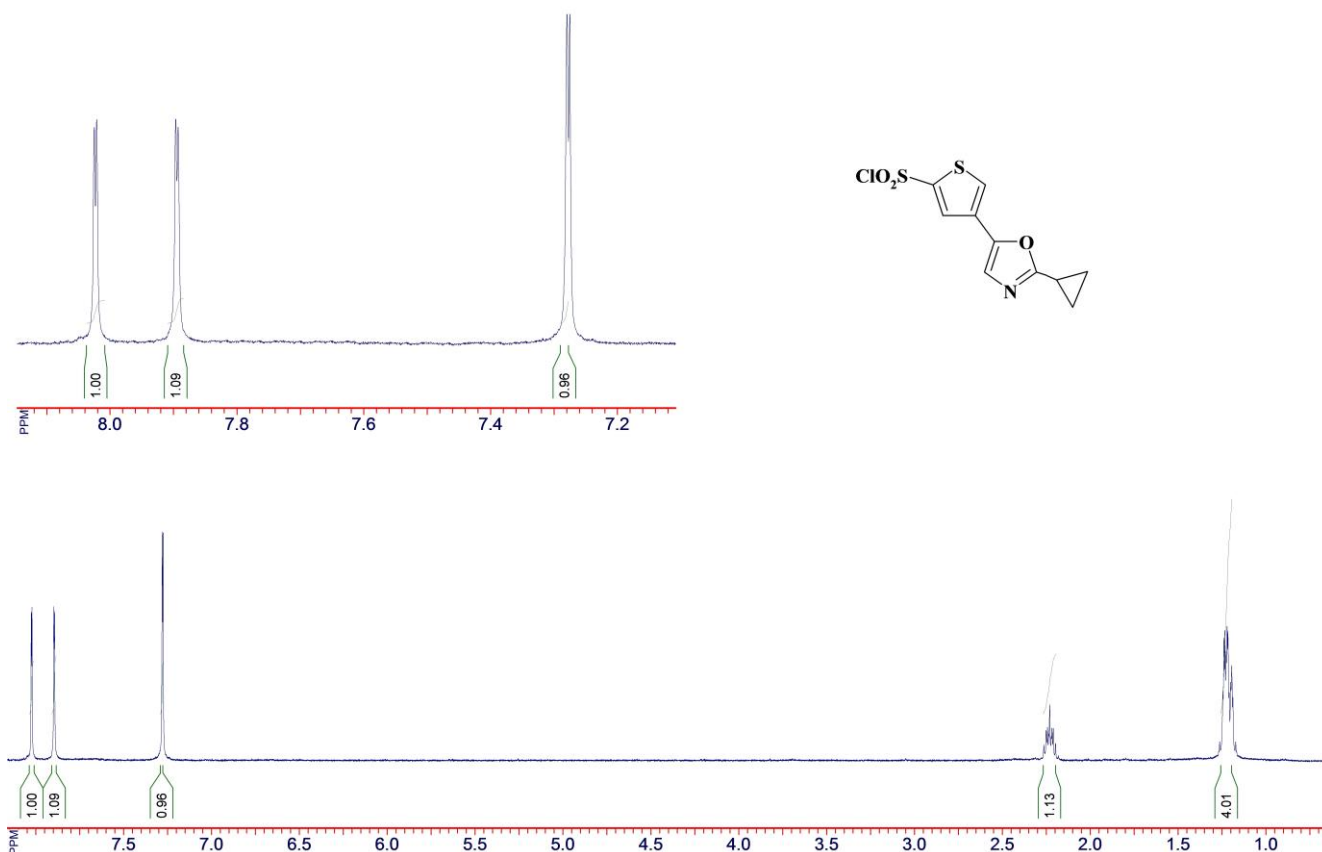


Рисунок 2.11 – ^1H ЯМР-спектр соединения **2.13(29)**

Для точного установления структуры соединений был проведен эксперимент ^1H ЯМР спектроскопии с применением ядерного эффекта Оверхаузера (NOESY), позволяющий определить корреляцию химических сдвигов протонов, близко (2-5 ангстрем) размещенных в пространстве, независимо от числа связей между ними. Этот эксперимент проводился с сульфидами **2.14(25-30)-2.17(25-30)**, полученными на основе сульфохлоридов **2.13(25-30)**, синтез которых обсуждается в разделе 2.2.2 (схема 2.15).

В качестве примера на рисунке 2.12 представлен двухмерный корреляционный спектр NOESY сульфонида **2.17(20)**, а на рисунке 2.13 – схема протонного взаимодействия между близко расположенными в пространстве протонами, приводящего к проявлению ядерных эффектов Оверхаузера. На данном спектре присутствуют два характерных корреляционных пика взаимодействия:

- пик между сигналами протонов морфолинового фрагмента и протоном тиофенового фрагмента в положении 4-;
- пик между протоном тиофенового фрагмента в положении 4- и протоном оксазольного фрагмента в положении 4-.

Совместное присутствие этих корреляционных пиков на спектре однозначно подтверждает нахождение сульфохлоридной группы в положении 5- и невозможность её нахождения в положениях 2- или 4-.

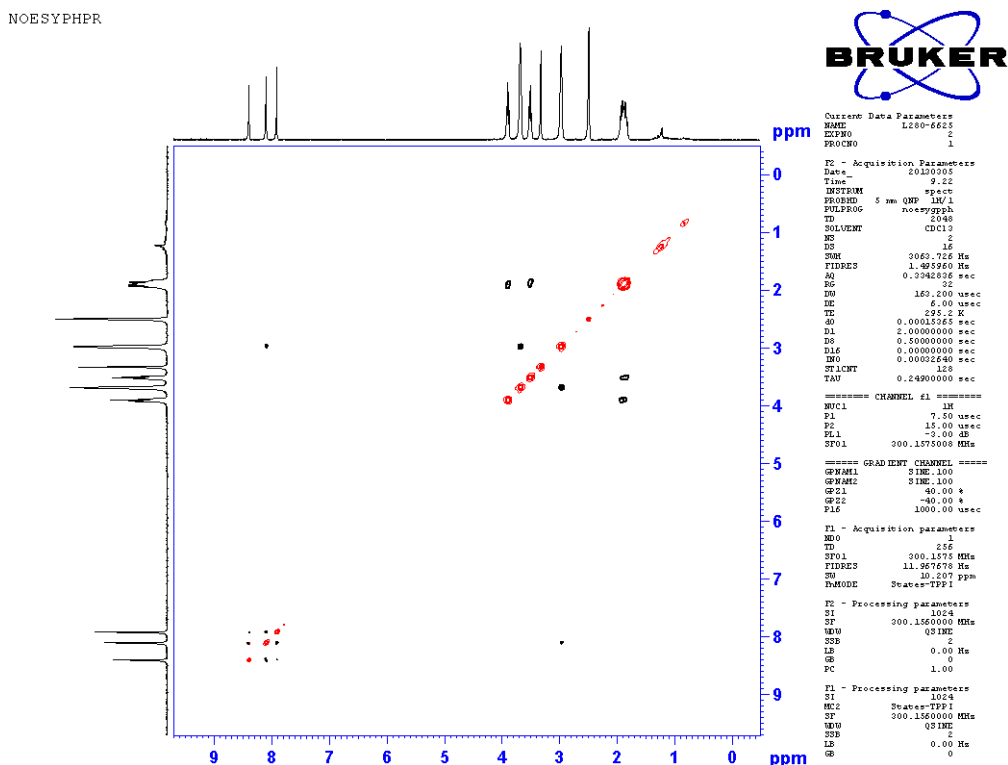


Рисунок 2.12 – Корреляционный ^1H - ^1H NOESY-спектр соединения **2.17(20)**

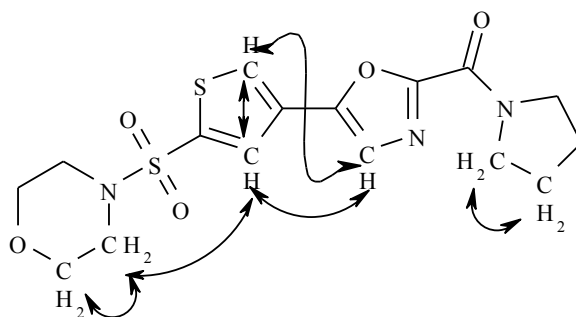
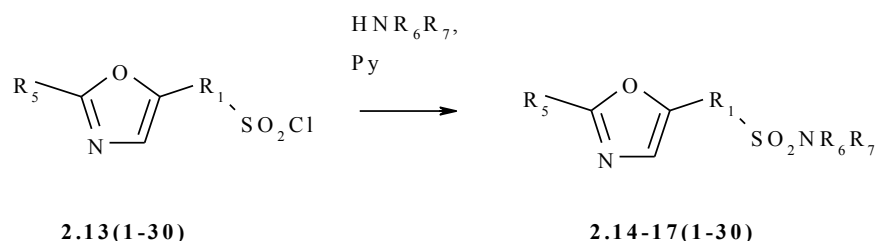


Рисунок 2.13 – Схема взаимодействия протонов соединения **2.17(20)**, приводящих к проявлению ядерного эффекта Оверхаузера

Идентификация синтезированных соединений **2.13** и общие методики их синтеза представлены в разделах экспериментальной части.

2.2.2 Синтез сульфамидных производных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов

На основе полученных сульфохлоридов **2.13(1-30)** в реакции с алифатическими и ароматическими аминами в присутствии пиридина были синтезированы комбинаторные ряды ранее неописанных сульфамидов **2.14(1-30)-2.17(1-30)** (схема 2.15).



$\text{R}_1 = \text{Ph}, 4\text{-(Me)C}_6\text{H}_4, 4\text{-(OMe)C}_6\text{H}_4, 2\text{-Th}, 3\text{-Th}.$

$\text{R}_5 = \text{H}, \text{Me}, \text{cyclo-C}_3, \text{cyclo-C}_4,$

$\text{HNR}_6\text{R}_7 = \text{NH}_3$ (2.14), пирролидин (2.15), морфолин (2.16), *n*-анизидин (2.17).

Схема 2.15

Строение и чистота соединений **2.14(1-30)-2.17(1-30)** были подтверждены совокупностью данных анализов масс-спектрометрии, совмещенной жидкостной

хроматографии масс-спектрометрии, ^1H ЯМР-спектроскопии, ^{13}C ЯМР-спектроскопии и элементным анализом.

На основе данных масс-спектрометрии была построена предположительная схема фрагментации соединений **2.14(1-30)-2.17(1-30)** под воздействием электронного удара (схема 2.16). На масс-спектре наблюдаемо характерное наличие сигналов, образующихся в результате распада оксазольного цикла - катиона состава R_5^+ и амидного фрагмента NR_7R_8 , что подтверждает предполагаемую структуру соединений **2.14(1-30)-2.17(1-30)**.

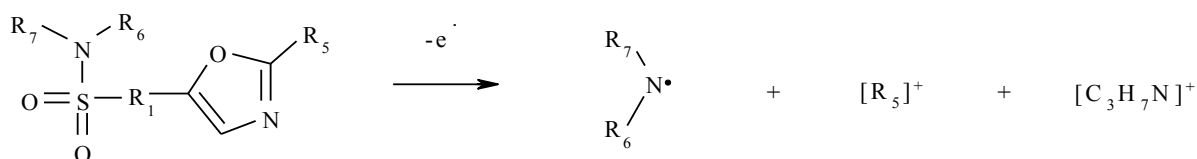
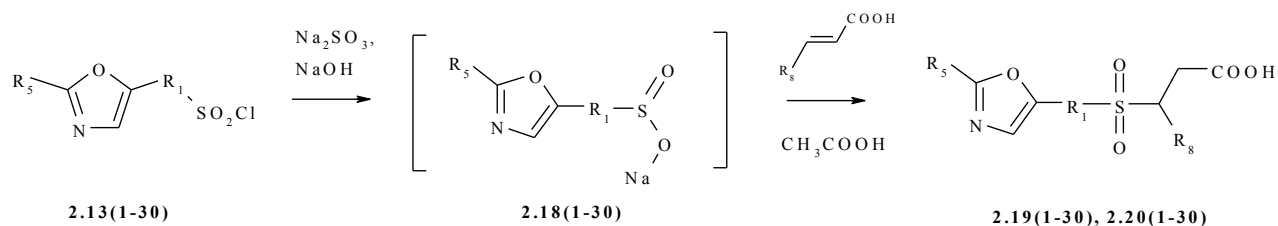


Схема 2.16

Идентификация соединений **2.14-2.17**, синтезированных по схеме 2.15, и общие методики их синтеза представлены в разделах экспериментальной части.

2.2.3 Синтез сульфалкановых кислот на основе 5-фенил и 5-тиенилоксазолов

Сульфохлориды **2.13(1-30)** были превращены в соответствующие производные сульфалкановых кислот **2.19(1-30)**, **2.20(1-30)** (схема 2.17) по методике, основанной на последовательном проведении восстановления сульфохлоридов **2.13** действием сульфита натрия в щелочной среде при повышенной температуре, подкислением образующихся сульфинатов **2.18** уксусной кислотой до сульфиновых кислот и присоединением акриловой или кротоновой кислоты.



где $R_8 = \text{H}$ (2.19), Me (2.20).

Схема 2.17

Для ^1H -ЯМР-спектров производных акриловой кислоты **2.19** характерно наличие двух триплетов с константой спин-спинового взаимодействия 7.0 Гц, что соответствует четырем протонам двух этильных групп (рисунок 2.14).

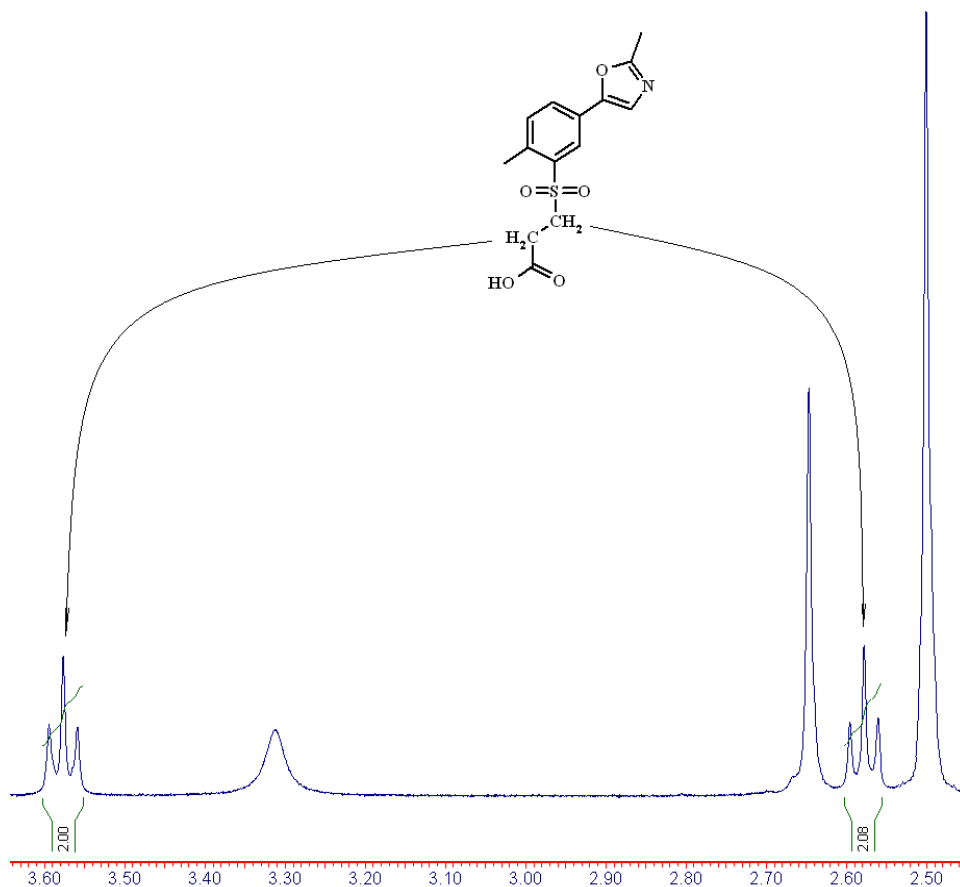


Рисунок 2.14 – Фрагмент ^1H ЯМР-спектра соединения **2.19(10)**

Для ^1H -ЯМР-спектров производных кротоновой кислоты **2.20** характерно наличие в алифатической части спектра одного дуплета с константой спин-спинового взаимодействия 6.8 Гц, соответствующего трем протонам метильной группы, трех мультиплетов, соответствующих одному протону СН-группы, и двум протонам этильной группы (рисунок 2.15). Также строение соединений **2.19** и **2.20** было доказано с помощью масс-спектрологии, ЖХ-МС и элементного анализа.

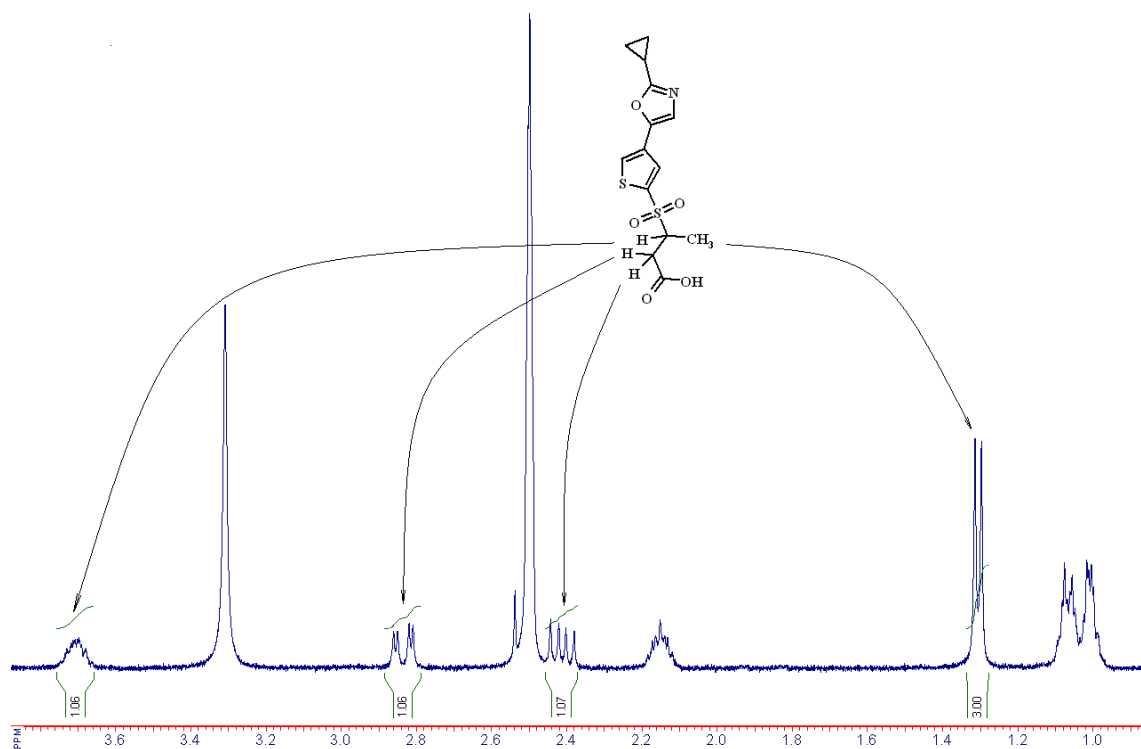


Рисунок 2.15 – Фрагмент ^1H ЯМР-спектра соединения **2.20(29)**.

Детализация структуры соединений **2.19(1-30)**-**2.20(1-30)**, синтезированных по схеме 2.9, их идентификация и общие методики синтеза представлены в разделах экспериментальной части.

2.3 Исследование фармакологически значимых свойств сульфопроизводных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов

Используя нейронно-сетевое моделирование и построение карт Кохонена [80] с помощью программ ChemoSoft™ (Chemical Diversity Labs, Inc.), Smart Mining v1.01, было проведено три прогностических эксперимента для установления важных фармакологических свойств полученных сульфамидных производных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов **2.14(1-30)-2.17(1-30)** и сульфалкановых кислот 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов **2.19(1-30), 2.20(1-30)**. Целью исследования было выявление следующих свойств полученных соединений:

- а) способность проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ);
- б) способность проникновения через стенки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- в) способность связываться с белками плазмы крови (СБП).

Для создания нейронно-сетевой модели и последующего компьютерного анализа мы воспользовались готовыми тренировочными выборками компьютерной программы Smart Mining v1.01. Для виртуальной библиотеки был произведен расчет основных дескрипторов: сумма доноров и акцепторов водородной связи (N_a+N_d); логарифм распределения нейтральной формы веществ в системе 1-октанол – вода при pH 7.4 ($\text{Log } P_{7.4}$); молекулярные массы соединений (MW); суммарное количество нетерминальных вращающихся связей (Rot V); показатели фракционной адсорбции (FA).

Для прогнозирования фармакологических свойств (ГЭБ, ЖКТ, СБП) была сгенерирована библиотека производных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов из 180 соединений, для этих соединений также были рассчитаны основные молекулярные дескрипторы. Общая формула виртуальной библиотеки представлена на рисунке 2.16.

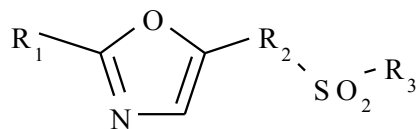


Рисунок 2.16 – Общая формула сульфамидных производных и сульфалкановых кислот 5-фенил и 5-тиенилоксазолов виртуальной библиотеки

На основе тренировочной выборки компьютерной программы Smart Mining v1.01 и библиотеки производных 5-фенил и 5-тиенилоксазолов были построены карты Кохонена, представленные на рисунке 2.17. На картах Кохонена **а - в** окрашенные зоны отвечают за способность соединения проникать через ГЭБ(+), ЖКТ (+) или СБП(+), на картах **г - е** за отсутствие этих способностей (ГЭБ(-), ЖКТ (-) или СБП(-)), а на картах **ж - и** являются областями распределения сульфамидных производных и сульфоалкановых кислот 5-фенил и 5-тиенилоксазолов.

Прогноз о наиболее вероятном проявлении способности проникать через ГЭБ, ЖКТ или СБП сделан с учетом попадания точек, соответствующих тренируемых соединений **ж - и**, в наиболее кластеризованные зоны тренирующих выборок на картах Кохонена **а - е**.

Анализ построенных карт Кохонена позволил сделать следующие прогнозы:

- 1) 115 из 120 сульфамидных производных 5-фенил и 5-тиенилоксазолов обладают проникающей способностью через гематоэнцефалический барьер и могут быть использованы в исследованиях, направленных на поиск препаратов для лечения нарушений деятельности головного мозга и центральной нервной системы (таблица 2.7);
- 2) 39 из 120 сульфамидных производных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов могут проникать через стенки желудочно-кишечного тракта и являются потенциальными объектами для поиска лекарственных препаратов перорального применения (таблица 2.7);
- 3) 80 из 120 сульфамидных производных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов и 15 из 60 сульфалкановых кислот 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов не имеют способности

связываться с белками плазмы крови. Эти соединения могут использоваться для поиска препаратов, вызывающих быстрый фармакологический эффект и лекарств быстрого выведения из организма (таблица 2.7).

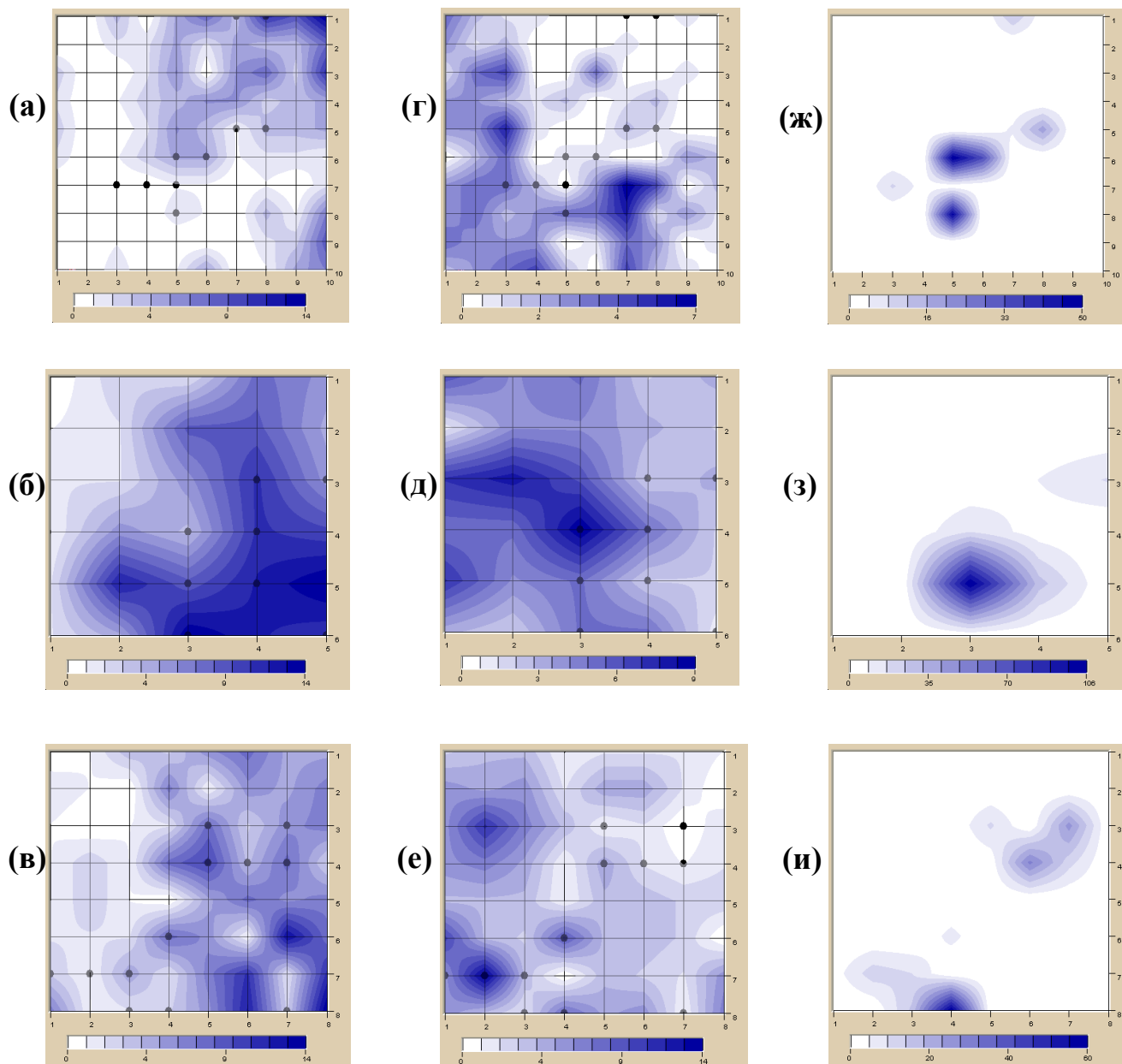


Рисунок 2.17 – Карты Кохонена двух тренирующих выборок: (а) ГЭБ(+) соединений, (б) ЖКТ(+) соединений, (в) СБК(+) соединений, (г) ГЭБ(-) соединений, (д) ЖКТ(-) соединений, (е) СБК(-) соединений, (ж - и) области распределения сульфамидных производных и сульфоалкановых кислот 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов

Таблица 2.7 – Результаты исследования фармакологически значимых свойств полученных сульфопроизводных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов (“+” наличие способности, “-“ отсутствие способности)

Номер соединения	Наличие способности проникновения (связываемости)			Номер соединения	Наличие способности проникновения (связываемости)		
	ГЭБ	ЖКТ	СБП		ГЭБ	ЖКТ	СБП
2.14(1)	+	-	-	2.16(1)	+	+	-
2.14(2)	-	+	+	2.16(2)	+	-	-
2.14(3)	+	+	+	2.16(3)	+	-	-
2.14(4)	+	-	-	2.16(4)	+	+	-
2.14(5)	-	-	-	2.16(5)	+	-	-
2.14(6)	-	-	-	2.16(6)	+	-	-
2.14(7)	+	-	-	2.16(7)	+	+	-
2.14(8)	+	+	+	2.16(8)	+	-	-
2.14(9)	+	+	+	2.16(9)	+	-	-
2.14(10)	+	-	-	2.16(10)	+	+	-
2.14(11)	-	-	-	2.16(11)	+	-	-
2.14(12)	-	+	-	2.16(12)	+	-	-
2.14(13)	+	-	-	2.16(13)	+	-	-
2.14(14)	+	-	+	2.16(14)	+	-	-
2.14(15)	+	-	+	2.16(15)	+	-	-
2.14(16)	+	-	-	2.16(16)	+	-	-
2.14(17)	+	+	-	2.16(17)	+	-	-
2.14(18)	+	+	-	2.16(18)	+	-	-
2.14(19)	+	-	-	2.16(19)	+	+	-
2.14(20)	+	+	+	2.16(20)	+	-	-
2.14(21)	+	+	+	2.16(21)	+	-	-
2.14(22)	+	-	-	2.16(22)	+	+	-
2.14(23)	+	-	-	2.16(23)	+	-	-
2.14(24)	+	-	-	2.16(24)	+	-	-
2.14(25)	+	-	-	2.16(25)	+	+	-
2.14(26)	+	+	+	2.16(26)	+	-	-
2.14(27)	+	+	+	2.16(27)	+	-	-
2.14(28)	+	-	-	2.16(28)	+	+	-
2.14(29)	+	-	-	2.16(29)	+	-	-
2.14(30)	+	-	-	2.16(30)	+	-	-
2.15(1)	+	+	-	2.17(1)	+	-	+
2.15(2)	+	-	-	2.17(2)	+	-	+
2.15(3)	+	-	-	2.17(3)	+	-	+
2.15(4)	+	+	-	2.17(4)	+	-	+
2.15(5)	+	+	-	2.17(5)	+	-	+
2.15(6)	+	+	-	2.17(6)	+	-	+
2.15(7)	+	+	-	2.17(7)	+	-	+
2.15(8)	+	-	-	2.17(8)	+	-	+
2.15(9)	+	-	-	2.17(9)	+	-	+
2.15(10)	+	+	-	2.17(10)	+	-	+
2.15(11)	+	+	-	2.17(11)	+	-	+
2.15(12)	+	+	-	2.17(12)	+	-	+
2.15(13)	+	+	-	2.17(13)	+	-	+
2.15(14)	+	-	-	2.17(14)	+	-	+
2.15(15)	+	-	-	2.17(15)	+	-	+
2.15(16)	+	+	-	2.17(16)	+	-	+
2.15(17)	+	+	-	2.17(17)	+	-	+
2.15(18)	+	+	-	2.17(18)	+	-	+
2.15(19)	+	+	-	2.17(19)	+	-	+
2.15(20)	+	-	-	2.17(20)	+	-	+
2.15(21)	+	-	-	2.17(21)	+	-	+
2.15(22)	+	+	-	2.17(22)	+	-	+
2.15(23)	+	+	-	2.17(23)	+	-	+
2.15(24)	+	+	-	2.17(24)	+	-	+
2.15(25)	+	+	-	2.17(25)	+	-	+
2.15(26)	+	-	-	2.17(26)	+	-	+
2.15(27)	+	-	-	2.17(27)	+	-	+
2.15(28)	+	+	-	2.17(28)	+	-	+
2.15(29)	+	+	-	2.17(29)	+	-	+
2.15(30)	+	+	-	2.17(30)	+	-	+

Окончание таблицы 2.7 – Результаты исследования фармакологически значимых свойств полученных сульфопроизводных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов (“+” наличие способности, “-” отсутствие способности)

Номер соединения	Свойства полученных соединений			Номер соединения	Свойства полученных соединений		
	ГЭБ	ЖКТ	СБП		ГЭБ	ЖКТ	СБП
2.19(1)	-	-	-	2.20(1)	-	-	-
2.19(2)	-	-	+	2.20(2)	-	-	+
2.19(3)	-	-	+	2.20(3)	-	-	+
2.19(4)	-	-	-	2.20(4)	-	-	-
2.19(5)	-	-	+	2.20(5)	-	-	+
2.19(6)	-	-	+	2.20(6)	-	-	+
2.19(7)	-	-	-	2.20(7)	-	-	-
2.19(8)	-	-	+	2.20(8)	-	-	+
2.19(9)	-	-	+	2.20(9)	-	-	+
2.19(10)	-	-	-	2.20(10)	-	-	+
2.19(11)	-	-	+	2.20(11)	-	-	+
2.19(12)	-	-	+	2.20(12)	-	-	+
2.19(13)	-	-	+	2.20(13)	-	-	+
2.19(14)	-	-	+	2.20(14)	-	-	+
2.19(15)	-	-	+	2.20(15)	-	-	-
2.19(16)	-	-	+	2.20(16)	-	-	+
2.19(17)	-	-	+	2.20(17)	-	-	+
2.19(18)	-	-	+	2.20(18)	-	-	-
2.19(19)	-	-	-	2.20(19)	-	-	+
2.19(20)	-	-	+	2.20(20)	-	-	+
2.19(21)	-	-	+	2.20(21)	-	-	-
2.19(22)	-	-	-	2.20(22)	-	-	+
2.19(23)	-	-	+	2.20(23)	-	-	+
2.19(24)	-	-	+	2.20(24)	-	-	-
2.19(25)	-	-	-	2.20(25)	-	-	+
2.19(26)	-	-	+	2.20(26)	-	-	+
2.19(27)	-	-	+	2.20(27)	-	-	+
2.19(28)	-	-	-	2.20(28)	-	-	+
2.19(29)	-	-	+	2.20(29)	-	-	+
2.19(30)	-	-	+	2.20(30)	-	-	+

В результате исследования фармакологически значимых свойств сульфопроизводных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов, нами были отобраны первичные сульфамиды **2.14(1-30)** для изучения их специфической биологической активности по отношению к угольным ангидразам человека.

Угольная ангидраза (УА) – это фермент, катализирующий обратимую реакцию распада угольной кислоты на оксид углерода и протон водорода. В организме человека известно пятнадцать изоформ УА, которые отличаются физическими и химическими свойствами. Двенадцать изоформ (УА I-IV, УА Va-Vb, УА VI-VII, УА IX, и УА XII-XIV) показывают разную степень ферментативной активности, в то время как три изоформы (УА VIII, УА X, и УА XI) лишены какой-либо каталитической активности. Человеческая УА относится к α-классу и содержит ион цинка. Исследования [81] показали, важную роль УА в

различных физиологических процессах. Была обнаружена связь между количеством или активностью этих ферментов и различными заболеваниями человека (глаукома, эпилепсия, отек различного происхождения и т.д.)

Первичные сульфамидные гетероциклические производные являются ингибиторами угольной ангидразы в человеческом организме [82], за счет сульфамидной группы которая является идеальным лигандом для УА по двум причинам:

1) группа содержит отрицательный заряд депротонированного азота, который легко реагирует с положительно заряженным ионом цинка фрагментов (His96, His119, His94) УА.

2) группа имеет возможность образование водородной связи с фрагментами (Thr199, Glu106) УА.

Сульфамиды **2.14(1-30)** были исследованы на проявление ингибирующих свойств к четырем наиболее перспективным изоформам УА (УА I, УА II, УА IX, УА XII) в лаборатории Клауди Супурана – профессора фармакологического факультета во Флорентийском университете. Наибольшую активность данные сульфамиды проявили по отношению к УА II. Константа конкурентного ингибирования (K_i) многих соединений находится в пределах 0.008-0.05 нмоль, что говорит о высокой ингибирующей активности к УА II. Эти соединения могут быть использованы в исследованиях, направленных на поиск препаратов для лечения глаукомы.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В ходе выполнения работы были использованы следующие реактивы: ацетофенон, 4-метилацетофенон, 3-метоксиацетофенон, 2-ацетилтиофен, 3-ацетилтиофен, уротропин, пирролидин, морфолин, *n*-метоксианилин, хлорсульфоновая кислота – реактивы фирмы “Acros”. Бром, хлорангидрид щавелевой кислоты, хлорангидрид уксусной кислоты, хлорангидрид циклопропан карбоновой кислоты, хлорангидридциклобутан карбоновой кислоты, хлорокись фосфора, уксусная кислота, соляная кислота, серная кислота, гидрат аммиака, пиридин, гидроксид натрия, акриловая кислота, кротоновая кислота, этиловый спирт, изопропиловый спирт, ацетонитрил, 1,4-диоксан, хлороформ – реактивы марки “ч” или “хч” отечественного производства. 1,4-Диоксан, диметилформамид, ацетонитрил, пиридин, этанол, хлорангидрид щавелевой кислоты, хлорангидрид уксусной кислоты, хлорангидрид циклопропанкарбоновой кислоты, хлорангидридциклобутанкарбоновой кислоты, хлорокись фосфора, предварительно осушали и перегоняли по известным методикам.

Чистоту полученных нами соединений мы контролировали методом тонкослойной хроматографии с применением алюминиевых пластинок с силикагелем Silufol 254 UV, используемых в соответствии с объектами различного рода элюентов.

Спектры ^1H ЯМР для растворов образцов в CDCl_3 и DMCO-D_6 были зарегистрированы на спектрометре типа “Bruker MSL-300”, стандарт – остаточные сигналы растворителя.

Спектры ^{13}C ЯМР, а также двухмерные корреляционные ^1H - ^1H ЯМР NOESY растворов образцов в DMCO-D_6 и CDCl_3 были получены на приборе Varian XL-400с использованием стандартных методик.

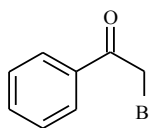
Масс-спектры на спектрометре MX-1321 получены с прямым вводом образца при 100–150 °С и ионизирующем напряжении 70 эВ. ЖХ-МС анализ мы производили на приборе - Applied Biosystems (Gilson-215 автоподача образца,

Shimadzu 10-AV LC, детекторы UV (215 и 254 нм), масс-спектрометр API 150EX, и ELS, колонка Luna-C18, Phenomenex (5 см x 2 мм)

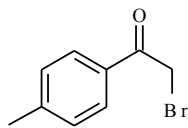
Элементный анализ проведён на приборе PerkinElmer 2400. Анализ содержания серы получен с помощью титрования сульфат-аниона после сжигания в кислороде.

Температуры плавления определены с помощью прибора Buchi Melting Point M-560.

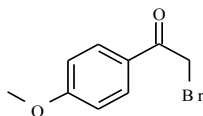
Общая методика получения 2-бromo-1-арил-этанонов 2.2(1-3). В 40 мл этилового спирта при перемешивании добавляли 0.1 моль исходного соединения **2.1(1-3)**, затем прикапывали 0.1 моль брома при температуре 30 – 40 °С. Далее полученную реакцию массу мы перемешивали при комнатной температуре 15 минут и выливали в 250 мл воды, а выпавший осадок отфильтровывали и затем промывали в 30 мл этилового спирта, соединения **2.2(1-3)** перекристаллизовывали из этанола.



2-бromo-1-фенил-этанон (2.2(1)). Белые кристаллы. Выход: 84 %, т. пл. 123-125 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-D₆), δ , м.д. (J , Гц): 8.32 (2H, д, $J = 7.2$, H-2,6 Ar); 7.63 (1H, т, $J = 7.2$, H-4 Ar); 7.59 (2H, т, $J = 7.2$, H-3,5 Ar); 4.59 (2H, уш. м, CH₂).



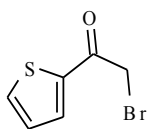
2-бromo-1-пара-толил-этанон (2.2(2)). Белые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 104-106 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 7.91 (2H, д, $J = 8.2$, H-2,6Ar); 7.36 (2H, д, $J = 8.2$, H-3,5 Ar); 4.88 (2H, уш. м, CH₂); 2.54 (3H, с, CH₃).



2-бromo-1-(4-метокси-фенил)-этанон(2.2(3)). Белые кристаллы. Выход: 79 %, т. пл. 116-118 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-D₆), δ , м.д. (J ,

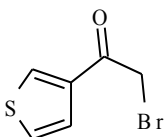
Гц): 7.86 (2H, д, $J = 8.2$, H-2,6Ar); 7.41 (2H, д, $J = 8.2$, H-3,5 Ar); 4.81 (2H, уш. м, CH₂); 3.83 (3H, с, CH₃).

Методика получения 2-бromo-1-тиофен-2-ил-этанона 2.2(4). В 40 мл уксусной кислоты при перемешивании добавляли 0.1 моль исходного соединения **2.1(4)**, затем прикапывали 0.1 моль брома при температуре 30 – 40 °С. Далее реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 15 минут и выливали в 250 мл воды, добавляли 100 мл этилацетата и экстрагировали. Органический растворитель упаривали на роторном испарителе и получали соединение **2.2(4)** в виде масла, перекристаллизовывали из этанола.



2-бromo-1-тиофен-2-ил-этанон (2.2(4)). В виде масла. Выход: 74 %, т. пл. 117-119 °С (этанол). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-D₆), δ, м.д. (J , Гц): 8.06 (1H, д, $J = 4.9$, H-5 тиофен); 8.10 (1H, д, $J = 3.3$, H-3 тиофен); 7.21 (1H, дд, $J_1 = 4.9$, $J_2 = 3.3$, H-4 тиофен); 4.43 (2H, уш. м, CH₂).

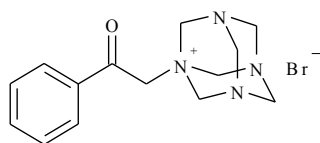
Методика получения 2-бromo-1-тиофен-3-ил-этанона 2.2(5). В 630 мл тетрагидрофурана растворяли 0.3 моль исходного соединения **2.1(5)**, далее добавляли 4 мг хлорида алюминия и перемешивали 5 минут. В реакционную массу прикапывали 0.3 моль брома при температуре не выше 35 °С. Реакционную массу перемешивали 2 часа при комнатной температуре, далее массу выливали в пятикратный объем воды и экстрагировали 400 мл этилацетата. В раствор этилацетата добавляли 10 г сульфата натрия и перемешивали 15 минут. Раствор этилацетата отфильтровывали и упаривали на роторном испарителе, соединение **2.2(5)** перекристаллизовывали из этанола.



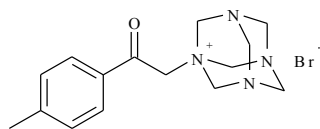
2-бromo-1-тиофен-3-ил-этанон (2.2(5)). В виде масла. Выход: 81 %, т. пл. 105-107 °С (этанол). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-D₆), δ, м.д. (J , Гц): 8.56 (1H, дд,

$J_1 = 2.6$, $J_2 = 1.3$, H-5 тиофен); 7.60 (1H, дд, $J_1 = 5.3$, $J_2 = 2.6$, H-4 тиофен); 7.53 (1H, дд, $J_1 = 5.3$, $J_2 = 1.3$, H-2 тиофен); 4.70 (2H, уш. м, CH_2).

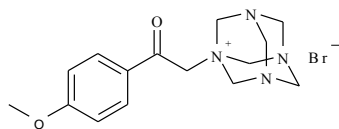
Общая методика получения соединений 2.3(1-5). 0.1 моль ацетилбромида **2.2(1-5)** растворяли в 200 мл этилового спирта, при перемешивании добавляли 0.1 моль уротропина. Реакцию вели при комнатной температуре 2 часа, далее осадок отфильтровывали, промывали 40 мл этилового спирта, соединения **2.3(1-5)** перекристаллизовывали из 1,4-диоксана.



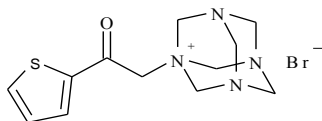
Гидробромид 1-(2-оксо-2-фенил-этил)-3,5,7-триаза-1-азония-трицикло [3.3.1.1*3,7*]декана (2.3(1)). Белые кристаллы. Выход: 85 %, т. пл. 96-98 °С (1,4-диоксан). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-D_6), δ , м.д. (J , Гц): 8.32 (2H, д, $J = 7.2$, H-2,6 Ar); 7.63 (1H, т, $J = 7.2$, H-4 Ar); 7.59 (2H, т, $J = 7.2$, H-3,5 Ar); 5.50 (7H, уш. м); 4.66 (7H, уш. м); 4.62 (1H, уш. м); 4.60 (2H, уш. м, CH_2); 4.58 (1H, уш. м).



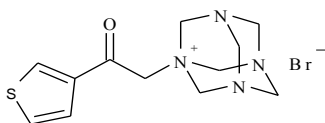
Гидробромид 1-(2-оксо-2-пара-толил-этил)-3,5,7-триаза-1-азония-трицикло [3.3.1.1*3,7*]декана (2.3(2)). Белые кристаллы. Выход: 82 %, т. пл. 102-104 °С (1,4-диоксан). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.89 (2H, д, $J = 8.2$, H-2,6 Ar); 7.37 (2H, д, $J = 8.2$, H-3,5 Ar); 5.53 (7H, уш. м); 4.64 (7H, уш. м); 4.62 (1H, уш. м); 4.60 (2H, уш. м, CH_2); 4.57 (1H, уш. м); 2.6 (3H, с, CH_3).



Гидробромид 1-[2-(4-метокси-фенил)-2-оксо-этил]-3,5,7-триаза-1-азония-трицикло[3.3.1.1*3,7*]декана (2.3(3)). Белые кристаллы. Выход: 79 %, т. пл. 111-113 °С (1,4-диоксан). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-D_6), δ , м.д. (J , Гц): 7.76 (2H, д, $J = 8.2$, H-2,6Ar); 7.51 (2H, д, $J = 8.2$, H-3,5 Ar); 5.55 (7H, уш. м); 4.66 (7H, уш. м); 4.64 (1H, уш. м); 4.61 (2H, уш. м, CH_2); 4.58 (1H, уш. м); 3.80 (3H, с, CH_3).

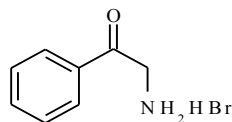


Гидробромид 1-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-3,5,7-триаза-1-азония-трицикло[3.3.1.1*3,7*]декана (2.3(4)). Светло-коричневые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 100-102 °С (1,4-диоксан). ЯМР ¹Н (300 МГц, DMSO-D₆), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.07(1Н, д, *J*= 4.9, Н-5 тиофен); 8.11(1Н, д, *J*= 3.3, Н-3 тиофен); 7.20 (1Н, дд, *J*₁ = 4.9, *J*₂ = 3.3, Н-4 тиофен); 5.44 (7Н, уш. м); 4.66 (7Н, уш. м); 4.62 (1Н, уш. м); 4.60 (2Н, уш. м, CH₂); 4.55 (1Н, уш. м).

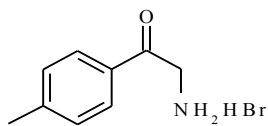


Гидробромид 1-(2-оксо-2-тиофен-3-ил-этил)-3,5,7-триаза-1-азония-трицикло[3.3.1.1*3,7*]декана (2.3(5)). Светло-коричневые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 119-121 °С (1,4-диоксан). ЯМР ¹Н (300 МГц, DMSO-D₆), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.54 (1Н, дд, *J*₁ = 2.6, *J*₂ = 1.3, Н-5 тиофен); 7.64(1Н, дд, *J*₁ = 5,3, *J*₂ = 2,6, Н-4 тиофен); 7.54 (1Н, дд, *J*₁ = 5.3, *J*₂ = 1.3, Н-2 тиофен); 5.44 (7Н, уш. м); 4.62 (7Н, уш. м); 4.61 (1Н, уш. м); 4.59 (2Н, уш. м, CH₂); 4.51 (1Н, уш. м).

Общая методика получения гидробромид-2-амино-этанонов 2.4(1-5). В 225 мл этилового спирта при перемешивании добавляли 0.27 моль соли уротропина **2.3(1-5)**, затем добавляли при 20°С 100 мл концентрированной соляной кислоты. Реакцию вели при 20°С в течение 24 часов. Далее реакционную массу отфильтровывали, маточный раствор упаривали на ротаторном испарителе. Получившееся кристаллическое вещество заливали 50 мл ацетона, отфильтровывали и подвергали перекристаллизации в этиловом спирте.

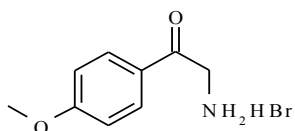


Гидробромид-2-амино-1-фенил-этанон (2.4(1)). Серые кристаллы. Выход: 84 %, т. пл. 223-225 °С (этиловый спирт). ЯМР ¹Н (300 МГц, DMSO-D₆), δ, м.д. (*J*, Гц): 8.43 (3Н, уш. с, NH₂HBr); 8.02 (2Н, д, *J* = 7.2, Н-2,6 Ar); 7.73 (1Н, т, *J* = 7.2, Н-4 Ar); 7.59 (2Н, т, *J* = 7.2, Н-3,5 Ar); 4.59 (2Н, уш. м, CH₂).



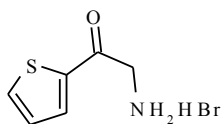
Гидробромид-2-амино-1-пара-толил-этанон(2.4(2)). Серые

кристаллы. Выход: 84 %, т. пл. 198-200 °С (этиловый спирт). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-D₆), δ , м.д. (J , Гц): 8.36 (3H, уш. с, NH₂HBr); 7.92 (2H, д, $J= 8.2$, H-2,6Ar); 7.39 (2H, д, $J = 8.2$, H-3,5 Ar); 4.54 (2H, уш. м, CH₂); 2.40 (3H, с, CH₃).



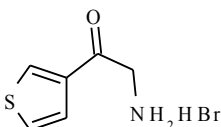
Гидробромид-2-амино-1-(4-метокси-фенил)-этанон (2.4(3)).

Серые кристаллы. Выход: 86 %, т. пл. 210-212 °С (этиловый спирт). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-D₆), δ , м.д. (J , Гц): 8.37 (3H, уш. с, NH₂HBr); 7.96 (2H, д, $J= 8.2$, H-2,6Ar); 7.40 (2H, д, $J= 8.2$, H-3,5 Ar); 4.91 (2H, уш. м, CH₂); 3.85 (3H, с, CH₃).



Гидробромид-2-амино-1-тиофен-2-ил-этанон (2.4(4)).

Коричневые кристаллы. Выход: 90 %, т. пл. 228-230 °С (этиловый спирт). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-D₆), δ , м.д. (J , Гц): 8.47 (3H, уш. с, NH₂HBr); 8.16(1H, д, $J= 4.9$, H-5 тиофен); 8.12(1H, д, $J= 3.3$, H-3 тиофен); 7.31 (1H, дд, $J_1 = 4.9$, $J_2 = 3.3$, H-4 тиофен); 4.51 (1H, уш. м, CH₂).

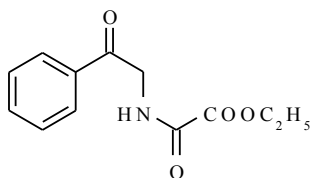


Гидробромид-2-амино-1-тиофен-3-ил-этанон (2.4(5)).

Коричневые кристаллы. Выход: 89%, т. пл. 200-203°С (этиловый спирт). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-D₆), δ , м.д. (J , Гц): 8.68 (1H, дд, $J_1 = 2.6$, $J_2 = 1.3$, H-5 тиофен); 8.31 (3H, уш. с, NH₂HBr); 7.72 (1H, дд, $J_1 = 5,3$, $J_2 = 2,6$, H-4 тиофен); 7.58 (1H, дд, $J_1 = 5.3$, $J_2 = 1.3$, H-2 тиофен); 4.45 (2H, уш. м, CH₂).

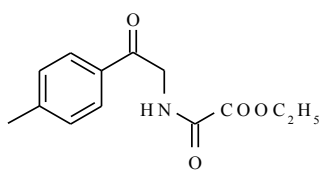
Общая методика получения этиловых эфиров щавелевой кислоты 2.5(1-5). В 8 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли 0.004 моль соединения **2.4(1-5)** и 0.01 моль пиридина. Далее в реакционную массу

прикапывали 0.005 моль этилоксалилхлорида при температуре не выше 80°C. Реакционную массу перемешивали при 80 °С 1 час, далее упаривали на роторном испарителе, к остатку добавляли 50 мл воды, осадок соединения **2.5(1-5)** отфильтровывали и промывали несколькими порциями воды. Соединения **2.5(1-5)** перекристаллизовывали из ацетонитрила.



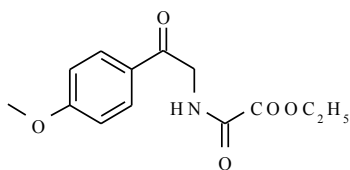
Этиловый эфир N-(2-оксо-2-фенил-этил) щавелевой

кислоты (2.5(1)). Коричневые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 100-102 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 9.11 (1H, уш. т, NH); 8.01 (2H, д, $J=7.2$, Ar); 7.69 (1H, т, $J=7.2$, H-4 Ar); 7.56 (2H, т, $J=7.2$, Ar); 4.70 (2H, д, $J=5.9$, NHCH_2); 4.28 (2H, к, $J=7.2$, CH_2); 1.29 (3H, т, $J=7.2$, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 235 $[\text{M}]^+$ (3), 105 (100), 91 (10), 77 (29), 51 (11), 29 (48).



Этиловый эфир N-(2-окса-2-пара-толил-этил)

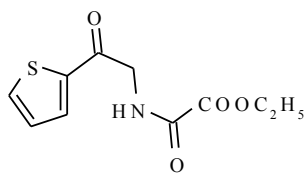
щавелевой кислоты (2.5(2)). Коричневые кристаллы. Выход: 81 %, т. пл. 90-93 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 9.06 (1H, уш. т, NH); 7.91 (2H, д, $J=8.2$, Ar); 7.36 (2H, д, $J=8.2$, Ar); 4.66 (2H, д, $J=5.9$, NHCH_2); 4.27 (2H, к, $J=7.2$, CH_2); 2.39 (3H, с, CH_3Ar); 1.29 (3H, т, $J=7.2$, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 249 $[\text{M}]^+$ (2), 120 (13), 119 (100), 105 (10), 91 (52), 65 (28), 29 (73).



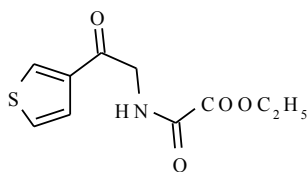
Этиловый эфир N-[2-(4-метокси-фенил)-2-оксо-этил]

щавелевой кислоты (2.5(3)). Коричневые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 110-113 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.92 (1H, уш. т,

NH); 7.98 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.03 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 4.62 (2H, д, $J = 5.6$, NHCH_2); 4.30 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2); 3.87 (3H, с, CH_3O); 1.34 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 265 $[\text{M}]^+$ (2), 136 (15), 135 (100), 107 (10), 77 (26), 29(73).

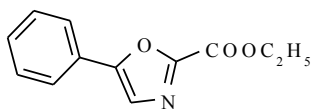


Этиловый эфир N-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил) щавелевой кислоты (2.5(4)). Темно-коричневые кристаллы. Выход: 74 %, т. пл. 73-75 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 9.09 (1H, уш. т, NH); 8.05 (1H, д, $J = 3.9$, H-5 тиофен); 7.99 (1H, д, $J = 4.6$, H-3 тиофен); 7.25 (1H, т, $J_1 = 3.9$, $J_2 = 4.6$, H-4 тиофен); 4.59 (2H, д, $J = 5.9$, NHCH_2); 4.29 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2); 1.34 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 241 $[\text{M}]^+$ (4), 111 (100), 97 (10), 45 (10), 39 (17), 30 (13), 29 (86).



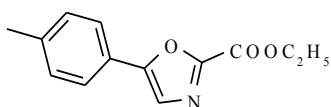
Этиловый эфир N-(2-оксо-2-тиофен-3-ил-этил) щавелевой кислоты (2.5(5)). Темно-коричневые кристаллы. Выход: 80 %, т. пл. 113-115 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м.д. (J , Гц): 9.08 (1H, уш. т, NH); 8.62 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 3.0$, H-2 тиофен); 7.67 (1H, дд, $J_1 = 3.0$, $J_2 = 5.3$, H-4 тиофен); 7.54 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 5.3$, H-5 тиофен); 4.58 (2H, д, $J = 5.9$, NHCH_2); 4.28 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2); 1.29 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 241 $[\text{M}]^+$ (1), 111 (100), 97 (9), 45 (10), 39 (15), 30 (10), 29 (75).

Общая методика получения этиловых эфиров оксазол-2-карбоновой кислоты 2.6(1-3). К 0.13 моль хлорокси фосфора при перемешивании добавляли 0.01 моль исходного соединения **2.5(1-3)**. Реакцию проводили при температуре 80 °С 2 часа. Далее реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, выпавший осадок соединения отфильтровывали, промывали 30 мл воды. Соединения **2.6(1-3)** перекристаллизовывали из ацетонитрила.



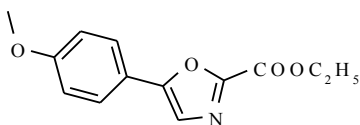
Этиловый эфир 5-фенил-оксазол-2-карбоновой кислоты

(2.6(1)). Темно-коричневые кристаллы. Выход: 68 %, т. пл. 63-65 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.00 (1H, с, оксазол); 7.82 (2H, д, $J = 7.2$, Ar); 7.53 (2H, т, $J = 7.2$, Ar); 7.46 (1H, т, $J = 7.2$, H-4 Ar); 4.39 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2); 1.34 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 217 $[\text{M}]^+$ (100), 145 (16), 118 (10), 117 (63), 116 (48), 105 (45), 89 (66), 90 (70), 76 (16), 77 (83), 78 (25), 63 (34), 62 (16), 51 (49), 50 (25), 43 (19), 39 (39), 32 (22).



Этиловый эфир 5-пара-толил-оксазол-2-карбоновой

кислоты (2.6(2)). Темно-коричневые кристаллы. Выход: 70 %, т. пл. 88-90 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.92(1H, с, оксазол); 7.71 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.34 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 4.39 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2); 2.36 (3H, с, CH_3Ar); 1.34 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 231 $[\text{M}]^+$ (92), 159 (19), 131 (36), 130 (83), 119 (72), 117 (62), 116 (89), 115 (32), 104 (55), 103 (58), 91 (100), 77 (50), 77 (51), 67 (23), 65 (52), 43 (50), 39 (69), 32 (49).

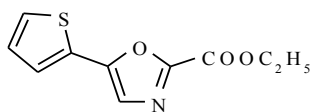


Этиловый эфир 5-(4-метокси-фенил)-оксазол-2-

-карбоновой кислоты (2.6(3)). Темно-коричневые кристаллы. Выход: 77 %, т. пл. 94-96 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.75 (1H, с, оксазол); 7.74 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.04 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 4.40 (2H, к, $J = 6.9$, CH_2); 3.83 (3H, с, CH_3O); 1.39 (3H, т, $J = 6.9$, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 247 $[\text{M}]^+$ (100), 175 (15), 160 (36), 146 (30), 135 (35), 133 (20), 132 (78), 104 (8), 103 (15), 91 (15), 77 (33), 76 (21), 65 (7), 43 (10), 39 (12), 32 (55).

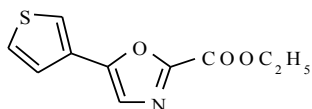
Общая методика получения этиловых эфиров 2-оксазолкарбоновой кислоты 2.6(4,5). При перемешивании в 30 мл ацетонитрила добавляли 0.01 моль исходного соединения **2.5(4,5)**, затем прикапывали 0.04 моль хлорокиси фосфора. Реакцию проводили при температуре 80 °С 4 часа. Далее реакционную массу

охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали 30 мл воды. Соединения **2.6(4,5)** перекристаллизовывали из ацетонитрила.



Этиловый эфир 5-тиофен-2-ил-оксазол-2-карбоновой

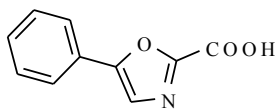
кислоты (2.6(4)). Темно-коричневые кристаллы. Выход: 65 %, т. пл. 99-102 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.81 (1H, с, оксазол); 7.79 (1H, дд, $J_1 = 1.3$, $J_2 = 4.9$, Н-3 тиофен); 7.64 (1H, дд, $J_1 = 1.3$, $J_2 = 3.6$, Н-5 тиофен); 7.23 (1H, дд, $J_1 = 3.6$, $J_2 = 4.9$, Н-4 тиофен); 4.38 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2); 1.33 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 223 $[\text{M}]^+$ (100), 151 (14), 123 (25), 122 (50), 111 (68), 109 (24), 108 (32), 97 (12), 96 (71), 70 (12), 69 (39), 58 (16), 57 (13), 45 (57), 39 (53), 38 (12), 32 (14), 30 (12).



Этиловый эфир 5-тиофен-3-ил-оксазол-2-карбоновой

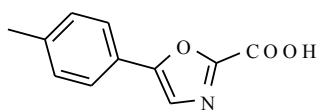
кислоты (2.6(5)). Темно-коричневые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 78-80 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.05 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 3.0$, Н-2 тиофен); 7.80 (1H, с, оксазол); 7.76 (1H, дд, $J_1 = 3.0$, $J_2 = 4.9$, Н-4 тиофен); 7.55 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 4.9$, Н-5 тиофен); 4.38 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2); 1.33 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 223 $[\text{M}]^+$ (83), 151 (23), 123 (45), 122 (41), 111 (80), 109 (33), 108 (47), 97 (16), 96 (100), 83 (22), 84 (28), 70(12), 69 (13), 45 (66), 39 (50), 38 (9), 32 (40), 30 (9).

Общая методика получения соединений 2.7(1-5). Смесь 0.09 моль соединения **2.6(1-5)**, 250 мл 5 %-ного раствора гидроксида натрия и 5 мл этанола нагревали до 70 °С в течение 30 мин при интенсивном перемешивании. Нерастворившийся осадок отфильтровывали, а раствор охлаждали и подкисляли 15%-ным раствором соляной кислоты до $\text{pH} < 3$. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из диоксана.



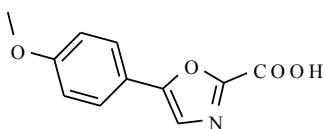
5-фенил-оксазол-2-карбоновая кислота 2.7(1). Желтые

кристаллы. Выход: 65%, т. пл. 69-71°C (1,4-диоксан). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.02 (1H, с, оксазол); 7.84 (2H, д, $J=7.2$, Ar); 7.52 (2H, т, $J=7.2$, Ar); 7.49 (1H, т, $J=7.2$, H-4 Ar); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 189 $[\text{M}]^+$ (100), 145 (32), 118 (65), 117 (62), 116 (48), 105 (25), 90 (76), 89 (70), 63 (36), 62 (18), 51 (49), 50 (22), 32 (10).



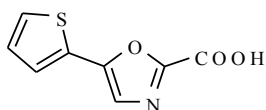
5-*p*-толил-оксазол-2-карбоновая кислота 2.7(2).

Светло-желтые кристаллы. Выход: 72%, т. пл. 88-90°C (1,4-диоксан). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.90 (1H, с, оксазол); 7.73 (2H, д, $J=8.2$, Ar); 7.32 (2H, д, $J=8.2$, Ar); 2.30 (3H, с, CH_3Ar); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 203 $[\text{M}]^+$ (92), 159 (23), 131 (38), 130 (73), 119 (63), 117 (61), 116 (66), 115 (45), 104 (35), 103 (58), 91 (100), 77 (51), 77 (41), 67 (24), 65 (32), 43 (53), 39 (44), 32 (42).



5-(4-метокси-фенил) оксазол-2-карбоновая кислота 2.7(3).

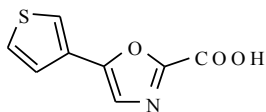
Желтые кристаллы. Выход: 74%, т. пл. 101-103°C (1,4-диоксан). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.71 (1H, с, оксазол); 7.76 (2H, д, $J=8.9$, Ar); 7.00 (2H, д, $J=8.9$, Ar); 3.80 (3H, с, CH_3O); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 219 $[\text{M}]^+$ (100), 175 (22), 160 (21), 146 (44), 135 (45), 133 (56), 132 (23), 103 (18), 91 (23), 77 (33), 76 (22), 43 (11), 39 (22), 32 (12).



5-тиофен-2-ил-оксазол-2-карбоновая кислота 2.7(4).

Коричневые кристаллы. Выход: 75%, т. пл. 112-114°C (1,4-диоксан). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.86 (1H, с, оксазол); 7.80 (1H, дд, $J_1=1.3$, $J_2=4.9$, H-3 тиофен); 7.65 (1H, дд, $J_1=1.3$, $J_2=3.6$, H-5 тиофен); 7.25 (1H, дд, $J_1=3.6$, $J_2=$

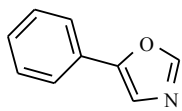
4.9, Н-4 тиофен); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 195 $[M]^+$ (100), 151 (25), 123 (27), 122 (20), 111 (78), 109 (62), 108 (42), 69 (42), 58 (16), 57 (17), 45 (52), 39 (59), 38 (15), 32 (16), 30 (10).



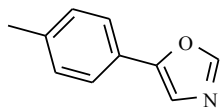
5-тиофен-3-ил-оксазол-2-карбоновая кислота 2.7(5).

Коричневые кристаллы. Выход: 72 %, т. пл. 99-101 °С (1,4-диоксан). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.00 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 3.0$, Н-2 тиофен); 7.81 (1H, с, оксазол); 7.70 (1H, дд, $J_1 = 3.0$, $J_2 = 4.9$, Н-4 тиофен); 7.52 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 4.9$, Н-5 тиофен); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 195 $[M]^+$ (83), 151 (23), 123 (55), 122 (66), 111 (74), 109 (45), 108 (56), 97 (26), 96 (100), 83 (88), 84 (32), 70 (115), 69 (16), 45 (56), 39 (51), 38 (13), 32 (26), 30 (15).

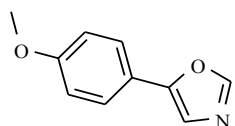
Общая методика получения соединений 2.8(1-5). Раствор с 0.1 моль соединения **2.7(1-5)** в 20 мл этилацетата выдерживали при кипении в течение 10 минут. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.



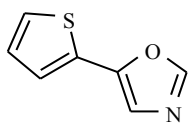
5-фенил-оксазол 2.8(1). Серые кристаллы. Выход: 91 %, т. пл. 115-117 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.56 (1H, с, оксазол); 8.05 (1H, с, оксазол); 7.85 (2H, д, $J = 7.2$, Ar); 7.54 (2H, т, $J = 7.2$, Ar); 7.50 (1H, т, $J = 7.2$, Н-4 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 145 $[M]^+$ (100), 118 (22), 117 (53), 116 (55), 105 (38), 89 (26), 90 (75), 76 (28), 77 (36), 78(19), 63 (55), 62 (18), 51 (33), 50 (34), 43 (15), 39 (35), 32 (18).



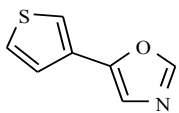
5-п-толил-оксазол 2.8(2). Серые кристаллы. Выход: 88 %, т. пл. 122-124 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.62 (1H, с, оксазол); 7.90 (1H, с, оксазол); 7.73 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.32 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 2.30 (3H, с, CH_3Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 159 $[M]^+$ (100), 131 (25), 130 (68), 119 (88), 117 (52), 116 (90), 115 (30), 104 (66), 103 (63), 91 (100), 77 (41), 77 (39), 67 (42), 65 (56), 43 (20), 39 (36), 32 (20).



5-(4-метокси-фенил)-оксазол 2.8(3). Желтые кристаллы. Выход: 86 %, т. пл. 134-136 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.60 (1H, с, оксазол); 7.75 (1H, с, оксазол); 7.74 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.10 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 3.81 (3H, с, CH_3O). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 175 $[\text{M}]^+$ (100), 160 (42), 146 (45), 135 (36), 133 (26), 132 (80), 91 (15), 77 (35), 76 (41), 43 (15), 39 (19), 32 (26).



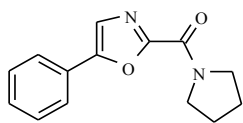
5-тиофен-2-ил-оксазол 2.8(4). Светло-желтые кристаллы. Выход: 91 %, т. пл. 118-120 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.49 (1H, с, оксазол); 7.86 (1H, с, оксазол); 7.81 (1H, дд, $J_1 = 1.3$, $J_2 = 4.9$, H-3 тиофен); 7.65 (1H, дд, $J_1 = 1.3$, $J_2 = 3.6$, H-5 тиофен); 7.25 (1H, дд, $J_1 = 3.6$, $J_2 = 4.9$, H-4 тиофен). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 151 $[\text{M}]^+$ (100), 123 (32), 122 (56), 111 (48), 109 (52), 108 (62), 97 (42), 96 (12), 70 (42), 69 (12), 58 (62), 57 (42), 45 (46), 39 (52), 38 (45), 32 (10), 30 (15).



5-тиофен-3-ил-оксазол 2.8(5). Серые кристаллы. Выход: 82 %, т. пл. 105-107 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.45 (1H, с, оксазол); 8.00 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 3.0$, H-2 тиофен); 7.81 (1H, с, оксазол); 7.70 (1H, дд, $J_1 = 3.0$, $J_2 = 4.9$, H-4 тиофен); 7.52 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 4.9$, H-5 тиофен). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 151 $[\text{M}]^+$ (83), 123 (52), 122 (38), 111 (72), 109 (26), 108 (39), 97 (19), 96 (100), 83 (42), 84 (52), 70 (12), 69 (19), 45 (61), 39 (23), 38 (16), 32 (42), 30 (16).

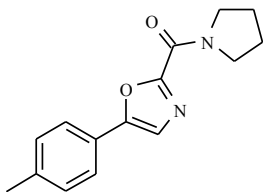
Общая методика получения соединений 2.9(1-10). При перемешивании в 0.1 моль пирролидина или морфолина, добавляли 0.01 моль соединение **2.6(1-5)**. Реакцию проводили при температуре 50 °С 2.5 часа. Далее реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, добавляли 150 мл воды, получившийся

осадок отфильтровывали, промывали 30 мл воды. Соединения **2.9(1-10)** перекристаллизовывали из изопропилового спирта.



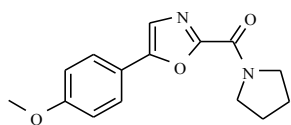
(5-фенил-оксазол-2-ил)-пирролидин-1-ил-метанон (2.8(1)).

Темно-коричневые кристаллы. Выход: 85 %, т. пл. 127-130 °С (изопропиловый спирт). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.80 (1H, с, оксазол); 7.79 (2H, д, $J = 7.2$, Ar); 7.49 (2H, т, $J = 7.2$, Ar); 7.41 (1H, т, $J = 7.2$, H-4 Ar); 3.96 (2H, уш. м, N(CH $_2$)); 3.55 (2H, уш. м, N(CH $_2$)); 1.94(4H, уш. м, (CH $_2$) $_2$). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 242 [M] $^+$ (28), 116 (31), 105 (14), 102 (30), 98 (17), 89 (19), 77 (28), 70 (100), 56 (33), 55 (40), 42 (33), 41 (38), 39 (25), 29 (11).



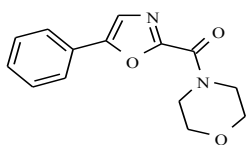
Пирролидин-1-ил-(5-р-толил-оксазол-2-ил)-метанон (2.8(2)).

Коричневые кристаллы. Выход: 82 %, т. пл. 168-170 °С (изопропиловый спирт). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.83 (1H, с, оксазол); 7.68 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.32 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 3.91 (2H, уш. м, N(CH $_2$)); 3.51 (2H, уш. м, N(CH $_2$)); 2.35 (3H, с, CH $_3$); 1.89 (4H, уш. м, (CH $_2$) $_2$). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 256 [M] $^+$ (10), 130 (20), 119 (8), 116 (15), 115 (12), 98 (11), 91 (15), 77 (10), 70 (100), 56 (24), 55 (27), 42 (40), 41 (42), 39 (22), 29 (7).



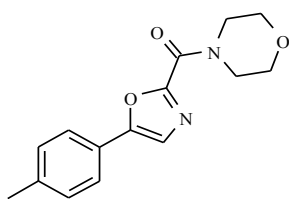
[5-(4-метокси-фенил)-оксазол-2-ил]-пирролидин-1-ил-

метанон (2.8(3)). Коричневые кристаллы. Выход: 79 %, т. пл. 110-112 °С (изопропилового спирта). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.72 (2H, д, $J = 8.5$, Ar); 7.64 (1H, с, оксазол); 7.03 (2H, д, $J = 8.5$, Ar); 3.95 (2H, уш. м, N(CH $_2$)), 3.83 (3H, с, CH $_3$ O); 3.54 (2H, уш. м, N(CH $_2$)); 1.94 (4H, уш. м, (CH $_2$) $_2$). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 272 [M] $^+$ (21), 146 (15), 132 (15), 98 (13), 77 (6), 70 (100), 56 (19), 55 (25), 42 (23), 41 (22), 39 (10), 29 (7).



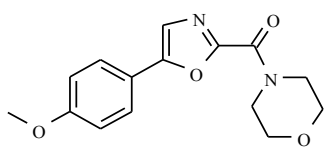
Морфолин-4-ил-(5-фенил-оксазол-2-ил)-метанон (2.9(6)).

Желтые кристаллы. Выход: 79 %, т. пл. 93-96 °С (изопропиловый спирт). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.81 (1H, с, оксазол); 7.79 (2H, д, $J = 7.2$, Ar); 7.50 (2H, т, $J = 7.2$, Ar); 7.42 (1H, т, $J = 7.2$, H-4 Ar); 4.12 (2H, уш. м, N(CH $_2$)); 3.69 (6H, уш. м, N(CH $_2$) $_3$). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 258 [M] $^+$ (18), 172 (31), 171(25), 116 (57), 114 (12), 105 (19), 102 (30), 89 (23), 86 (100), 77 (35), 70 (30), 63 (12), 56 (57), 42 (42), 41 (12), 39 (13), 30 (16), 29 (38).



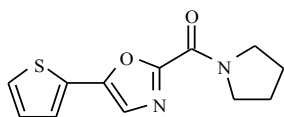
Морфолин-4-ил-(5-пара-толил-оксазол-2-ил)-метанон (2.9(7)).

Желтые кристаллы. Выход: 83 %, т. пл. 57-59 °С (изопропиловый спирт). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.83 (1H, с, оксазол); 7.68 (2H, д, $J = 7.9$, Ar); 7.33 (2H, д, $J = 7.9$, Ar); 4.07 (2H, уш. м, N(CH $_2$)); 3.67 (6H, уш. м, N(CH $_2$) $_3$); 2.35 (3H, с, CH $_3$). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 272 [M] $^+$ (39), 186 (34), 185(34), 130 (60), 119 (17), 116 (33), 103 (19), 89 (9), 86 (100), 77 (17), 70 (32), 63 (9), 56 (49), 42 (40), 41 (12), 39 (13), 30 (13), 29 (28).



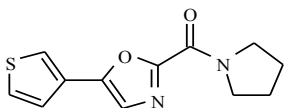
[5-(4-метокси-фенил)-оксазол-2-ил]-морфолин-4-ил-метанон (2.9(8)).

Светло-желтые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 88-90 °С (изопропиловый спирт). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.72 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.67 (1H, с, оксазол); 7.04 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 4.13 (2H, уш. м, N(CH $_2$)); 3.89 (3H, с, CH $_3$); 3.68 (6H, уш. м, N(CH $_2$) $_3$). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 288 [M] $^+$ (28), 202 (14), 201 (18), 145 (39), 135 (11), 132 (29), 114 (11), 89 (7), 86 (100), 77 (11), 70 (31), 63 (6), 56 (47), 42 (28), 41 (7), 32 (16), 30 (9), 29 (26).



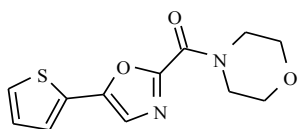
Пирролидин-1-ил-(5-тиофен-2-ил-оксазол-2-ил)-метанон

(2.8(4)). Темно-коричневые кристаллы. Выход: 80 %, т. пл. 121-123 °С (изопропиловый спирт). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.74 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 4.9$, H-3 тиофен); 7.72 (1H, с, оксазол); 7.58 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 3.6$, H-5 тиофен); 7.21 (1H, дд, $J_1 = 4.9$, $J_2 = 3.6$, H-4 тиофен); 3.90 (2H, уш. м, N(CH $_2$)); 3.50 (2H, уш. м, N(CH $_2$)); 1.88 (4H, уш. м, (CH $_2$) $_2$). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 248 [M] $^+$ (12), 122 (30), 111 (15), 108 (15), 98 (19), 70 (100), 56 (38), 55 (39), 45 (18), 42 (52), 41 (58), 39 (42), 29 (12).



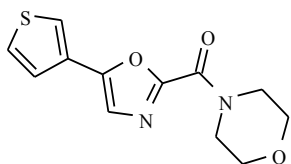
Пирролидин-1-ил-(5-тиофен-3-ил-оксазол-2-ил)-метанон

(2.8(5)). Темно-коричневые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 134-136 °С (изопропиловый спирт). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.97 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 3.0$, H-2 тиофен); 7.73 (1H, дд, $J_1 = 3.0$, $J_2 = 4.9$, H-4 тиофен); 7.71 (1H, с, оксазол); 7.52 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 4.9$, H-5 тиофен); 3.90 (2H, уш. м, N(CH $_2$)); 3.51 (2H, уш. м, N(CH $_2$)); 1.88 (4H, уш. м, (CH $_2$) $_2$). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 248 [M] $^+$ (19), 122 (25), 111 (16), 108 (17), 98 (16), 70 (100), 56 (29), 55 (31), 45 (20), 42 (36), 41 (40), 39 (30), 29 (9).



Морфолин-4-ил-(5-тиофен-2-ил-оксазол-2-ил)-метанон

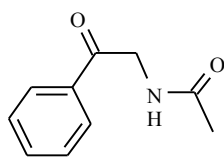
(2.9(9)). Коричневые кристаллы. Выход: 73 %, т. пл. 60-70 °С (изопропиловый спирт). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.74 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 4.9$, H-3 тиофен); 7.72 (1H, с, оксазол); 7.59 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 3.6$, H-5 тиофен); 7.21 (1H, дд, $J_1 = 4.9$, $J_2 = 3.6$, H-4 тиофен); 4.06 (2H, уш. м, N(CH $_2$)); 3.66 (6H, уш. м, N(CH $_2$) $_3$). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 264 [M] $^+$ (19), 178 (21), 177 (21), 122 (69), 114 (18), 111 (22), 108 (26), 95 (13), 86 (100), 70 (51), 69 (23), 58(15), 57(12), 56 (82), 45 (34), 42 (62), 41 (20), 39 (25), 30 (23), 29 (55).



Морфолин-4-ил-(5-тиофен-3-ил-оксазол-2-ил)-метанон

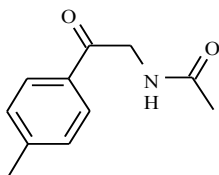
(2.9(10)). Коричневые кристаллы. Выход: 80 %, т. пл. 103-105 °С (изопропиловый спирт). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.98 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 3.0$, Н-2 тиофен); 7.74 (1H, дд, $J_1 = 3.0$, $J_2 = 4.9$, Н-4 тиофен); 7.71 (1H, с, оксазол); 7.52 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 4.9$, Н-5 тиофен); 4.05 (2H, уш. м, N(CH $_2$)); 3.66 (6H, уш. м, N(CH $_2$) $_3$). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 264 [M] $^+$ (26), 178 (32), 177 (29), 122 (57), 114 (15), 111 (23), 108 (33), 95 (8), 86 (100), 70 (53), 69 (9), 58 (11), 57(7), 56 (44), 45 (37), 42 (56), 41 (11), 39 (24), 30 (13), 29 (27).

Общая методика получения соединений 2.10(1-15). В 44 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли 0.024 моль соединения **2.4(1-5)** и 0.06 моль пиридина. Далее в реакционную массу прикапывали 0.026 моль хлорангирида уксусной, циклопропановой или циклобутановой кислоты при температуре не выше 80 °С. Реакционную массу перемешивали при 80 °С 1 час, далее упаривали на роторном испарителе, к остатку добавляли 50 мл воды, осадок отфильтровывали и промывали несколькими порциями воды. Соединения **2.10(1-15)** перекристаллизовывали из ацетонитрила.

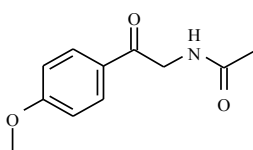


N-(2-оксо-2-фенил-этил)-ацетамид (2.10(1)). Желтые кристаллы.

Выход: 79 %, т. пл. 122-124 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.21 (1H, уш. т, NH); 7.97 (2H, д, $J = 7.2$, Ar); 7.66 (1H, т, $J = 7.2$, Н-4 Ar); 7.54 (2H, т, $J = 7.2$, Ar); 4.58 (2H, д, $J = 5.9$, NHCH $_2$); 1.91 (3H, с, CH $_3$). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 177 [M] $^+$ (100), 105 (98), 91(50), 77 (30), 51 (16), 29 (38).

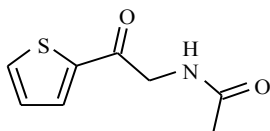


N-(2-Оксо-2-пара-толил-этил)-ацетамид (2.10(2)). Коричневые кристаллы. Выход: 83 %, т. пл. 118-120 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 8.18 (1H, уш. т, NH); 7.89 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.35 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 4.54 (2H, д, $J = 5.9$, NHCH_2); 2.38 (3H, с, CH_3Ar); 1.90 (3H, с, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 191 $[\text{M}]^+$ (100), 120 (56), 119 (80), 105 (20), 91 (63), 65 (34), 29 (15).



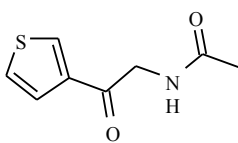
N-[2-(4-метокси-фенил)-2-оксо-этил]-ацетамид (2.10(3)).

Желтые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 110-113 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.92 (1H, уш. м, NH); 7.97 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.06 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 4.54 (2H, д, $J = 5.6$, NHCH_2); 3.85 (3H, с, CH_3O); 1.91 (3H, с, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 207 $[\text{M}]^+$ (52), 136 (26), 135 (98), 107 (15), 77 (35), 29(25).



N-(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-ацетамид (2.10(4)).

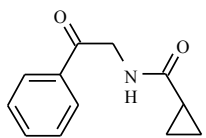
Темно-коричневые кристаллы. Выход: 65 %, т. пл. 135-137 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.27 (1H, уш. т, NH); 8.05 (1H, д, $J = 3.9$, H-5 тиофен); 8.03 (1H, д, $J = 4.6$, H-3 тиофен); 7.26 (1H, дд, $J_1 = 3.9$, $J_2 = 4.6$, H-4 тиофен); 4.49 (2H, д, $J = 5.9$, NHCH_2); 1.90 (3H, с, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 183 $[\text{M}]^+$ (54), 111 (83), 97 (56), 45 (23), 39 (65), 30 (18), 29 (52).



N-(2-оксо-2-тиофен-3-ил-этил)-ацетамид (2.10(5)). Темно-

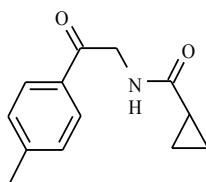
коричневые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 119-121 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 8.57 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 3.0$, H-2 тиофен);

8.20 (1H, уш. т, NH); 7.65 (1H, дд, $J_1 = 3.0$, $J_2 = 5.3$, H-4 тиофен); 7.52 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 5.3$, H-5 тиофен); 4.47 (2H, д, $J = 5.9$, NHCH_2); 1.90 (3H, с, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 183 $[\text{M}]^+$ (100), 111 (72), 97 (25), 45 (52), 39 (24), 30 (16), 29 (23).



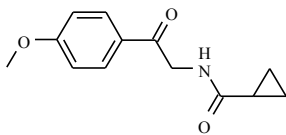
(2-оксо-2-фенил-этил)-амид циклопропанкарбоксильной

кислоты (2.10(6)). Желтые кристаллы. Выход: 73 %, т. пл. 126-128 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.42 (1H, уш. т, NH); 7.98 (2H, д, $J = 7.2$, Ar); 7.66 (1H, т, $J = 7.2$, H-4 Ar); 7.54 (2H, т, $J = 7.2$, Ar); 4.62 (2H, д, $J = 5.9$, NHCH_2); 1.73 (1H, м, CH); 0.69 (2H, м, CH_2); 0.67 (2H, м, CH_2). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 203 $[\text{M}]^+$ (83), 105 (89), 91(15), 77 (37), 51 (28), 29 (65).



(2-оксо-2-пара-толил-этил)-амид циклопропанкарбоксильной

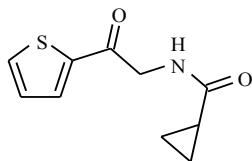
кислоты (2.10(7)). Желтые кристаллы. Выход: 85 %, т. пл. 112-114 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.39 (1H, уш. т, NH); 7.88 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.34 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 4.58 (2H, д, $J = 5.9$, NHCH_2); 2.38 (3H, с, CH_3Ar); 1.72 (1H, м, CH); 0.69 (2H, м, CH_2); 0.67 (2H, м, CH_2). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 217 $[\text{M}]^+$ (65), 120 (32), 119 (58), 105 (53), 91 (32), 65 (38), 29 (29).



**[2-(4-метокси-фенил)-2-оксо-этил]-амид циклопропан-
карбоксильной кислоты (2.10(8)).** Желтые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 110-

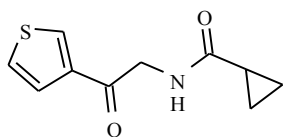
113 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.38 (1H, уш. м, NH); 7.96 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.05(2H, д, $J = 8.9$, Ar); 4.58 (2H, д, $J = 5.6$, NHCH_2); 3.85 (3H, с, CH_3O); 1.72 (1H, м, CH); 0.69 (2H, м, CH_2); 0.67 (2H, м, CH_2).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 233 $[M]^+$ (100), 136 (53), 135 (88), 107 (52), 77 (42), 29 (64).



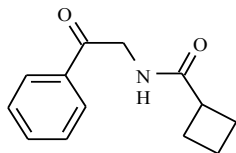
(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-амид

циклопропанкарбоксильной кислоты (2.10(9)). Коричневые кристаллы. Выход: 76 %, т. пл. 111-113 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.48 (1H, уш. т, NH); 8.03 (1H, д, $J = 3.9$, H-5 тиофен); 8.01 (1H, д, $J = 4.6$, H-3 тиофен); 7.26 (1H, дд, $J_1 = 3.9$, $J_2 = 4.6$, H-4 тиофен); 4.54 (2H, д, $J = 5.9$, NHCH_2); 1.70 (1H, м, CH); 0.69 (2H, м, CH_2); 0.67 (2H, м, CH_2). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 209 $[M]^+$ (25), 111 (100), 97 (19), 45 (42), 39 (45), 30 (56), 29 (34).



(2-оксо-2-тиофен-3-ил-этил)-амид циклопропан

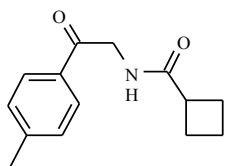
карбоксильной кислоты (2.10(10)). Коричневые кристаллы. Выход: 81 %, т. пл. 105-107 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 8.57 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 3.0$, H-2 тиофен); 8.42 (1H, уш. т, NH); 7.65 (1H, дд, $J_1 = 3.0$, $J_2 = 5.3$, H-4 тиофен); 7.52 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 5.3$, H-5 тиофен); 4.51 (2H, д, $J = 5.9$, NHCH_2); 1.71 (1H, м, CH); 0.69 (2H, м, CH_2); 0.67 (2H, м, CH_2). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 209 $[M]^+$ (55), 111 (100), 97 (23), 45 (42), 39 (12), 30 (10), 29 (42).



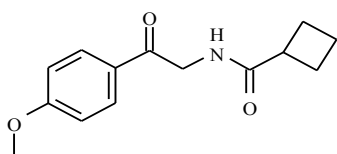
(2-оксо-2-фенил-этил)-амид циклобутанкарбоксильной

кислоты (2.10(11)). Желтые кристаллы. Выход: 72 %, т. пл. 100-102 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.40 (1H, уш. т, NH); 7.90 (2H, д, $J = 7.2$, Ar); 7.65 (1H, т, $J = 7.2$, H-4 Ar); 7.50 (2H, т, $J = 7.2$, Ar); 4.56 (2H, д, $J = 5.9$, NHCH_2); 3.13 (1H, м, CH); 2.12 (2H, м, CH_2); 2.03 (2H, м, CH_2); 1.88

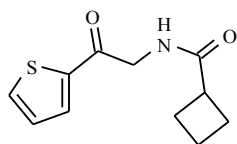
(1H, м, CH); 1.77 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 217 $[M]^+$ (20), 105 (100), 91(45), 77 (43), 51 (23), 29 (41).



(2-оксо-2-пара-толил-этил)-амид циклобутанкарбоксовой кислоты (2.10(12)). Желтые кристаллы. Выход: 67 %, т. пл. 116-118 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 7.96 (1H, уш. т, NH); 7.88 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.33 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 4.52 (2H, д, $J = 5.9$, NHCH_2); 3.12 (1H, м, CH); 2.38 (3H, с, CH_3Ar); 2.14 (2H, м, CH_2); 2.05 (2H, м, CH_2); 1.90 (1H, м, CH); 1.77 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 231 $[M]^+$ (100), 120 (23), 119 (42), 105 (15), 91 (42), 65 (62), 29 (19).

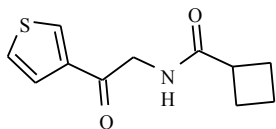


[2-(4-метокси-фенил)-2-оксо-этил]-амид циклобутанкарбоксовой кислоты (2.10(13)). Коричневые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 110-113 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.30 (1H, уш. м, NH); 7.96 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.05 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 4.51 (2H, д, $J = 5.6$, NHCH_2); 3.85 (3H, с, CH_3O); 3.13 (1H, м, CH); 2.15 (2H, м, CH_2); 2.06 (2H, м, CH_2); 1.91 (1H, м, CH); 1.78 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 247 $[M]^+$ (100), 136 (35), 135 (65), 107 (12), 77 (32), 29 (32).



(2-оксо-2-тиофен-2-ил-этил)-амид циклобутанкарбоксовой кислоты (2.10(14)). Темно-коричневые кристаллы. Выход: 73 %, т. пл. 99-101 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.07 (1H, уш. т, NH); 8.03 (1H, д, $J = 3.9$, H-5 тиофен); 8.01 (1H, д, $J = 4.6$, H-3 тиофен); 7.26 (1H, дд, $J_1 = 3.9$, $J_2 = 4.6$, H-4 тиофен); 4.47 (2H, д, $J = 5.9$, NHCH_2); 3.11 (1H, м, CH); 2.13 (2H, м, CH_2); 2.06 (2H, м, CH_2); 1.90 (1H, м, CH); 1.77 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ,

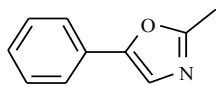
150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 223 $[M]^+$ (100), 111 (23), 97 (15), 45 (42), 39 (32), 30 (42), 29 (41).



(2-оксо-2-тиофен-3-ил-этил)-амид

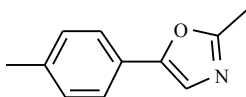
циклобутанкарбоксылной кислоты (2.10(15)). Темно-коричневые кристаллы. Выход: 80 %, т. пл. 117-119 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м.д. (J , Гц): 8.56 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 3.0$, Н-2 тиофен); 7.99 (1H, уш. т, NH); 7.65 (1H, дд, $J_1 = 3.0$, $J_2 = 5.3$, Н-4 тиофен); 7.51 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 5.3$, Н-5 тиофен); 4.44 (2H, д, $J = 5.9$, NHCH_2); 3.12 (1H, м, CH); 2.13 (2H, м, CH_2); 2.06 (2H, м, CH_2); 1.88 (1H, м, CH); 1.77 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 223 $[M]^+$ (100), 111 (32), 97 (10), 45 (26), 39 (41), 30 (62), 29 (41).

Общая методика получения соединений 2.11(1-15) и 2.12(1-3). В 15 мл 94 % серной кислоты при перемешивании добавляли 0.013 моль исходного соединения **2.11(1-15)**. Реакцию проводили при температуре 80 °С 1.5 часа. Далее реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, выливали в 100 мл воды и подщелачивали 100 мл аммиачной воды. Водный раствор экстрагировали 100 мл этилацетата, органический слой упаривали на роторном испарителе. Получившееся соединение **2.11(1-15)** и **2.12(1-3)** перекристаллизовывали из ацетонитрила.



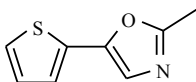
2-метил-5-фенил-оксазол (2.11(1)). Желтые кристаллы. Выход: 82

%, т. пл. 126-128 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.21 (1H, с, оксазол); 7.80 (2H, д, $J = 7.2$, Ar); 7.43 (2H, т, $J = 7.2$, Ar); 7.40 (1H, т, $J = 7.2$, Н-4 Ar); 2.47 (3H, с, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 159 $[M]^+$ (100), 118 (15), 117 (68), 116 (38), 105 (47), 89 (46), 90 (50), 76 (36), 77(42), 78(22), 63 (34), 43 (29), 39 (42), 32 (12).



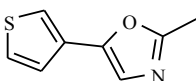
2-метил-5-пара-толил-оксазол (2.11(2)). Желтые кристаллы.

Выход: 80 %, т. пл. 110-112 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.90(1H, с, оксазол); 7.69 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.29 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 2.34 (3H, с, CH_3Ar); 1.33 (3H, с, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 173 [M] $^+$ (92), 131 (30), 130 (54), 119 (42), 132 (62), 116 (42), 115 (35), 104 (42), 103 (48), 77 (58), 77 (41), 67 (32), 65 (32), 43 (42), 39 (34), 32 (42).



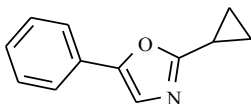
2-метил-5-тиофен-2-ил-оксазол (2.11(4)). Темно-коричневые кристаллы.

Выход: 71 %, т. пл. 98-100 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.61 (1H, дд, $J_1 = 1.3$, $J_2 = 4.9$, H-3 тиофен); 7.39 (1H, дд, $J_1 = 1.3$, $J_2 = 3.6$, H-5 тиофен); 7.33 (1H, с, оксазол); 7.14 (1H, дд, $J_1 = 3.6$, $J_2 = 4.9$, H-4 тиофен); 2.45 (3H, с, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 165 [M] $^+$ (100), 123 (32), 122 (42), 111 (56), 109 (21), 108 (6), 97 (15), 70 (16), 69 (42), 58 (17), 57 (18), 45 (42), 39 (62), 38 (32), 32 (42), 30 (32).



2-метил-5-тиофен-3-ил-оксазол (2.11(5)). Темно-коричневые кристаллы.

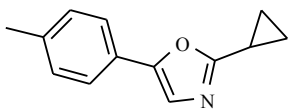
Выход: 78 %, т. пл. 100-102 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.74 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 3.0$, H-2 тиофен); 7.67 (1H, дд, $J_1 = 3.0$, $J_2 = 4.9$, H-4 тиофен); 7.41 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 4.9$, H-5 тиофен); 7.32 (1H, с, оксазол); 2.45 (3H, с, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 165 [M] $^+$ (83), 123 (42), 122 (41), 111 (23), 109 (21), 108 (42), 97 (16), 83 (22), 84 (23), 70(41), 69 (23), 45 (41), 39 (69), 38 (15), 32 (41), 30 (15).



2-циклопропил-5-фенил-оксазол (2.11(6)). Желтые кристаллы.

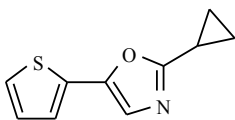
Выход: 79 %, т. пл. 123-125 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.64 (2H, д, $J = 7.2$, Ar); 7.49 (1H, с, оксазол); 7.43 (2H, т, $J = 7.2$, Ar); 7.32 (1H, т, $J = 7.2$, H-4 Ar); 2.16 (1H, м, CH); 1.05 (2H, м, CH_2); 1.00 (2H, м, CH_2). Масс-

спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 185 $[M]^+$ (100), 118 (15), 117 (42), 116 (23), 105 (62), 89 (60), 90 (73), 76 (12), 77(62), 78(23), 63 (14), 62 (23), 51 (45), 50 (42), 43 (26), 39 (42), 32 (32).



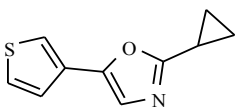
2-циклопропил-5-пара-толил-оксазол (2.11(7)). Желтые

кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 122-124 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.52 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.41 (1H, с, оксазол); 7.24 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 2.32 (3H, с, CH_3Ar); 2.14 (1H, м, CH); 1.05 (2H, м, CH_2); 1.00 (2H, м, CH_2). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 199 $[M]^+$ (92), 131 (21), 130 (42), 119 (45), 117 (23), 116 (45), 115 (62), 104 (41), 103 (42), 77 (41), 77 (32), 67 (12), 65 (42), 43 (45), 39 (62), 32 (62).



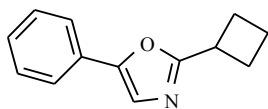
2-циклопропил-5-тиофен-2-ил-оксазол (2.11(9)). Темно-

коричневые кристаллы. Выход: 80 %, т. пл. 99-102 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.60 (1H, дд, $J_1 = 1.3$, $J_2 = 4.9$, H-3 тиофен); 7.36 (1H, дд, $J_1 = 1.3$, $J_2 = 3.6$, H-5 тиофен); 7.30 (1H, с, оксазол); 7.13 (1H, дд, $J_1 = 3.6$, $J_2 = 4.9$, H-4 тиофен); 2.14 (1H, м, CH); 1.05 (2H, м, CH_2); 0.97 (2H, м, CH_2). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 191 $[M]^+$ (100), 151 (52), 123 (12), 109 (39), 108 (46), 97 (35), 96 (53), 70 (12), 69 (35), 45 (76), 39 (34), 38 (97), 32 (65), 30 (45).



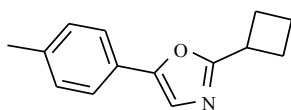
2-циклопропил-5-тиофен-3-ил-оксазол (2.11(10)). Темно-

коричневые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 78-80 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.72 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 3.0$, H-2 тиофен); 7.62 (1H, дд, $J_1 = 3.0$, $J_2 = 4.9$, H-4 тиофен); 7.40 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 4.9$, H-5 тиофен); 7.29 (1H, с, оксазол); 2.13 (1H, м, CH); 1.04 (2H, м, CH_2); 0.98 (2H, м, CH_2). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 191 $[M]^+$ (100), 151 (35), 123 (35), 108 (83), 97 (13), 83 (45), 84 (64), 70 (34), 69 (75), 45 (35), 39 (65), 32 (44), 30 (35).



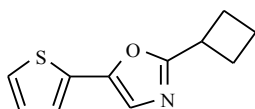
2-циклобутил-5-фенил-оксазол (2.11(11)). Желтые кристаллы.

Выход: 73 %, т. пл. 105-107 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.66 (2H, д, $J = 7.2$, Ar); 7.56 (1H, с, оксазол); 7.44 (2H, т, $J = 7.2$, Ar); 7.34 (1H, т, $J = 7.2$, H-4 Ar); 3.69 (1H, м, CH); 2.36 (2H, м, CH_2); 2.33 (2H, м, CH_2); 2.07 (1H, м, CH); 1.92 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 199 $[\text{M}]^+$ (100), 145 (12), 118 (75), 89 (35), 90 (75), 76 (47), 77(86), 78(24), 63 (35), 62 (43), 51 (47), 50 (62), 43 (33), 39 (39), 32 (21).



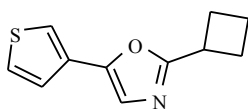
2-циклобутил-5-пара-толил-оксазол (2.11(12)). Желтые кристаллы.

Выход: 75 %, т. пл. 82-84 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.56 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.48 (1H, с, оксазол); 7.26 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 3.68 (1H, м, CH); 3.32 (3H, с, CH_3Ar); 2.35 (2H, м, CH_2); 2.33 (2H, м, CH_2); 2.05 (1H, м, CH); 1.93 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 213 $[\text{M}]^+$ (100), 159 (57), 131 (35), 130 (46), 119 (47), 117 (86), 116 (36), 115 (75), 104 (37), 77 (24), 67 (13), 65 (53), 43 (59), 39 (64), 32 (50).



2-циклобутил-5-тиофен-2-ил-оксазол (2.11(14)). Коричневые кристаллы.

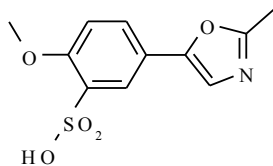
Выход: 80 %, т. пл. 99-102 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.61 (1H, дд, $J_1 = 1.3$, $J_2 = 4.9$, H-3 тиофен); 7.40 (1H, дд, $J_1 = 1.3$, $J_2 = 3.6$, H-5 тиофен); 7.37 (1H, с, оксазол); 7.14 (1H, дд, $J_1 = 3.6$, $J_2 = 4.9$, H-4 тиофен); 3.66 (1H, м, CH); 2.34 (2H, м, CH_2); 2.32 (2H, м, CH_2); 2.05 (1H, м, CH); 1.90 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 205 $[\text{M}]^+$ (100), 151 (36), 123 (56), 122 (76), 111 (69), 109 (40), 69 (35), 58 (97), 57 (59), 45 (36), 39 (28), 38 (42), 32 (47), 30 (53).



2-циклобутил-5-тиофен-3-ил-оксазол (2.11(15)). Коричневые кристаллы.

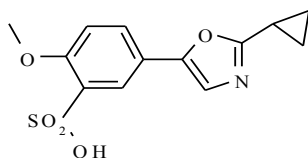
Выход: 78 %, т. пл. 101-103 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц,

DMSO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 7.76 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 3.0$, H-2 тиофен); 7.67 (1H, дд, $J_1 = 3.0$, $J_2 = 4.9$, H-4 тиофен); 7.43 (1H, дд, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 4.9$, H-5 тиофен); 7.36 (1H, с, оксазол); 4.61 (1H, м, CH); 2.34 (4H, м, C₂H₄); 2.03 (1H, м, CH); 1.92 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 205 [M]⁺ (98), 151 (53), 123 (35), 122 (53), 111 (24), 84 (35), 70(36), 69 (46), 45 (64), 39 (83), 38 (14), 32 (46), 30 (68).



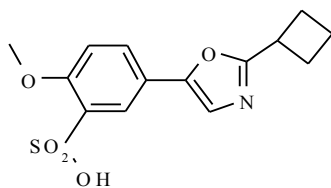
2-метокси-5-(2-метил-оксазол-5-ил)-бензенсульфовая

кислота (2.12(1)). Белые кристаллы. Выход: 73 %, т. пл. 94-96 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 7.98 (1H, д, $J = 2.1$, Ar); 7.58 (1H, дд, $J_1 = 2.1$, $J_2 = 8.6$, Ar); 7.25 (1H, с, оксазол); 7.04 (1H, д, $J = 8.6$, Ar); 6.89 (1H, с, OH); 3.79 (3H, с, CH₃O); 2.45 (3H, с, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 269 [M]⁺ (100), 175 (35), 160 (58), 146 (37), 135 (33), 133 (23), 132 (63), 104 (38), 103 (14), 76 (24), 65 (72), 43 (36), 39 (17), 32 (35).



5-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-2-метокси-

бензенсульфовая кислота (2.12(2)). Белые кристаллы. Выход: 71 %, т. пл. 102-104 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 7.93 (1H, д, $J = 2.1$, Ar); 7.57 (H, дд, $J_1 = 2.1$, $J_2 = 8.6$, Ar); 7.29 (1H, с, оксазол); 7.10 (1H, с, OH); 7.04 (1H, д, $J = 8.6$, Ar); 3.78 (3H, с, CH₃O); 2.15 (1H, м, CH); 1.03 (2H, м, CH₂); 0.97 (2H, м, CH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 295 [M]⁺ (100), 175 (43), 160 (45), 146 (13), 135 (31), 103 (43), 91 (52), 77 (13), 76 (42), 65 (63), 43 (24), 39 (63), 32 (22).

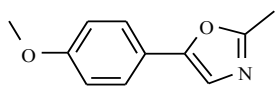


5-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-2-метокси-

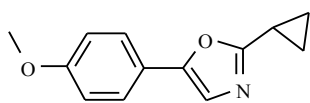
бензенсульфовая кислота (2.12(3)). Белые кристаллы. Выход: 75%, т. пл. 108-

110°C (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.96 (1H, д, $J = 2.1$, Ar); 7.62 (H, дд, $J_1 = 2.1$, $J_2 = 8.6$, Ar); 7.36 (1H, с, оксазол); 7.10 (1H, с, OH); 7.05 (1H, д, $J = 8.6$, Ar); 3.79 (3H, с, CH_3O); 3.68 (1H, м, CH); 2.34 (4H, м, C_2H_4); 2.05 (1H, м, CH); 1.93 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 309 $[\text{M}]^+$ (100), 175 (43), 160 (34), 146 (65), 135 (34), 133 (76), 132 (35), 104 (53), 103 (53), 65 (43), 43 (34), 39 (55), 32 (21).

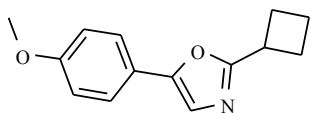
Общая методика получения этиловых эфиров оксазол-2-карбоновой кислоты 2.11(3,8,13). В 0.13 моль хлорокси фосфора при перемешивании добавляли 0.01 моль исходного соединения **2.12(3,8,13)**. Реакцию проводили при температуре 80 °C 2 часа. Далее реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, выпавший осадок соединения отфильтровывали, промывали 30 мл воды. Соединения **2.11(3,8,13)** перекристаллизовывали из ацетонитрила.



5-(4-метокси-фенил)-2-метил-оксазол (2.11(3)). Желтые кристаллы. Выход: 73 %, т. пл. 115-117 °C (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.97 (1H, с, оксазол); 7.57 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.03 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 3.79 (3H, с, CH_3O); 2.45 (3H, с, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 189 $[\text{M}]^+$ (100), 160 (53), 146 (24), 135 (86), 133 (24), 132 (67), 77 (24), 76 (54), 39 (54), 32 (24).



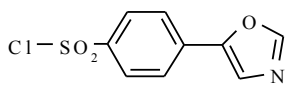
2-циклопропил-5-(4-метокси-фенил)-оксазол (2.11(8)). Желтые кристаллы. Выход: 72 %, т. пл. 102-104 °C (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.55 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.41 (1H, с, оксазол); 7.01 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 3.70 (3H, с, CH_3O); 2.13 (1H, м, CH); 1.05 (2H, м, CH_2); 1.00 (2H, м, CH_2). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 215 $[\text{M}]^+$ (100), 160 (35), 146 (42), 135 (16), 133 (76), 132 (83), 104 (28), 103 (29), 91 (31), 77 (21), 76 (23), 39 (27), 32 (41).



2-циклобутил-5-(4-метокси-фенил)-оксазол (2.11(13)).

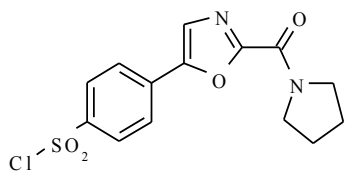
Желтые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 113-115 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.58 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.41 (1H, с, оксазол); 7.11 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 3.60 (3H, с, CH_3O); 3.65 (1H, м, CH); 2.34 (2H, м, CH_2); 2.32 (2H, м, CH_2); 2.07 (1H, м, CH); 1.92 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 229 $[\text{M}]^+$ (100), 175 (41), 160 (24), 146 (41), 135 (15), 133 (52), 132 (25), 104 (31), 103 (25), 91 (42), 77 (24), 76 (63), 65 (57), 43 (12), 39 (54), 32 (12).

Общая методика получения сульфохлоридов 2.13(1-30). 0.006 моль соединения **2.8**, **2.9**, **2.11**, порциями прибавляли при охлаждении и постоянном перемешивании в смесь 0.060 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.006 моль тионилхлорида. Затем реакционную массу нагревали до 60 °С и выдерживали при перемешивании 2 часа. Далее реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали 30 мл воды. Далее полученное вещество растворяли в 100 мл хлороформа и промывали 75 мл воды. Органический слой отделяли и сушили его хлоридом кальция. Раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали. Получали соединение **2.13(1-30)** в виде масла, медленно кристаллизующееся при комнатной температуре.



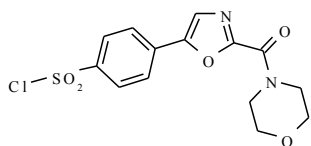
4-оксазол-5-ил-бензолсульфонилхлорид (2.13(1)).

Светло-желтые кристаллы. Выход: 68 %, т. пл. 63-65 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 8.60 (1H, с, оксазол); 8.01 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.90 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.61 (1H, с, оксазол). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 243 $[\text{M}]^+$ (100), 145 (35), 118 (53), 105 (45), 89 (35), 77 (64), 78 (25), 43 (42), 39 (24), 32 (31).



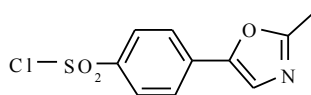
4-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-

бензолсульфонилхлорид (2.13(2)). Светло-желтые кристаллы. Выход: 65 %, т. пл. 153-155 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 8.09 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.97 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.63 (1H, с, оксазол); 4.03 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$); 3.70 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$); 1.98 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 340 $[\text{M}]^+$ (6), 115 (15), 98 (15), 89(11), 76 (11), 71 (13), 70 (100), 56 (45), 55 (56), 43 (10), 42 (32), 41 (31), 39 (15), 30 (7), 29 (12).



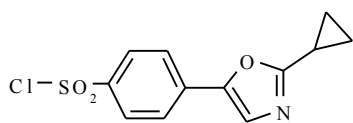
4-[2-(морфолин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-

бензолсульфонил хлорид (2.13(3)). Желтые кристаллы. Выход: 70 %, т. пл. 178-180 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 8.10 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.96 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.62 (1H, с, оксазол); 4.24 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$); 3,81 (уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 356 $[\text{M}]^+$ (25), 86 (100), 70 (22), 56 (48), 42 (23), 29 (12).



4-(2-метил-оксазол-5-ил)-бензолсульфонилхлорид

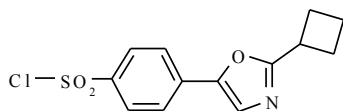
(2.13(4)). Коричневые кристаллы. Выход: 72 %, т. пл. 138-140 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 8.01 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.90 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.61 (1H, с, оксазол); 2.47 (3H, с, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 257 $[\text{M}]^+$ (100), 145 (53), 118 (35), 117 (35), 116 (35), 77(35), 63 (43), 62 (31), 51 (87), 50 (64), 43 (54), 39 (72), 32 (31).



4-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-бензолсульфонил-

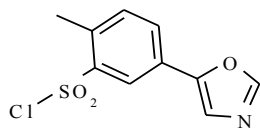
хлорид (2.13(5)). Желтые кристаллы. Выход: 71 %, т. пл. 124-126 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 8.12 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.89 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.59

(1H, с, оксазол); 2.42 (1H, м, CH); 1.38 (4H, м, C₂H₄). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 283 [M]⁺ (100), 145 (13), 118 (42), 117 (54), 116 (64), 105 (76), 89 (57), 90 (87), 51 (36), 50 (35), 43 (76), 39 (86), 32 (32).



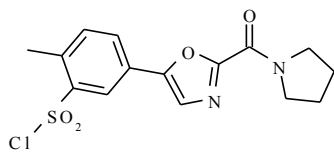
4-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-бензолсульфонил-хлорид

(2.13(6)). Желтые кристаллы. Выход: 65 %, т. пл. 135-137 °С. ЯМР ¹H(300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 8.10 (2H, д, J = 8.9, Ar); 7.89 (2H, д, J = 8.9, Ar); 7.67 (1H, с, оксазол); 3.88 (1H, м, CH); 2.58 (2H, м, CH₂); 2.50 (2H, м, CH₂); 2.19 (1H, м, CH); 2.09 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 297 [M]⁺ (100), 145 (53), 118 (62), 117 (73), 116 (16), 105 (73), 63 (26), 62 (59), 51 (10), 50 (53), 43 (35), 39 (25), 32 (53).



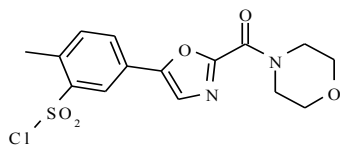
2-метил-5-оксазол-5-ил-бензолсульфонилхлорид(2.13(7)).

Светло-желтые кристаллы. Выход: 70 %, т. пл. 82-84 °С. ЯМР ¹H(300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 8.55(1H, с, оксазол); 8.31 (1H, с, H-3 Ar); 7.92(1H, с, J = 7.2, H-2 Ar); 7.50 (1H, с, оксазол); 7.47 (1H, д, J = 7.2, H-6 Ar); 2.31 (3H, с, CH₃Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 257 [M]⁺ (92), 159 (53), 131 (42), 130 (75), 119 (35), 117 (53), 116 (25), 115 (64), 104 (75), 103 (63), 77 (53), 77 (66), 67 (35), 65 (64), 43 (24), 39 (64), 32 (13).



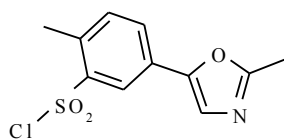
2-метил-5-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-

бензолсульфонилхлорид (2.13(8)). Коричневые кристаллы. Выход: 63 %, т. пл. 145-147 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 8.34 (1H, с, H-3 Ar); 7.98 (1H, д, J = 8.2, H-2 Ar); 7.53 (1H, с, оксазол); 7.49 (1H, д, J = 8.2, H-6 Ar); 4.01 (2H, уш. м, N(CH₂)); 3.68 (2H, уш. м, N(CH₂)); 2.79 (3H, с, CH₃); 1.97 (4H, уш. м, (CH₂)₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 354 [M]⁺ (1), 70 (100), 56 (13), 55 (19), 42 (22), 41 (14), 39 (5).



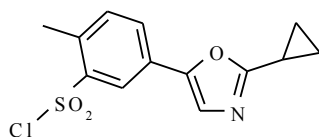
2-метил-5-[2-(морфолин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-

бензолсульфонилхлорид (2.13(9)). Светло-желтые кристаллы. Выход: 61%, т. пл. 125-127 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 8.35 (1H, с, H-3 Ar); 7.97 (1H, д, $J = 7.2$, H-2 Ar); 7.51 (1H, с, оксазол); 7.50 (1H, д, $J = 7.2$, H-6 Ar); 4.24 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$); 3.80 (6H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$), 2.80 (3H, с, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 370 $[\text{M}]^+$ (100), 114 (11), 86 (100), 70 (22), 56 (48), 42 (23), 29 (12).



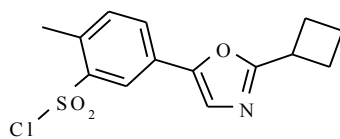
2-метил-5-(2-метил-оксазол-5-ил)-бензолсульфонилхлорид

(2.13(10)). Коричневые кристаллы. Выход: 71 %, т. пл. 136-138 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 8.31 (1H, с, H-3 Ar); 7.92 (1H, с, $J = 7.2$, H-2 Ar); 7.50 (1H, с, оксазол); 7.47 (1H, д, $J = 7.2$, H-6 Ar); 2.31 (3H, с, CH_3Ar); 1.30 (3H, с, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 271 $[\text{M}]^+$ (92), 159 (35, 131 (43), 130 (68), 119 (86), 103 (64), 91 (53), 77 (53), 77 (13), 67 (42), 65 (22), 43 (42), 39 (24), 32 (22).



5-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-2-метил-

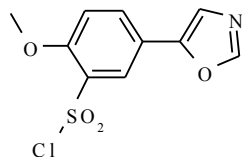
бензолсульфонилхлорид (2.13(11)). Желтые кристаллы. Выход: 80 %, т. пл. 126-128 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 8.17 (1H, с, H-3 Ar); 7.72 (1H, с, $J = 7.2$, H-2 Ar); 7.40 (1H, д, $J = 7.2$, H-6 Ar); 7.24 (1H, с, оксазол); 2.21 (3H, с, CH_3Ar); 2.10 (1H, м, CH); 1.09 (4H, м, C_2H_4). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 297 $[\text{M}]^+$ (92), 159 (64), 131 (35), 130 (68), 119 (65), 117 (35), 116 (46), 115 (42), 104 (46), 67 (24), 65 (42), 43 (53), 39 (35), 32 (53).



5-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-2-метил-

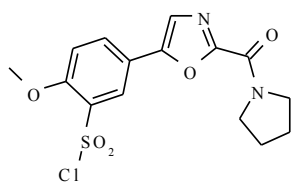
бензолсульфонилхлорид (2.13(12)). Темно-коричневые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 113-135 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 8.22 (1H, с, H-3 Ar);

7.78 (1H, с, $J = 7.2$, H-2 Ar); 7.41 (1H, д, $J = 7.2$, H-6 Ar); 7.34 (1H, с, оксазол); 3.69 (1H, м, CH); 2.74 (3H, с, CH₃Ar); 2.48 (2H, м, CH₂); 2.39 (2H, м, CH₂); 2.08 (1H, м, CH); 1.98 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 311 [M]⁺ (100), 159 (31), 131 (53), 130 (45), 119 (86), 117 (63), 116 (57), 115 (75), 104 (76), 103 (13), 77 (64), 77 (46), 39 (69), 32 (20).



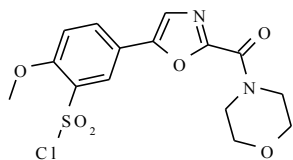
2-метокси-5-оксазол-5-ил-бензолсульфонилхлорид(2.13(13)).

Светло-желтые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 119-121 °С. ЯМР¹H(300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 8.17 (1H, д, $J = 2.0$, H-3 Ar); 7.86 (1H, дд, $J_1 = 8.9$, $J_2 = 2.0$, H-2 Ar); 7.20 (1H, с, оксазол); 7.16 (1H, д, $J = 8.9$, H-6 Ar); 4.08 (3H, с, CH₃O); 2.52 (3H, с, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 273 [M]⁺ (100), 160 (75), 146 (46), 135 (35), 133 (64), 132 (64), 77 (35), 76 (64), 65 (65), 43 (64), 39 (46), 32 (46).



2-метокси-5-[2-(пирролидин-1-карбонил-5-ил)-

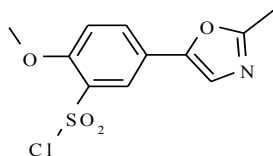
бензолсульфонилхлорид (2.13(14)). Светло-желтые кристаллы. Выход: 59 %, т. пл. 152-154 °С. ЯМР¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 8.26 (1H, д, $J = 2.0$, H-3 Ar); 8.10 (1H, дд, $J_1 = 8.9$, $J_2 = 2.0$, H-2 Ar); 7.44 (1H, с, оксазол); 7.21 (1H, д, $J = 8.9$, H-6 Ar); 4.10 (3H, с, CH₃); 4.03 (2H, уш. м, N(CH₂)); 3.69 (2H, уш. м, N(CH₂)); 1.98 (4H, уш. м, (CH₂)₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 370 [M]⁺ (10), 70 (100), 56 (23), 55 (39), 42 (12), 41 (16), 39 (11).



2-метокси-5-[2-(морфолин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-

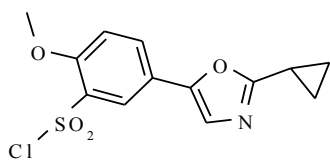
бензолсульфонилхлорид (2.13(15)). Желтые кристаллы. Выход: 72 %, т. пл. 148-150 °С. ЯМР¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 8.25 (1H, д, $J = 2.0$, H-5 Ar); 8.06 (1H, дд, $J_1 = 8.9$, $J_2 = 2.0$, H-6 Ar); 7.42 (1H, с, оксазол); 7.20 (1H, д, $J = 8.9$, H-2 Ar);

4.25 (2H, уш. м, N(CH₂)); 4.10(3H, с, CH₃); 3,80(6H, уш. м, N(CH₂)₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 386 [M]⁺ (10), 86 (100), 70 (35), 56 (58), 42 (19), 29 (15).



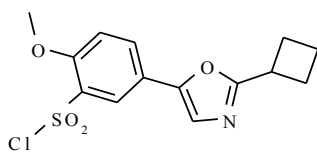
2-метокси-5-(2-метил-оксазол-5-ил)-бензолсульфонил-

хлорид (2.13(16)). Желтые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 104-106 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 8.17 (1H, д, $J = 2.0$, H-3 Ar); 7.86(1H, дд, $J_1 = 8.9$, $J_2 = 2.0$, H-2 Ar); 7.20 (1H, с, оксазол); 7.16 (1H, д, $J = 8.9$, H-6 Ar); 4.08 (3H, с, CH₃O); 2.52 (3H, с, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 287 [M]⁺ (100), 160 (35), 146 (24), 135 (24), 133 (24), 132 (53), 77 (35), 76 (42), 65 (54), 43 (65), 39 (61), 32 (22).



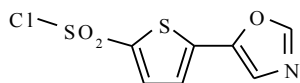
5-(2-циклопропил-оксазол-5-yl)-2-метокси-

бензолсульфонилхлорид(2.13(17)). Темно-коричневые кристаллы. Выход: 68 %, т. пл. 105-107 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 8.13 (1H, д, $J = 2.0$, H-3 Ar); 7.83(1H, дд, $J_1 = 8.9$, $J_2 = 2.0$, H-2 Ar); 7.17 (1H, с, оксазол); 7.15 (1H, д, $J = 8.9$, H-6 Ar); 4.07 (3H, с, CH₃O); 2.13 (1H, м, CH); 1.11 (4H, м, C₂H₄). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 313 [M]⁺ (100), 160 (35), 146 (42), 135 (55), 77 (75), 76 (57), 65 (36), 43 (13), 39 (54), 32 (54).



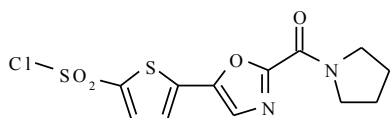
5-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-2-метокси-

бензолсульфонилхлорид (2.13(18)). Темно-коричневые кристаллы. Выход: 69 %, т. пл. 115-117 °С. ЯМР¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 8.18 (1H, д, $J = 2.0$, H-3 Ar); 7.87(1H, дд, $J_1 = 8.9$, $J_2 = 2.0$, H-2 Ar); 7.24 (1H, с, оксазол); 7.15 (1H, д, $J = 8.9$, H-6 Ar); 4.08 (3H, с, CH₃O); 3.68 (1H, м, CH); 2.46 (2H, м, CH₂); 2.39 (2H, м, CH₂); 2.08 (1H, м, CH); 2.00 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 327 [M]⁺ (100), 160 (68), 146 (97), 135 (65), 133 (46), 132 (16), 43 (72), 39 (26), 32 (62).

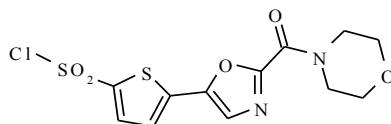


5-оксазол-5-ил-тиофен-2-сульфонилхлорид (2.13(19)).

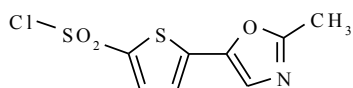
Светло-желтые кристаллы. Выход: 81 %, т. пл. 105-107 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.83 (1H, д, $J = 4.2$, тиофен); 7.36 (1H, с, оксазол); 7.27 (1H, д, $J = 4.2$, тиофен); 2.58 (3H, с, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 249 $[\text{M}]^+$ (100), 151 (35), 123 (64), 122 (57), 111 (38), 109 (63), 108 (26), 97 (73), 96 (37), 70 (73), 69 (14), 58 (53), 57 (36), 45 (74), 39 (46), 38 (75), 32 (64), 30 (46).



5-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфонилхлорид (2.13(20)). Коричневые кристаллы. Выход: 70 %, т. пл. 133-135 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.82 (1H, д, $J = 4.2$, тиофен); 7.50 (1H, с, оксазол); 7.44 (1H, д, $J = 4.2$, тиофен); 3.99 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$); 3.67 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$); 1.97 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 346 $[\text{M}]^+$ (10), 98 (15), 70 (100), 69 (33), 56 (35), 55 (15), 45 (25), 43 (10), 42 (38), 41 (45), 39 (20), 39 (10), 29 (11).

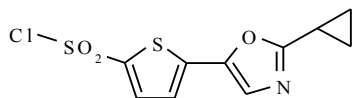


5-[2-(морфолин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфонилхлорид (2.13(21)). Коричневые кристаллы. Выход: 73 %, т. пл. 95-98 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.83 (1H, д, $J = 4.2$, тиофен); 7.49 (1H, с, оксазол); 7.44 (1H, д, $J = 4.2$, тиофен); 4.20 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$); 3.79 (6H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 362 $[\text{M}]^+$ (10), 121 (14), 114 (25), 86 (100), 70 (45), 56 (58), 55 (11), 54 (11), 45 (10), 42 (39), 29 (26).

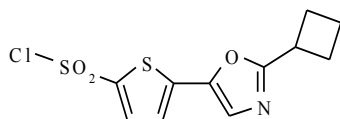


5-(2-метил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонилхлорид (2.13(22)). Темно-коричневые кристаллы. Выход: 76 %, т. пл. 89-91 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.83 (1H, д, $J = 4.2$, тиофен); 7.36 (1H, с, оксазол); 7.27 (1H, д, $J = 4.2$, тиофен); 2.58 (3H, с, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ),

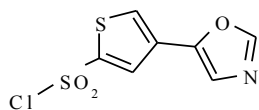
m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 263 $[M]^+$ (100), 151 (35), 123 (24), 97 (34), 96 (64), 70 (24), 69 (54), 58 (16), 57 (73), 45 (36), 39 (37), 38 (26), 32 (73), 30 (37).



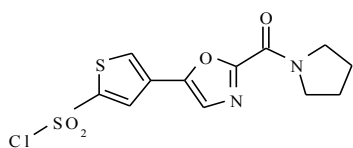
5-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонилхлорид (2.13(23)). Желтые кристаллы. Выход: 69 %, т. пл. 123-125 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.80 (1H, д, $J = 4.2$, тиофен); 7.33 (1H, с, оксазол); 7.22 (1H, д, $J = 4.2$, тиофен); 2.17 (1H, м, CH); 1.19 (4H, м, C_2H_4). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 289 $[M]^+$ (100), 151 (14), 123 (46), 122 (35), 111 (64), 109 (68), 108 (42), 58 (31), 57 (24), 45 (24), 39 (42), 38 (37), 32 (73), 30 (25).



5-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонилхлорид (2.13(24)). Желтые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 142-142 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.83 (1H, д, $J = 4.2$, тиофен); 7.41 (1H, с, оксазол); 7.28 (1H, д, $J = 4.2$, тиофен); 3.74 (1H, м, CH); 2.50 (2H, м, CH_2); 2.46 (2H, м, CH_2); 2.13 (1H, м, CH); 2.05 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 303 $[M]^+$ (100), 151 (14), 123 (25), 122 (50), 97 (12), 96 (71), 70 (12), 69 (39), 58 (16), 57 (13), 45 (57), 39 (53), 38 (12), 32 (14), 30 (12).

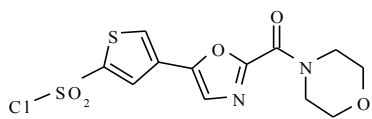


4-оксазол-5-ил-тиофен-3-сульфонилхлорид (2.13(25)). Желтые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 126-128 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 8.03 (1H, д, $J = 1.6$, тиофен); 7.87 (1H, д, $J = 1.6$, тиофен); 7.21 (1H, с, оксазол); 2.56 (3H, с, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 249 $[M]^+$ (100), 122 (53), 111 (24), 109 (53), 108 (64), 97 (24), 84 (28), 70 (53), 69 (53), 32 (35), 30 (35).



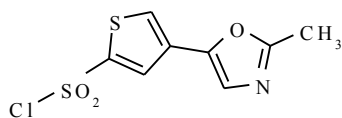
4-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфонилхлорид (2.13(26)). Желтые кристаллы. Выход: 64 %, т. пл. 185-187 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 8.11 (2H, с, оксазол, тиофен); 7.39 (1H,

с, тиофен); 4.00 (2H, уш. м, N(CH₂)); 3.67 (2H, уш. м, N(CH₂)); 1.96 (4H, уш. м, (CH₂)₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 346 [M]⁺ (6), 98 (11), 70 (100), 69 (14), 56 (28), 55 (28), 45 (14), 43 (6), 42 (43), 41 (40), 39 (16), 39 (16), 29 (7).



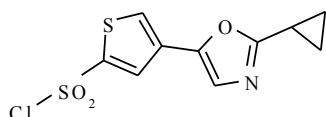
4-[2-(морфолин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-тиофен-2-

сульфонилхлорид (2.13(27)). Коричневые кристаллы. Выход: 68 %, т. пл. 153-155 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 8.12 (1H, с, Н-2 тиофен); 8.11 (1H, с, оксазол); 7.39 (1H, с, Н-4 тиофен); 4.26 (2H, уш. м, N(CH₂)); 3.80 (6H, уш. м, N(CH₂)₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 362 [M]⁺ (5), 121 (16), 114 (20), 86 (100), 70 (55), 56 (48), 55 (20), 54 (15), 45 (13), 42 (37), 29 (35).



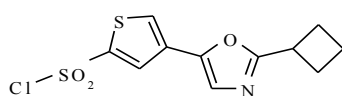
4-(2-метил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонилхлорид

(2.13(28)). Желтые кристаллы. Выход: 81 %, т. пл. 119-121 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 8.03 (1H, д, J = 1.6, тиофен); 7.87 (1H, д, J = 1.6, тиофен); 7.21 (1H, с, оксазол); 2.56 (3H, с, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 263 [M]⁺ (100), 151 (33), 123 (54), 122 (34), 111 (38), 83 (83), 84 (25), 70 (65), 69 (65), 45 (26), 39 (62), 38 (63), 32 (63), 30 (25).



4-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонил-

хлорид (2.13(29)). Темно-коричневые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 112-115 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 8.02 (1H, д, J = 1.6, тиофен); 7.89 (1H, д, J = 1.6, тиофен); 7.28 (1H, с, оксазол); 2.23 (1H, м, CH); 1.22 (4H, м, C₂H₄). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 289 [M]⁺ (100), 151 (24), 123 (22), 122 (24), 111 (24), 109 (24), 108 (15), 97 (52), 45 (14), 39 (52), 38 (25), 32 (45), 30 (54).

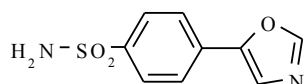


4-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонил-

хлорид (2.13(30)). Темно-коричневые кристаллы. Выход: 70 %, т. пл. 108-110 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 8.06 (1H, д, J = 1.6, тиофен); 7.92 (1H, д,

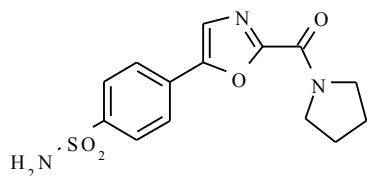
$J = 1.6$, тиофен); 7.28(1H, с, оксазол); 3.74 (1H, м, CH); 2.50 (4H, м, C₂H₄); 2.13 (1H, м, CH); 2.05 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 303 [M]⁺(100), 151 (53), 123 (53), 122 (35), 111 (56), 109 (76), 108 (57), 97 (64), 84 (26), 70(73), 69 (74), 38 (47), 32 (26), 30 (64).

Общая методика получения сульфамидов 2.14(1-30). 0.001 моль соединения **2.13(1-30)** растворяли в 5 мл 1,4-диоксана. Далее прибавляли 1 мл аммиачной воды и выдерживали реакционную массу при перемешивании 3 часа. Реакционную массу выливали в 50 мл воды, осадок отфильтровывали, промывали 20 мл воды, сушили. Соединения **2.14(1-30)** перекристаллизовывали из ацетонитрила.



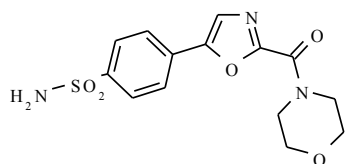
4-оксазол-5-ил-бензолсульфонамид 2.14(1). Белые

кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 204-206 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.18 (1H, с, оксазол); 8.03 (1H, с, оксазол); 8.01 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.91 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.42 (2H, с, NH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 224 [M]⁺ (100), 185 (14), 115 (23), 98 (34), 71 (43), 42 (64), 41 (15), 39 (4), 32 (18). Найдено, %: С 48.18; Н 3.60; N 12.51; S 14.33. C₉H₈N₂O₃S. Вычислено, %: С 48.21; Н 3.60; N 12.49; S 14.30.



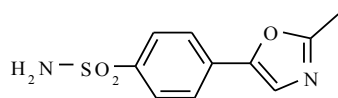
4-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-

бензолсульфонамид 2.14(2). Белые кристаллы. Выход: 75%, т. пл. 207-209 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.05 (1H, с, оксазол); 8.00 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.93 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.46 (2H, с, NH₂); 3.92 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 3.53 (2H, уш.м, N(CH₂) пирролидин); 1.90 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 321 [M]⁺ (100), 185 (14), 115 (43), 98 (34), 71 (42), 70 (100), 56 (42), 55 (42), 42 (41), 41 (41), 39 (13), 32 (25). Найдено, %: С 52.27; Н 4.71; N 13.14; S 10.00. C₁₄H₁₅N₃O₄S. Вычислено, %: С 57.33; Н 4.71; N 13.08; S 9.98.



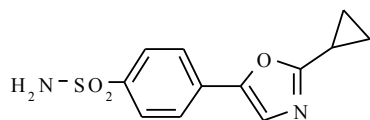
4-[2-(морфолин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-

бензолсульфонамид 2.14(3). Белые кристаллы. Выход: 79 %, т. пл. 185-187 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.87 (4H, с, Ar); 7.50 (1H, с, оксазол); 7.30 (2H, с, NH_2); 4.25 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ морфолин); 3.82 (6H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ морфолин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 337 $[\text{M}]^+$ (100), 305 (45), 185 (35), 171 (35), 115 (35), 70 (35), 56 (23), 42 (35), 41 (17), 32 (23), 29 (15). Найдено, %: С 49.77; Н 4.49; N 12.49; S 9.52. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 49.85; Н 4.48; N 12.46; S 9.50.



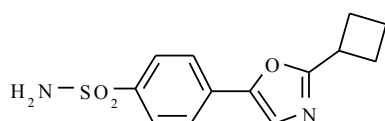
4-(2-метил-оксазол-5-ил]-бензолсульфонамид 2.14(4).

Белые кристаллы. Выход: 72 %, т. пл. 178-180 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.01 (1H, с, оксазол); 7.90 (4H, м, Ar); 7.34 (2H, с, NH_2); 2.30 (3H, с, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 238 $[\text{M}]^+$ (100), 185 (35), 115 (63), 98 (35), 56 (35), 55 (35), 42 (35), 41 (35), 39 (35), 32 (15).



4-(2-циклопропил-оксазол-5-ил]-бензолсульфонамид

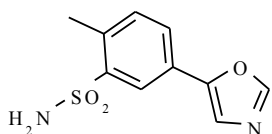
2.14(5). Белые кристаллы. Выход: 83 %, т. пл. 210-212 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.86 (2H, д, $J = 8.6$, Ar); 7.82 (2H, д, $J = 8.6$, Ar); 7.39 (1H, с, оксазол); 7.39 (2H, с, NH_2); 2.19 (1H, м, CH); 1.10 (2H, м, CH_2); 1.04 (2H, м, CH_2). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 264 $[\text{M}]^+$ (100), 185 (24), 115 (57), 98 (35), 71 (45), 55 (24), 42 (53), 41 (35), 39 (64), 32 (24).



4-(2-циклобутил-оксазол-5-ил]-бензолсульфонамид

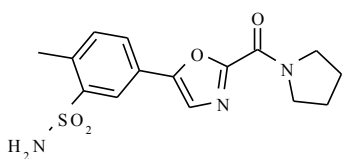
2.14(6). Серые кристаллы. Выход: 64 %, т. пл. 172-174 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H

(300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.93 (2H, д, *J* = 8.2, Ar); 7.90 (2H, д, *J* = 8.2, Ar); 7.75 (1H, с, оксазол); 7.45 (2H, с, NH₂); 3.71 (1H, м, CH); 2.37 (4H, м, C₂H₄); 2.04 (1H, м, CH); 1.95 (1H, м, CH); Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 278 [M]⁺ (100), 185 (25), 115 (46), 98 (25), 56 (35), 55 (25), 42 (52), 41 (31), 39 (13), 32 (14).



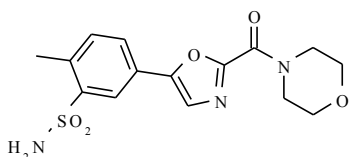
2-метил-5-оксазол-5-ил-бензолсульфонамид 2.14(7). Белые

кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 141-143 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.20 (1H, с, оксазол); 7.94 (1H, с, H-5 Ar); 7.92 (1H, д, *J* = 8.2, H-2 Ar); 7.50 (1H, д, *J* = 8.2, H-6 Ar); 7.53 (2H, с, NH₂); 2.63 (3H, с, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 238 [M]⁺ (100), 98 (34), 71 (34), 56 (24), 55 (35), 42 (15), 41 (25). Найдено, %: С 50.36; Н 4.23; N 11.82; S 13.48. C₁₀H₁₀N₂O₃S. Вычислено, %: С 50.41; Н 4.23; N 11.76; S 13.46



2-метил-5-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-

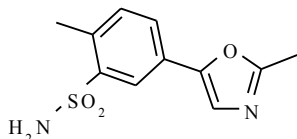
бензолсульфонамид 2.14(8). Серые кристаллы. Выход: 80 %, т. пл. 148-150 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.22 (1H, с, оксазол); 7.95 (1H, с, H-5 Ar); 7.91 (1H, д, *J* = 8.2, H-2 Ar); 7.54 (1H, д, *J* = 8.2, H-6 Ar); 7.53 (2H, с, NH₂); 3.93 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 3.53 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 2.63 (3H, с, CH₃); 1.88 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 335 [M]⁺ (100), 98 (35), 71 (42), 70 (100), 56 (24), 55 (24), 42 (42), 41 (13). Найдено, %: С 53.66; Н 5.11; N 12.54; S 9.58. C₁₅H₂₇N₃O₄S. Вычислено, %: С 53.72; Н 5.11; N 12.53; S 9.56.



2-метил-5-[2-(морфолин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-

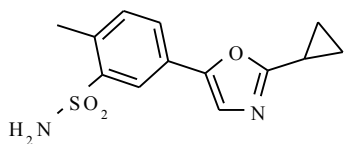
бензолсульфонамид 2.14(9). Серые кристаллы. Выход: 82 %, т. пл. 176-178 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.11 (1H, с, оксазол);

8.00 (1H, с, H-5 Ar); 7.91 (1H, д, $J = 8.2$, H-2 Ar); 7.60 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 7.55 (2H, с, NH₂); 4.00 (2H, уш. м, N(CH₂) морфолин); 3.68 (6H, уш. м, N(CH₂)₃ морфолин); 2.61 (3H, с, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 351 [M]⁺ (100), 319 (45), 185 (65), 130 (92), 114 (34), 89 (74), 86 (100), 70 (85), 56 (25), 42 (17), 41 (34), 39 (15), 32 (17), 29 (21). Найдено, %: С 51.21; Н 4.88; N 12.98; S 9.14. С₁₅H₁₇N₃O₅S. Вычислено, %: С 51.27; Н 4.88; N 11.96; S 9.12.



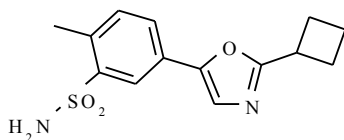
2-метил-5-(2-метил-оксазол-5-ил)-бензолсульфонамид

2.14(10). Белые кристаллы. Выход: 83 %, т. пл. 151-153 °С (ацетонитрил). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 8.11 (1H, с, оксазол); 8.04 (1H, с, H-5 Ar); 7.94 (1H, д, $J = 8.2$, H-2 Ar); 7.50 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 7.55 (2H, с, NH₂); 2.49 (3H, с, CH₃); 1.80 (3H, с, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 252 [M]⁺ (100), 98 (86), 71 (87), 56 (65), 55 (57), 42 (57), 41 (57).



5-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-2-метил-

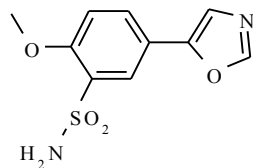
бензолсульфонамид 2.14(11). Белые кристаллы. Выход: 82%, т. пл. 188-190 °С (ацетонитрил). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO- d₆), δ , м. д. (J , Гц): 8.07 (1H, с, H-5 Ar); 7.75 (1H, д, $J = 7.9$, H-2 Ar); 7.53 (1H, с, оксазол); 7.47 (2H, с, NH₂); 7.44 (1H, д, $J = 7.9$, H-6 Ar); 2.60 (3H, с, CH₃); 2.18 (1H, м, CH); 1.09 (2H, м, CH₂); 1.00 (2H, м, CH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 278 [M]⁺ (100), 123 (23), 95 (24), 86 (24), 70 (12), 56 (21), 42 (32).



5-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-2-метил-

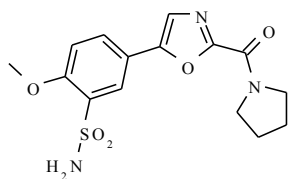
бензолсульфонамид 2.14(12). Белые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 146-148 °С (ацетонитрил). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 7.88 (1H, с, H-5 Ar); 7.85 (1H, д, $J = 8.2$, H-2 Ar); 7.71 (1H, с, оксазол); 7.57 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 7.45 (2H, с, NH₂); 3.70 (1H, м, CH); 2.55 (3H, с, CH₃); 2.39 (4H, м, C₂H₄); 2.01 (1H, м,

CH); 1.94 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 292 $[M]^+$ (100), 98 (32), 71 (11), 55 (32), 42 (23), 41 (43).



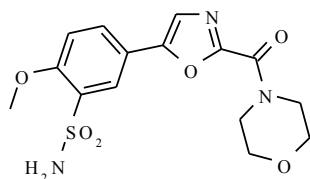
2-метокси-5-оксазол-5-ил-бензолсульфонамид 2.14(13). Белые

кристаллы. Выход: 83 %, т. пл. 166-168 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.25(1H, с, оксазол); 7.98 (1H, д, $J = 2.1$, H-2 Ar); 7.93 (1H, дд, $J_1 = 2.1$, $J_2 = 8.6$, H-5 Ar); 7.50 (1H, с, оксазол); 7.45 (2H, с, NH_2); 7.40 (1H, д, $J = 8.6$, H-6 Ar); 3.94 (3H, с, CH_3O). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 245 $[M]^+$ (3), 98 (57), 71 (57), 56 (64), 55 (46), 42 (35), 41 (35), 32 (14). Найдено, %: С 47.18; Н 3.96; N 11.03; S 12.63. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 47.24; Н 3.96; N 11.02; S 12.61.



2-метокси-5-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-

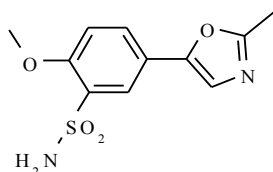
бензолсульфонамид 2.14(14). Серые кристаллы. Выход: 76 %, т. пл. 161-163 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.10 (1H, с, оксазол); 8.06 (1H, д, $J = 8.2$, H-2 Ar); 7.90 (1H, с, H-5 Ar); 7.40 (2H, с, NH_2); 7.43 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 3.40 (3H, с, CH_3); 3.92 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 3.53 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 1.90 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 351 $[M]^+$ (2), 98 (35), 86 (35), 56 (65), 55 (56), 42 (48), 41 (25), 32 (76), 29 (16). Найдено, %: С 51.22; Н 4.88; N 12.00; S 9.14. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 51.27; Н 4.48; N 11.96; S 9.12.



2-метокси-5-[2-(морфолин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-

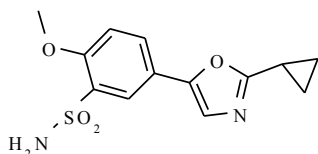
бензолсульфонамид 2.14(15). Серые кристаллы. Выход: 79 %, т. пл. 163-165 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.11 (1H, с, оксазол);

8.06 (1H, д, $J = 8.9$, H-2 Ar); 7.90 (1H, с, H-5 Ar); 7.44 (1H, д, $J = 8.9$, H-6 Ar); 7.45 (2H, с, NH₂); 4.09 (2H, уш. м, N(CH₂) морфолин); 3.94 (3H, с, CH₃); 3.67 (6H, уш. м, N(CH₂)₃ морфолин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 367 [M]⁺ (100), 114 (24), 70 (43), 56 (14), 42 (76), 41 (45), 39 (57), 29 (33). Найдено, %: С 48.99; Н 4.67; N 11.46; S 8.74. C₁₉H₂₃N₃O₆S. Вычислено, %: С 49.04; Н 4.66; N 11.44; S 8.73.



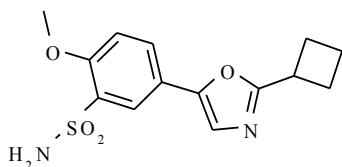
2-метокси-5-(2-метил-оксазол-5-ил)-бензолсульфонамид

2.14(16). Белые кристаллы. Выход: 79 %, т. пл. 152-154 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.95 (1H, д, $J = 2.1$, H-2 Ar); 7.90 (1H, дд, $J_1 = 2.1$, $J_2 = 8.6$, H-5 Ar); 7.50 (1H, с, оксазол); 7.45 (2H, с, NH₂); 7.37 (1H, д, $J = 8.6$, H-6 Ar); 3.94 (3H, с, CH₃O); 3.25 (3H, с, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 268 [M]⁺ (3), 98 (64), 71 (45), 56 (64), 55 (35), 42 (35), 41 (53), 32 (35).



5-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-2-метокси-

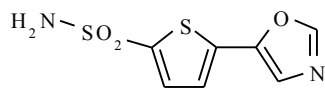
бензолсульфонамид 2.14(17). Серые кристаллы. Выход: 84 %, т. пл. 132-134 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.91 (1H, д, $J = 2.1$, H-2 Ar); 7.87 (1H, дд, $J_1 = 2.1$, $J_2 = 8.6$, H-5 Ar); 7.40 (2H, с, NH₂); 7.50 (1H, с, оксазол); 7.30 (1H, д, $J = 8.6$, H-6 Ar); 3.94 (3H, с, CH₃O); 2.17 (1H, м, CH); 1.06 (2H, м, CH₂); 0.99 (2H, м, CH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 294 [M]⁺ (100), 98 (46), 56 (54), 55 (45), 42 (13), 41 (13), 32 (10).



5-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-2-метокси-

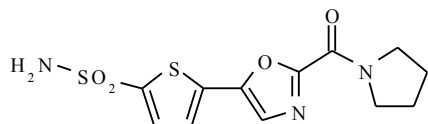
бензолсульфонамид 2.14(18). Белые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 131-133 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.97 (1H, д, $J = 2.1$, H-5 Ar); 7.88 (1H, дд, $J_1 = 2.1$, $J_2 = 2.1$, H-2 Ar); 7.31 (1H, д, $J = 8.6$, H-6 Ar); 7.18 (1H,

с, NH₂); 3.94 (3H, с, CH₃O); 3.70 (1H, м, CH); 2.36 (4H, м, C₂H₄); 2.03 (1H, м, CH); 1.92 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 308 [M]⁺ (100), 98 (23), 71 (23), 56 (23), 55 (13), 42 (24), 41 (23), 32 (15).



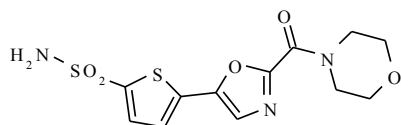
Амид 5-оксазол-5-ил-тиофен-2-сульфоновой кислоты

2.14(19). Серые кристаллы. Выход: 76 %, т. пл. 151-153 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.25(1H, с, оксазол); 7.72 (1H, с, NH₂); 7.51 (1H, с, оксазол); 7.50 (1H, д, J = 3.9, тиофен); 7.40 (1H, д, J = 3.9, тиофен). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 230 [M]⁺ (100), 121 (45), 114 (28), 98 (42), 56 (52), 55 (76), 43 (67), 42 (38), 41 (78), 39 (36). Найдено, %: С 36.45; Н 2.63; N 12.19; S 27.88. C₇H₆N₂O₃S₂. Вычислено, %: С 36,51; Н 2.63; N 12.17; S 27.85.



Амид 5-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-

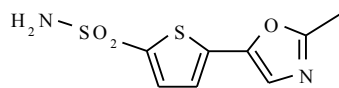
тиофен-2-сульфоновой кислоты 2.14(20). Белые кристаллы. Выход: 68 %, т. пл. 198-200 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.92 (1H, с, оксазол); 7.72 (1H, с, NH₂); 7.70 (1H, д, J = 4.9, тиофен); 7.66 (1H, д, J = 4.9, тиофен); 3.92 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 3.52 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 1.94 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 327 [M]⁺ (100), 121 (14), 114 (45), 98 (14), 86 (76), 70 (100), 56 (67), 55 (28), 42 (76), 41 (12), 30 (75), 29 (46). Найдено, %: С 43.98; Н 4.00; N 12.87; S 19.62. C₁₂H₁₃N₃O₄S₂. Вычислено, %: С 44.03; Н 4.00; N 12.84; S 19.59.



Амид 5-[2-(морфолин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-

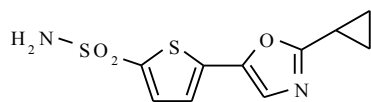
тиофен-2-сульфоновой кислоты 2.14(21). Серые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 160-162 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.92 (1H, с, оксазол); 7.82 (1H, д, J = 4.2, тиофен); 7.74 (1H, с, NH₂); 7.70 (1H, д, J = 4.2, тиофен); 4.02 (2H, уш. м, N(CH₂) морфолин); 3.66 (6H, уш. м, N(CH₂)₃ морфолин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 343 [M]⁺ (20), 121 (43), 114 (44), 86 (76), 70

(46), 56 (46), 42 (100), 41 (46), 39 (67), 29 (18). Найдено, %: С 41.90; Н 3.82; N 12.27; S 18.69. $C_{12}H_{13}N_3O_5S_2$. Вычислено, %: С 41.97; Н 3.82; N 12.24; S 18.67.



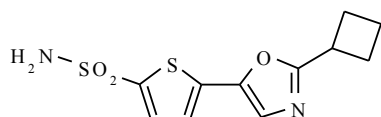
Амид 5-(2-метил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфоновой

кислоты 2.14(22). Серые кристаллы. Выход: 74 %, т. пл. 156-158 °С (ацетонитрил). ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 7.78 (1H, с, NH_2); 7.55 (1H, с, оксазол); 7.53 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 7.39 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 2.48 (3H, с, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 196 $[M]^+$ (100), 121 (53), 114 (34), 98 (35), 56 (34), 55 (54), 43 (34), 42 (62), 41 (13), 39 (34).



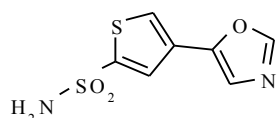
Амид 5-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-

сульфоновой кислоты 2.14(23). Белые кристаллы. Выход: 73 %, т. пл. 184-186 °С (ацетонитрил). ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 7.64 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 7.50 (1H, с, оксазол); 7.50 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 2.17 (1H, м, CH); 1.08 (2H, м, CH_2); 1.01 (2H, м, CH_2). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 270 $[M]^+$ (100), 121 (24), 114 (76), 98 (53), 56 (34), 55 (53), 43 (31), 42 (23), 41 (43), 39 (24).



Амид 5-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-

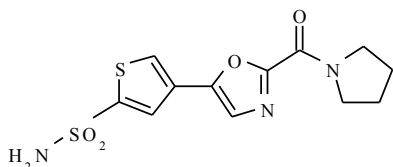
сульфоновой кислоты 2.14(24). Белые кристаллы. Выход: 84 %, т. пл. 130-132 °С (ацетонитрил). ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 8.01 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 7.85 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 7.75 (1H, с, NH_2); 7.51 (1H, с, оксазол); 3.68 (1H, м, CH); 2.35 (4H, м, C_2H_4); 2.03 (1H, м, CH); 1.91 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 284 $[M]^+$ (100), 121 (46), 114 (56), 98 (64), 56 (16), 55 (83), 43 (25), 42 (43), 41 (53), 39 (57).



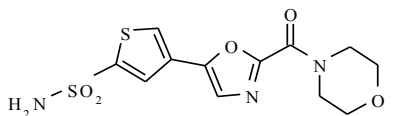
Амид 4-оксазол-5-ил-тиофен-2-сульфоновой кислоты

2.14(25). Белые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 220-222 °С (ацетонитрил). ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 8.25 (1H, с, оксазол); 8.19 (1H, д, $J = 1.2$,

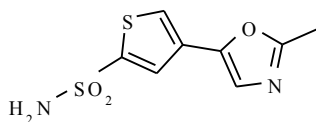
тиофен); 7.95 (1H, д, $J = 1.2$, тиофен); 7.84 (1H, с, оксазол); 7.80 (2H, с, NH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 230 [M]⁺ (98), 121 (24), 114 (45), 98 (35), 86 (24), 70 (100), 56 (24), 55 (53), 42 (24), 41 (34), 39 (13), 30 (31), 29 (14). Найдено, %: С 36.45; Н 2.63; N 12.19; S 27.88. C₇H₆N₂O₃S₂. Вычислено, %: С 36,51; Н 2.63; N 12.17; S 27.85.



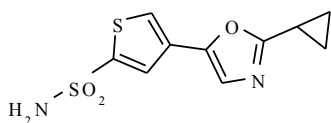
Амид 4-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфоновой кислоты 2.14(26). Белые кристаллы. Выход: 80 %, т. пл. 223-225 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.20 (1H, д, $J = 1.2$, тиофен); 7.96 (1H, д, $J = 1.2$, тиофен); 7.86 (1H, с, оксазол); 7.81 (2H, с, NH₂); 3.91 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 3.52 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 1.90 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 327 [M]⁺ (98), 98 (35), 86 (24), 70 (100), 56 (24), 55 (53), 42 (24), 41 (34), 39 (13), 30 (31), 29 (14). Найдено, %: С 43.98; Н 4.00; N 12.87; S 19.62. C₁₂H₁₃N₃O₄S₂. Вычислено, %: С 44.03; Н 4.00; N 12.84; S 19.59.



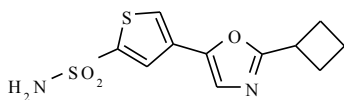
Амид 4-[2-(морфолин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфоновой кислоты 2.14(27). Серые кристаллы. Выход: 76 %, т. пл. 202-205 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.49 (1H, с, оксазол); 8.18 (1H, с, тиофен); 7.81 (2H, с, NH₂); 7.90 (1H, с, тиофен); 4.00 (2H, уш. м, N(CH₂) морфолин); 3.67 (6H, уш. м, N(CH₂)₃ морфолин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 343 [M]⁺ (2), 114 (79), 86 (100), 70 (46), 56 (75), 42 (75), 41 (46), 39 (13), 29 (31). Найдено, %: С 41.90; Н 3.82; N 12.27; S 18.69. C₁₂H₁₃N₃O₅S₂. Вычислено, %: С 41.97; Н 3.82; N 12.24; S 18.67.



Амид 4-(2-метил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфоновой кислоты 2.14(28). Серые кристаллы. Выход: 83 %, т. пл. 187-189 °С (ацетонитрил). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.10 (1H, с, тиофен); 7.90 (1H, с, тиофен); 7.80 (2H, с, NH₂); 7.50 (1H, с, оксазол); 2.46 (3H, с, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 381 [M]⁺ (100), 121 (24), 114 (42), 98 (35), 56 (72), 55 (86), 43 (56), 42 (15), 41 (16), 39 (12).



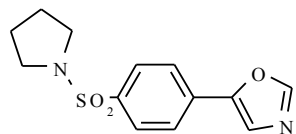
Амид 4-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфоновой кислоты 2.14(29). Белые кристаллы. Выход: 74 %, т. пл. 200-202 °С (ацетонитрил). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.10 (1H, с, тиофен); 7.91 (1H, с, тиофен); 7.78 (2H, с, NH₂); 7.56 (1H, с, оксазол); 2.15 (1H, м, CH); 1.08 (2H, м, CH₂); 1.02 (2H, м, CH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 270 [M]⁺ (100), 121 (43), 114 (34), 98 (10), 42 (24), 41 (46), 39 (12).



Амид 5-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфоновой кислоты 2.14(30). Белые кристаллы. Выход: 83 %, т. пл. 218-220 °С (ацетонитрил). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.78 (2H, с, NH₂); 7.59 (1H, с, оксазол); 7.54 (1H, д, *J* = 3.9, тиофен); 7.40 (1H, д, *J* = 3.9, тиофен); 3.68 (1H, м, CH); 2.34 (4H, м, C₂H₄); 2.05 (1H, м, CH); 1.92 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 284 [M]⁺ (100), 98 (35), 56 (35), 55 (24), 43 (32), 42 (42), 41 (42), 39 (14).

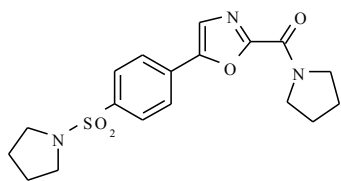
Общая методика получения сульфамидов 2.15(1-30)-2.17(1-30). К 0.0012 моль соответствующего амина и 0.0015 пиридина в 6 мл ацетонитрила прибавляли 0.001 моль соединения **2.13(1-30)**. Далее реакционную массу нагревали при перемешивании до 50 °С и выдерживали в течение 3 часов. Реакционную массу выливали в 50 мл воды, осадок отфильтровывали,

промывали 20 мл воды, сушили. Соединения **2.15(1-30)-2.17(1-30)** перекристаллизовывали из ацетонитрила.



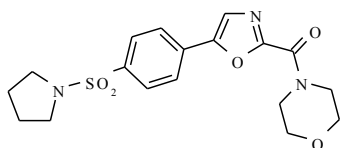
5-[4-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-оксазол (2.15(1)).

Желтые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 185-187 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 8.20 (1H, с, оксазол); 7.88 (4H, с, Ar); 7.53 (1H, с, оксазол); 3.25 (4H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ пирролидин); 1.76 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 278 $[\text{M}]^+$ (100), 185 (23), 171 (32), 115 (23), 70 (43), 56 (34), 42 (45), 41 (16), 29 (14).



{5-[4-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-оксазол-2-ил}-

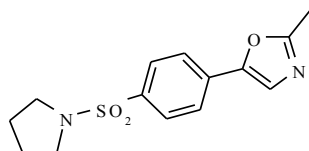
пирролидин-1-ил-метанон (2.15(2)). Желтые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 204-206 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.04 (1H, с, оксазол); 8.02 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.90 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 3.96 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 3.55 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 3.19 (4H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ пирролидин'); 1.94 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$ пирролидин); 1.70 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$ пирролидин'). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 375 $[\text{M}]^+$ (21), 185 (6), 115 (6), 98 (8), 71 (5), 70 (100), 56 (9), 55 (14), 42 (28), 41 (18), 39 (6), 32 (5). Найдено, %: C 57.50; H 5.64; N 11.16; S 8.56. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 57.58; H 5.64; N 11.19; S 8.54. ^{13}C ЯМР (DMSO-D_6) δ , м.д.: 23.43, 24.81, 26.00, 46.99, 47.92, 48.62, 125.33, 125.84, 128.35, 130.67, 136.47, 150.14, 153.78, 155.28.



Морфолин-4-ил-{5-[4-(пирролидин-1-сульфонил)-

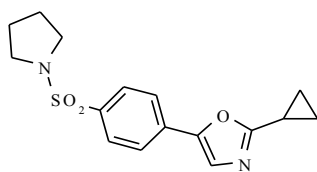
фенил]-оксазол-2-ил}-метанон (2.15(3)). Желтые кристаллы. Выход: 79 %, т. пл. 203-205 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.88 (4H, с, Ar); 7.53 (1H, с, оксазол); 4.24 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ морфолин); 3.81 (6H, уш. м,

N(CH₂)₃морфолин); 3.25 (4H, уш. м, N(CH₂)₂пирролидин); 1.76 (4H, уш. м, (CH₂)₂пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 391 [M]⁺ (10), 305 (7), 185 (6), 171 (6), 115 (11), 86 (100), 70 (37), 56 (23), 42 (48), 41 (17), 32 (26), 29 (6). Найдено, %: С 55.16; Н 5.41; N 10.77; S 8.21. C₁₈H₂₁N₃O₅S. Вычислено, %: С 55.23; Н 5.41; N 10.73; S 8.19. ¹³С ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 24.81, 47.10, 47.93, 66.02, 66.36, 125.33, 128.36, 130.54, 136.47, 150.20, 154.21, 154.74.



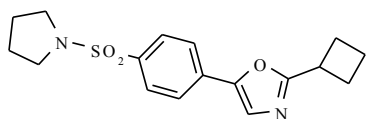
2-Метил-5-[4-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-оксазол

(2.15(4)). Желтые кристаллы. Выход: 80 %, т. пл. 200-202 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.87 (4H, м, Ar); 8.04 (1H, с, оксазол); 3.33 (4H, м, N(CH₂)₂ пирролидин); 2.25 (3H, с, CH₃); 1.65 (4H, м, (CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 292 [M]⁺ (100), 185 (32), 115 (23), 98 (23), 71 (43), 56 (34), 55 (23), 42 (63), 41 (13), 39 (15), 32 (45).



2-циклопропил-5-[4-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-

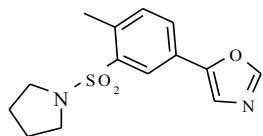
оксазол (2.15(5)). Светло-желтые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 178-180 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.86 (4H, м, Ar); 7.72 (1H, с, оксазол); 3.15 (4H, м, N(CH₂)₂ пирролидин); 2.19 (1H, м, CH); 1.64 (4H, м, (CH₂)₂ пирролидин); 1.09 (2H, м, CH₂); 1.05 (2H, м, CH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 318 [M]⁺ (100), 185 (13), 115 (31), 98 (12), 71 (21), 56 (12), 55 (12), 42 (18), 41 (19), 39 (13), 32 (21).



2-циклобутил-5-[4-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-

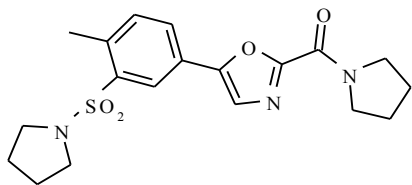
оксазол (2.15(6)). Светло-желтые кристаллы. Выход: 86 %, т. пл. 172-174 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.91 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.86 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.79 (1H, с, оксазол); 3.72 (1H, м, CH); 3.15 (4H, м,

$N(CH_2)_2$ пирролидин); 2.36 (4H, м, C_2H_4); 2.04 (1H, м, CH); 1.95 (1H, м, CH); 1.64 (4H, м, $(CH_2)_2$ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 332 $[M]^+$ (100), 185 (24), 115 (42), 56 (31), 55 (24), 42 (13), 41 (35), 39 (16), 32 (71).



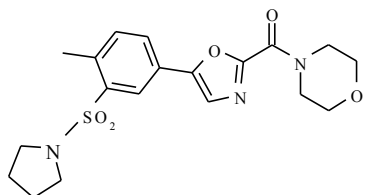
5-[4-метил-3-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-оксазол

2.15(7). Желтые кристаллы. Выход: 79 %, т. пл. 130-132 °С (ацетонитрил). ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.20 (1H, с, оксазол); 8.11 (1H, с, оксазол); 8.03 (1H, с, H-5 Ar); 7.99 (1H, д, $J = 8.2$, H-2 Ar); 7.62 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 3.23 (4H, уш. м, $(CH_2)_2$ пирролидин); 2.61 (3H, с, CH_3); 1.84 (4H, уш. м, $N(CH_2)_2$ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 292 $[M]^+$ (100), 185 (13), 130 (14), 114 (52), 89 (25), 70 (52), 56 (14), 42 (14), 41 (14), 39 (41), 32 (14), 29 (11).

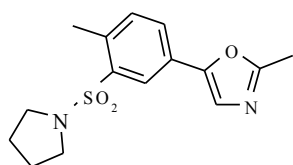


{5-[4-метил-3-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-

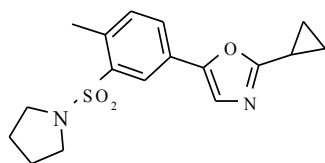
оксазол-2-ил}-пирролидин-1-ил-метанон (2.15(8)). Светло-желтые кристаллы. Выход: 80 %, т. пл. 148-150 °С (ацетонитрил). ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.11 (1H, с, оксазол); 8.03 (1H, с, H-5 Ar); 7.99 (1H, д, $J = 8.2$, H-2 Ar); 7.61 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 3.92 (2H, уш. м, $N(CH_2)$ пирролидин); 3.53 (2H, уш. м, $N(CH_2)$ пирролидин); 3.23 (4H, уш. м, $N(CH_2)_2$ пирролидин'); 2.61 (3H, с, CH_3); 1.90 (4H, уш. м, $(CH_2)_2$ пирролидин); 1.84 (4H, уш. м, $(CH_2)_2$ пирролидин'). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 389 $[M]^+$ (21), 98 (7), 71 (7), 70 (100), 56 (8), 55 (14), 42 (22), 41 (13). Найдено, %: C 58.52; H 5.96; N 10.77; S 8.25. $C_{19}H_{23}N_3O_4S$. Вычислено, %: C 58.59; H 5.95; N 10.79; S 8.23. ^{13}C ЯМР (DMCO- D_6) δ , м.д.: 20.13, 25.10, 42.71, 47.12, 47.32, 66.03, 66.35, 123.96, 124.55, 125.05, 128.67, 134.02, 137.80, 138.39, 150.27, 153.61, 154.78.



{5-[4-метил-3-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-оксазол-2-ил}-морфолин-4-ил-метанон (2.15(9)). Светло-желтые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 160-163 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.11 (1H, с, оксазол); 8.03 (1H, с, H-5 Ar); 7.99 (1H, д, *J* = 8.2, H-2 Ar); 7.62 (1H, д, *J* = 8.2, H-6 Ar); 4.06 (2H, уш. м, N(CH₂) морфолин); 3.68 (6H, уш. м, N(CH₂)₃ морфолин); 3.23 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин); 2.61 (3H, с, CH₃); 1.84 (4H, уш. м, N(CH₂)₂пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 405 [M]⁺ (19), 319 (11), 185 (21), 130 (16), 114 (35), 89 (11), 86 (100), 70 (85), 56 (45), 42 (81), 41 (42), 39 (13), 32 (13), 29 (20). Найдено, %: С 56.19; Н 5.72; N 10.33; S 7.92. С₁₉Н₂₃Н₃О₅С. Вычислено, %: С 56.28; Н 5.72; N 10.36; S 7.91.

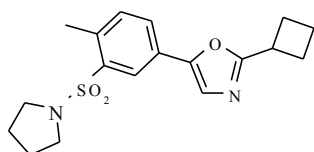


2-Метил-5-[4-метил-3-(пирролидин-1-сульфонил) фенил] оксазол (2.15(10)). Коричневые кристаллы. Выход: 82 %, т. пл. 146-148 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.09 (1H, с, оксазол); 8.03 (1H, с, H-5 Ar); 7.95 (1H, д, *J* = 8.2, H-2 Ar); 7.58 (1H, д, *J* = 8.2, H-6 Ar); 3.20 (4H, уш. м, N(CH₂)₂ пирролидин); 2.49 (3H, с, CH₃); 1.89 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин); 1.80 (3H, с, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 306 [M]⁺ (100), 98 (1), 71 (24), 70 (100), 56 (24), 55 (13), 42 (12), 41 (31).



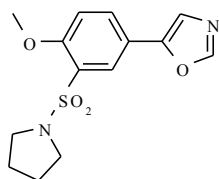
2-циклопропил-5-[4-метил-3-(пирролидин-сульфонил)-фенил]-оксазол (2.15(11)). Желтые кристаллы. Выход: 84 %, т. пл. 141-143 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.95 (1H, с, H-5 Ar); 7.82 (1H, д, *J* = 8.2, H-2 Ar); 7.61 (1H, с, оксазол); 7.51 (1H, д, *J* = 8.2, H-6 Ar); 3.32 (4H, уш. м, N(CH₂)₂ пирролидин); 2.57 (3H, с, CH₃); 2.19 (1H, м, CH); 1.84 (4H, уш.

м, (CH₂)₂ пирролидин); 1.07 (2H, м, CH₂); 1.01 (2H, м, CH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 332 [M]⁺ (100), 98 (13), 71 (13), 70 (100), 56 (32), 55 (25), 42 (26), 41 (17).



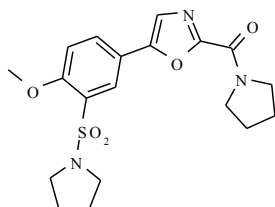
2-циклобутил-5-[4-метил-3-(пирролидин-сульфонил)-

фенил]-оксазол (2.15(12)). Желтые кристаллы. Выход: 79 %, т. пл. 159-161 °С (ацетонитрил). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.98 (1H, с, H-5 Ar); 7.87 (1H, д, J = 8.2, H-2 Ar); 7.68 (1H, с, оксазол); 7.54 (1H, д, J = 8.2, H-6 Ar); 3.72 (1H, м, CH); 3.23 (4H, м, N(CH₂)₂ пирролидин); 2.58 (3H, с, CH₃); 2.35 (4H, м, C₂H₄); 2.04 (1H, м, CH); 1.93 (1H, м, CH); 1.84 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 346 [M]⁺ (100), 98 (13), 71 (13), 70 (100), 56 (13), 55 (4), 42 (32), 41 (23).



5-[4-метокси-3-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-оксазол

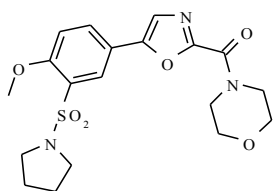
(2.15(13)). Желтые кристаллы. Выход: 71 %, т. пл. 153-155 °С (ацетонитрил). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.23 (1H, с, оксазол); 8.10 (1H, с, оксазол); 8.05 (1H, д, J = 8.9, H-2 Ar); 7.92 (1H, с, H-5 Ar); 7.42 (1H, д, J = 8.9, H-6 Ar); 3.26 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин); 1.76 (4H, уш. м, N(CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 308 [M]⁺ (100), 114 (13), 70 (65), 56 (31), 42 (31), 41 (31), 39 (21), 29 (21).



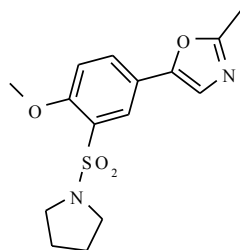
{5-[4-метокси-3-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-оксазол-

2-ил}-пирролидин-1-ил-метанон (2.15(14)). Коричневые кристаллы. Выход: 79 %, т. пл. 138-140 °С (ацетонитрил). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.09 (1H, д, J = 8.9, H-2 Ar); 8.08 (1H, с, оксазол); 7.93 (1H, с, H-5 Ar); 7.45 (1H, д, J

= 8.9, H-6 Ar); 3.97 (3H, с, CH₃O); 3.91 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 3.60 (4H, уш. м, N(CH₂)₂пирролидин); 3.52 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин'); 3.13 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин); 1.90 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин'). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 405 [M]⁺ (3), 98 (12), 71 (7), 70 (100), 56 (9), 55 (16), 42 (18), 41 (11), 32 (9). Найдено, %: С 56.23; Н 5.72; N 10.41; S 7.92. С₁₉Н₂₃Н₃О₅С. Вычислено, %: С 56.28; Н 5.72; N 10.36; S 7.91. ¹³С ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 24.43, 25.81, 26.52, 48.90, 47.51, 43.52, 125.33, 125.84, 128.35, 130.67, 136.47, 147.12, 149.55, 150.14, 153.78, 155.28

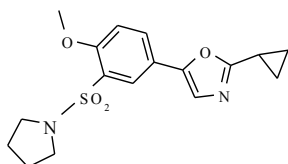


{5-[4-метокси-3-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-оксазол-2-ил}-морфолин-4-ил-метанон (2.15(15)). Светло-желтые кристаллы. Выход: 71 %, т. пл. 153-155 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.10 (1H, с, оксазол); 8.05 (1H, д, $J = 8.9$, H-2 Ar); 7.92 (1H, с, H-5 Ar); 7.42 (1H, д, $J = 8.9$, H-6 Ar); 4.07 (2H, уш. м, N(CH₂) морфолин); 3.97 (3H, с, CH₃); 3.67 (6H, уш. м, N(CH₂)₃морфолин); 3.26 (4H, уш. м, (CH₂)₂пирролидин); 1.76 (4H, уш. м, N(CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 421 [M]⁺ (2), 114 (13), 86 (100), 70 (63), 56 (28), 42 (51), 41 (21), 39 (5), 29 (7). Найдено, %: С 54.07; Н 5.51; N 10.02; S 7.62. С₁₉Н₂₃Н₃О₆С. Вычислено, %: С 54.15; Н 5.50; N 9.97; S 7.61. ¹³С ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 25.21, 42.59, 47.00, 47.59, 56.42, 65.92, 66.24, 114.14, 118.96, 122.59, 127.12, 130.86, 150.36, 153.09, 154.70, 157.02.

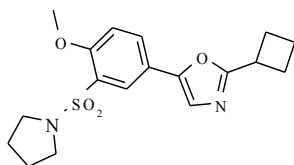


5-[4-метокси-3-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-2-метил-оксазол (2.15(16)). Светло-желтые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 175-177°С (ацетонитрил). ЯМР ¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.99 (1H, д, $J = 2.1$, H-2 Ar); 7.92 (1H, дд, $J_1 = 2.1$, $J_2 = 8.6$, H-5 Ar); 7.52 (1H, с, оксазол); 7.39 (1H, д, $J =$

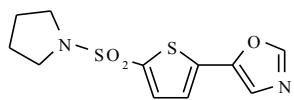
8.6, H-6 Ar); 3.94 (3H, с, CH₃O); 3.25 (4H, м, N(CH₂)₂пирролидин); 2.50 (3H, с, CH₃); 1.76 (4H, м, (CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 332 [M]⁺ (100), 98 (13), 71 (23), 70 (100), 56 (24), 55 (11), 42 (13), 41 (14), 32 (10).



2-циклопропил-5-[4-метокси-3-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-оксазол (2.15(17)). Желтые кристаллы. Выход: 79 %, т. пл. 138-140 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.96 (1H, д, $J = 2.1$, H-2 Ar); 7.89 (1H, дд, $J_1 = 2.1$, $J_2 = 8.6$, H-5 Ar); 7.49 (1H, с, оксазол); 7.35 (1H, д, $J = 8.6$, H-6 Ar); 3.94 (3H, с, CH₃O); 3.22 (4H, м, N(CH₂)₂ пирролидин); 2.17 (1H, м, CH); 1.76(4H, м, (CH₂)₂ пирролидин); 1.06 (2H, м, CH₂); 0.99 (2H, м, CH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 348 [M]⁺ (100), 98 (14), 71 (43), 70 (100), 56 (23), 55 (43), 42 (23), 41 (33), 32 (10).

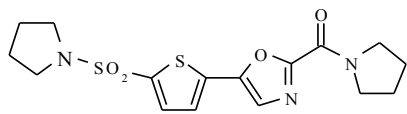


2-циклобутил-5-[4-метокси-3-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-оксазол (2.15(18)). Светло-желтые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 162-164 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.98 (1H, с, H-2 Ar); 7.94 (1H, д, $J = 8.6$, H-5 Ar); 7.56 (1H, с, оксазол); 7.36 (1H, д, $J = 8.6$, H-6 Ar); 3.95 (3H, с, CH₃O); 3.70 (1H, м, CH); 3.25 (4H, м, N(CH₂)₂пирролидин); 2.36 (4H, м, C₂H₄); 2.05 (1H, м, CH); 1.94 (1H, м, CH); 1.76(4H, м, (CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 362 [M]⁺ (100), 98 (13), 71 (32), 70 (100), 56 (32), 55 (13), 42 (41), 41 (13), 32 (22).



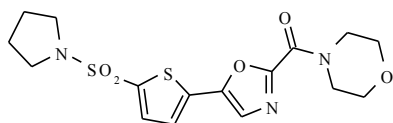
5-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-оксазол (2.15(19)). Желтые кристаллы. Выход: 80 %, т. пл. 160-162 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.25 (1H, с, оксазол); 7.97 (1H, с, оксазол); 7.76 (1H, д, $J = 4.2$, тиофен); 7.72 (1H, д, $J = 4.2$, тиофен); 3.24 (4H, уш. м, N(CH₂)₂

пирролидин); 1.70 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 284 [M]⁺ (100), 121 (13), 114 (23), 86 (13), 70 (43), 56 (24), 42 (100), 41 (31), 39 (43), 29 (33).



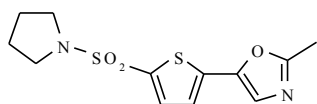
{5-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен]-оксазол-2-ил}-пирролидин-1-ил-метанон (2.15(20)).

Желтые кристаллы. Выход: 82 %, т. пл. 150-153 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.98 (1H, с, оксазол); 7.74 (2H, м, Н-3,4 тиофен); 3.90 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 3.51 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 3.24 (4H, уш. м, N(CH₂)₂пирролидин'); 1.89 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин); 1.71 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин'). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 381 [M]⁺ (8), 98 (16), 70 (100), 69 (9), 68 (8), 56 (19), 55 (27), 43 (12), 42 (62), 41 (42), 39 (16). Найдено, %: С 50.34; Н 5.03; N 11.05; S 16.84. С₁₆Н₁₉Н₃О₄С₂. Вычислено, %: С 50.38; Н 5.02; N 11.02; S 16.81.



Морфолин-4-ил-{5-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-оксазол-2-ил}-метанон (2.15(21)).

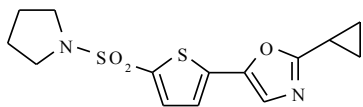
Коричневые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 163-165 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.97 (1H, с, оксазол); 7.76 (1H, д, *J* = 4.2, тиофен); 7.72 (1H, д, *J* = 4.2, тиофен); 4.02 (2H, уш. м, N(CH₂) морфолин); 3.66 (6H, уш. м, N(CH₂)₃ морфолин); 3.24 (4H, уш. м, N(CH₂)₂ пирролидин); 1.70 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 397 [M]⁺ (20), 121 (11), 114 (19), 86 (93), 70 (45), 56 (56), 42 (100), 41 (47), 39 (15), 29 (19). Найдено, %: С 48.27; Н 4.82; N 10.52; S 16.16. С₁₆Н₁₉Н₃О₅С₂. Вычислено, %: С 48.35; Н 4.82; N 10.57; S 16.13.



2-Метил-5-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-оксазол (2.15(22)).

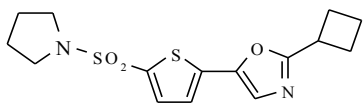
Желтые кристаллы. Выход: 84 %, т. пл. 153-156 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.70 (1H, д, *J* = 3.9, тиофен); 7.62 (1H, с, оксазол); 7.52 (1H, д, *J* = 3.9, тиофен); 3.22 (4H, м, N(CH₂)₂

пирролидин); 2.52 (3H, с, CH₃); 1.70 (4H, м, (CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 298 [M]⁺ (100), 98 (14), 69 (23), 68 (12), 56 (43), 55 (21), 43 (42), 42 (13), 41 (32), 39 (21).



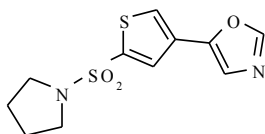
2-циклопропил-5-[5-(пирролидин-1-сульфонил)

тиофен-2-ил]-оксазол (2.15(23)). Коричневые кристаллы. Выход: 84 %, т. пл. 159-161 °С (ацетонитрил). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.69 (1H, д, J = 3.9, тиофен); 7.58 (1H, с, оксазол); 7.50 (1H, д, J = 3.9, тиофен); 3.22 (4H, м, N(CH₂)₂ пирролидин); 2.17 (1H, м, CH); 1.70 (4H, м, N(CH₂)₂ пирролидин); 1.08 (2H, м, CH₂); 1.01 (2H, м, CH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 324 [M]⁺ (100), 98 (23), 69 (32), 68 (14), 56 (32), 55 (23), 43 (43), 42 (23), 41 (23), 39 (13).



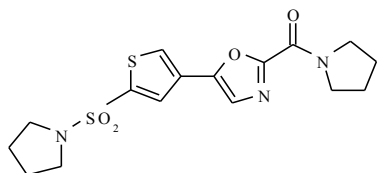
2-циклобутил-5-[5-(пирролидин-1-сульфонил) тиофен-

2-ил]-оксазол (2.15(24)). Коричневые кристаллы. Выход: 86 %, т. пл. 188-190 °С (ацетонитрил). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.69 (1H, д, J = 4.1, тиофен); 7.65 (1H, с, оксазол); 7.54 (1H, д, J = 4.1, тиофен); 3.70 (1H, м, CH); 3.22 (4H, м, N(CH₂)₂ пирролидин); 2.35 (4H, м, C₂H₄); 2.05 (1H, м, CH); 1.94 (1H, м, CH); 1.70 (4H, м, N(CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 338 [M]⁺ (100), 98 (23), 69 (12), 68 (23), 56 (12), 55 (21), 43 (23), 42 (21), 41 (12), 39 (21).

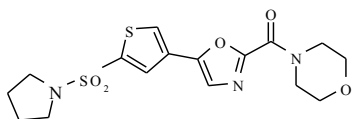


5-[5-тиофен(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-3-ил]-оксазол

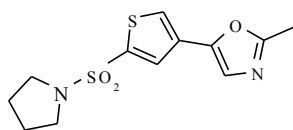
(2.15(25)). Коричневые кристаллы. Выход: 81 %, т. пл. 215-217 °С (ацетонитрил). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.53 (1H, с, оксазол); 8.24 (1H, с, оксазол); 8.14 (1H, с, тиофен); 7.91 (1H, с, тиофен); 3.24 (4H, уш. м, N(CH₂)₂ пирролидин); 1.70 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 284 [M]⁺ (100), 114 (13), 70 (32), 56 (23), 42 (43), 41 (12), 39 (12), 29 (17).



{5-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-3-ил]-оксазол-2-ил}-пирролидин-1-ил-метанон (2.15(26)). Коричневые кристаллы. Выход: 83%, т. пл. 218-220 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.34 (1H, с, оксазол); 8.15(1H, с, тиофен); 7.92 (1H, с, тиофен); 3.90 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 3.51 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 3.24 (4H, уш. м, N(CH₂)₂ пирролидин'); 1.89 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин); 1.71 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин'). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 381 [M]⁺ (40), 98 (10), 71 (5), 70 (100), 68 (5), 56 (13), 55 (18), 43 (6), 42 (34), 41 (22), 39 (9). Найдено, %: С 50.30; Н 5.03; N 11.07; S 16.83. C₁₆H₁₉N₃O₄S₂. Вычислено, %: С 50.38; Н 5.02; N 11.02; S 16.81. ^{13}C ЯМР (ДМСО-D₆) δ , м.д.: 23.43, 24.91, 25.98, 46.94, 48.25, 48.62, 124.33, 128.30, 128.82, 194.44, 138.24, 147.23, 153.82, 154.28.

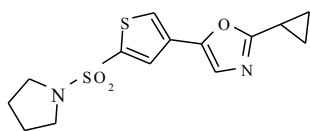


Морфолин-4-ил-{5-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-3-ил]-оксазол-2-ил}-метанон (2.15(27)). Коричневые кристаллы. Выход: 80%, т. пл. 208-210 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.53 (1H, с, оксазол); 8.14 (1H, с, тиофен); 7,91(1H, с,тиофен); 4.03 (2H, уш. м, N(CH₂) морфолин); 3.67 (6H, уш. м, N(CH₂)₃ морфолин); 3.24 (4H, уш. м, N(CH₂)₂ пирролидин); 1.70 (4H, уш. м, (CH₂)₂пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 397 [M]⁺ (2), 114 (11), 86 (100), 70 (39), 56 (26), 42 (53), 41 (21), 39 (6), 29 (6). Найдено, %: С 48.22; Н 4.82; N 10.62; S 16.16. C₁₆H₁₉N₃O₅S₂. Вычислено, %: С 48.35; Н 4.82; N 10.57; S 16.13. ^{13}C ЯМР (ДМСО-D₆) δ , м.д.: 24.92, 42.68, 47.10, 48.26, 66.03, 66.38, 123.91, 128.18, 128.90, 129.46, 138.18, 147.29, 153.16, 154.77.

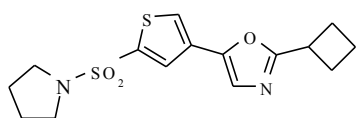


2-Метил-5-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-3-ил]-оксазол (2.15(28)). Коричневые кристаллы. Выход: 80 %, т. пл. 203-205 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.11 (1H, с, тиофен);

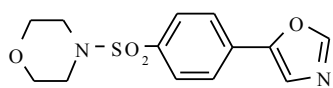
8.01 (1H, с, тиофен); 7.54 (1H, с, оксазол); 3.32 (4H, м, N(CH₂)₂ пирролидин); 2.46 (3H, с, CH₃); 1.70 (4H, м, (CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 298 [M]⁺ (100), 114 (51), 86 (15), 70 (24), 56 (54), 42 (45), 41 (47), 39 (54), 29 (43).



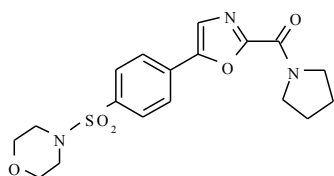
2-циклопропил-5-[5-(пирролидин-1-сульфонил) тиофен-3-ил]-оксазол (2.15(29)). Коричневые кристаллы. Выход: 82 %, т. пл. 175-177 °С (ацетонитрил). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.10 (1H, с, тиофен); 8.00 (1H, с, тиофен); 7.50 (1H, с, оксазол); 3.22 (4H, м, N(CH₂)₂ пирролидин); 2.14 (1H, м, CH); 1.70 (4H, м, (CH₂)₂ пирролидин); 1.07 (2H, м, CH₂); 1.00 (2H, м, CH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 324 [M]⁺ (100), 114 (34), 86 (100), 70 (24), 56 (13), 42 (34), 41 (33), 39 (23), 29 (33).



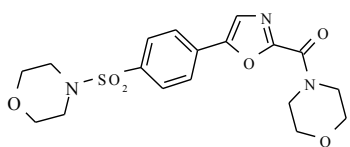
2-циклобутил-5-[5-(пирролидин-1-сульфонил) тиофен-3-ил]-оксазол (2.15(30)). Коричневые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 169-171 °С (ацетонитрил). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.14 (1H, с, тиофен); 8.03 (1H, с, тиофен); 7.58 (1H, с, оксазол); 3.68 (1H, м, CH); 3.23 (4H, м, N(CH₂)₂ пирролидин); 2.34 (4H, м, C₂H₄); 2.05 (1H, м, CH); 1.92 (1H, м, CH); 1.70 (4H, м, (CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 338 [M]⁺ (100), 98 (23), 71 (23), 70 (100), 68 (43), 56 (13), 55 (23), 43 (33), 42 (23), 41 (41), 39 (14).



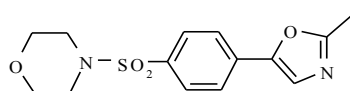
4-(4-оксазол-5-ил-бензолсульфонил)-морфолин (2.16(1)). Желтые кристаллы. Выход: 76 %, т. пл. 211-213 °С (ацетонитрил). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.29 (1H, с, оксазол); 8.11 (1H, с, оксазол); 8.00 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.75 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 3.65 (4H, уш. м, N(CH₂)₂ морфолин); 2.91 (4H, уш. м, (CH₂)₂ морфолин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 294 [M]⁺ (100), 115 (13), 98 (31), 86 (13), 70 (100), 56 (31), 55 (13), 42 (43), 41 (32), 29 (22).



{5-[4-(морфолин-4-сульфонил)-фенил]-оксазол-2-ил}-пирролидин-1-ил-метанон (2.16(2)). Желтые кристаллы. Выход: 79 %, т. пл. 251-254 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.06 (1H, с, оксазол); 8.05 (2H, д, *J* = 8.2, Ar); 7.83 (2H, д, *J* = 8.2, Ar); 3.96 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 3.65 (4H, уш. м, N(CH₂)₂ морфолин); 3.55 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 2.91 (4H, уш. м, (CH₂)₂ морфолин); 1.95 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 391 [M]⁺ (18), 115 (6), 98 (7), 86 (11), 70 (100), 56 (46), 55 (15), 42 (11), 41 (8), 29 (12). Найдено, %: С 55.15; Н 5.41; N 10.76; S 8.21. C₁₈H₂₁N₃O₅S. Вычислено, %: С 55.23; Н 5.41; N 10.73; S 8.19.

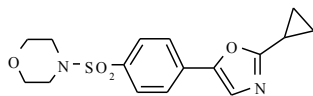


{5-[4-(морфолин-4-сульфонил)-фенил]-оксазол-2-ил}-морфолин-4-ил-метанон (2.16(3)). Желтые кристаллы. Выход: 76 %, т. пл. 200-203 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.07 (1H, с, оксазол); 8.06 (2H, д, *J* = 8.2, Ar); 7.84 (2H, д, *J* = 8.2, Ar); 4.10 (2H, уш. м, N(CH₂) морфолин); 3.70 (6H, уш. м, N(CH₂)₃ морфолин); 3.65 (4H, уш. м, N(CH₂)₂ морфолин'); 2.92 (4H, уш. м, (CH₂)₂ морфолин'). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 407 [M]⁺ (8), 321 (5), 320 (10), 171(7), 115 (14), 114 (8), 86 (100), 70 (12), 56 (83), 42 (21), 41 (6), 30 (10), 29 (26). Найдено, %: С 52.98; Н 5.20; N 10.27; S 7.88. C₁₈H₂₁N₃O₆S. Вычислено, %: С 53.06; Н 5.20; N 10.31; S 7.87. ¹³С ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 42.73, 45.94, 47.11, 65.36, 66.02, 66.38, 125.41, 125.64, 128.71, 130.96, 134.86, 150.12, 154.31, 154.75.



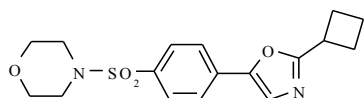
4-[4-(2-метил-оксазол-5-ил)-бензолсульфонил]-морфолин (2.16(4)). Желтые кристаллы. Выход: 82 %, т. пл. 232-234°С (ацетонитрил). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.93 (2H, д, *J* = 8.2, Ar); 7.80 (2H, д, *J* = 8.2, Ar); 7.79(1H, с, оксазол); 3.63 (4H, м, N(CH₂)₂ морфолин);

2.89 (4H, м, (CH₂)₂ морфолин); 2.25 (3H, с, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 308 [M]⁺ (100), 115 (13), 98 (13), 86 (21), 70 (100), 56 (22), 55 (31), 42 (18), 41 (18), 29 (19).



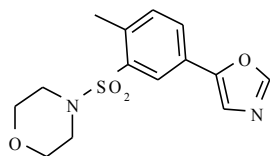
4-[4-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-бензолсульфонил]-

морфолин (2.16(5)). Светло-желтые кристаллы. Выход: 72 %, т. пл. 217-219 °С (ацетонитрил). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.91 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.79 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.76 (1H, с, оксазол); 3.63 (4H, м, N(CH₂)₂ морфолин); 2.88 (4H, м, (CH₂)₂ морфолин); 2.20 (1H, м, CH); 1.12 (2H, м, CH₂); 1.05 (2H, м, CH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 334 [M]⁺ (100), 115 (13), 98 (21), 86 (2), 70 (100), 56 (21), 55 (32), 42 (15), 41 (15), 29 (42).



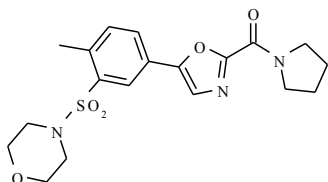
4-[4-[2-(3-метил-циклобутил)-оксазол-5-ил]-

бензолсульфонил}-морфолин (2.16(6)). Светло-желтые кристаллы. Выход: 71 %, т. пл. 230-232 °С (ацетонитрил). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.95 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.83 (1H, с, оксазол); 7.80 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 3.73 (1H, м, CH); 3.63 (4H, м, N(CH₂)₂ морфолин); 2.89 (4H, м, (CH₂)₂ морфолин); 2.36 (4H, м, C₂H₄); 2.05 (1H, м, CH); 1.95 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 348 [M]⁺ (100), 115 (23), 98 (12), 86 (32), 70 (100), 56 (52), 55 (13), 42 (34), 41 (11), 29 (5).

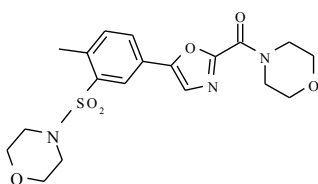


4-(2-метил-5-оксазол-5-ил-сульфонил)-морфолин (2.16(7)).

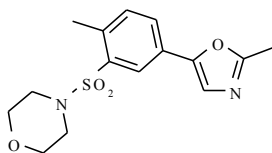
Светло-желтые кристаллы. Выход: 68 %, т. пл. 181-183 °С (ацетонитрил). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.27 (1H, с, оксазол); 8.12 (1H, с, оксазол); 8.04 (1H, с, H-5 Ar); 8.03 (1H, д, $J = 8.2$, H-2 Ar); 7.64 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 3.63 (4H, уш. м, N(CH₂)₂ морфолин); 3.07 (4H, уш. м, (CH₂)₂ морфолин); 2.62 (3H, с, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 308 [M]⁺ (100), 98 (12), 86 (22), 70 (100), 56 (13), 55 (24), 42 (13), 41 (16), 29 (17).



{5-[4-метил-3-(морфолин-4-сульфонил)-фенил]-оксазол-2-ил}-пирролидин-1-ил-метанон (2.16(8)). Желтые кристаллы. Выход: 70 %, т. пл. 158-160 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.12 (1H, с, оксазол); 8.04 (1H, с, H-5 Ar); 8.03 (1H, д, $J = 8.2$, H-2 Ar); 7.64 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 3.92 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 3.63 (4H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 3.53 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 3.07 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 2.62 (3H, с, CH_3); 1.91 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 405 $[\text{M}]^+$ (100), 98 (9), 86 (11), 70 (100), 56 (41), 55 (18), 42 (8), 41 (5), 29 (8). Найдено, %: С 56.22; Н 5.72; N 10.34; S 7.92. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 56.28; Н 5.72; N 10.36; S 7.91. ^{13}C ЯМР (DMSO-D_6) δ , м.д.: 20.17, 23.31, 25.87, 45.09, 46.84, 48.53, 65.52, 124.42, 125.16, 125.36, 129.02, 134.10, 135.72, 138.56, 149.98, 153.77, 154.63.

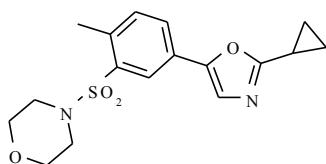


{5-[4-метил-3-(морфолин-4-сульфонил)-фенил]-оксазол-2-ил}-морфолин-4-ил-метанон (2.16(9)). Желтые кристаллы. Выход: 80%, т. пл. 162-164 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.12 (1H, с, оксазол); 8.05 (1H, с, H-5 Ar); 8.03 (1H, д, $J = 8.2$, H-2 Ar); 7.64 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 4.06 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ морфолин); 3.68 (6H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ морфолин); 3.63 (4H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ морфолин'); 3.07 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$ морфолин'); 2.62 (3H, с, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 421 $[\text{M}]^+$ (1), 114 (7), 86 (100), 70 (19), 56 (67), 42 (14), 30 (6), 29 (15). Найдено, %: С 54.07; Н 5.51; N 10.02; S 7.62. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 54.15; Н 5.50; N 9.97; S 7.61.



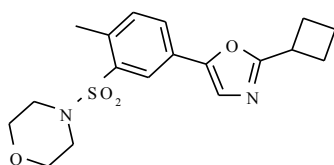
4-[2-метил-5-(2-метил-оксазол-5-ил) бензолсульфонил]-

морфолин (2.16(10)). Желтые кристаллы. Выход: 81 %, т. пл. 182-184 °С (ацетонитрил). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.11 (1H, с, оксазол); 8.01 (1H, с, H-5 Ar); 7.93 (1H, д, *J* = 8.2, H-2 Ar); 7.51 (1H, д, *J* = 8.2, H-6 Ar); 3.26 (4H, уш. м, N(CH₂)₂ морфолин); 2.39 (3H, с, CH₃); 1.79 (4H, уш. м, (CH₂)₂ морфолин); 1.80 (3H, с, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 322 [M]⁺ (100), 98 (23), 71 (32), 70 (100), 56 (13), 55 (42), 42 (16), 41 (13).



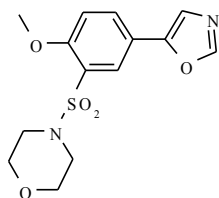
4-[5-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-2-метил-сульфонил]-

морфолин (2.16(11)). Желтые кристаллы. Выход: 85 %, т. пл. 141-143 °С (ацетонитрил). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.98 (1H, с, H-5 Ar); 7.85 (1H, д, *J* = 8.2, H-2 Ar); 7.62 (1H, с, оксазол); 7.54 (1H, д, *J* = 8.2, H-6 Ar); 3.62 (4H, уш. м, N(CH₂)₂морфолин); 3.06 (4H, уш. м, (CH₂)₂ морфолин); 2.59 (3H, с, CH₃); 2.19 (1H, м, CH); 1.09 (2H, м, CH₂); 1.02 (2H, м, CH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 348 [M]⁺ (100), 98 (14), 71 (41), 70 (100), 56 (41), 55 (16), 42 (33), 41 (41).



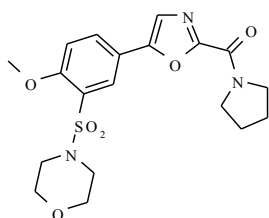
4-[5-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-2-метил-сульфонил]-

морфолин (2.16(12)). Светло-желтые кристаллы. Выход: 80 %, т. пл. 177-179 °С (ацетонитрил). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.01 (1H, с, H-5 Ar); 7.90 (1H, д, *J* = 8.2, H-2 Ar); 7.70 (1H, с, оксазол); 7.57 (1H, д, *J* = 8.2, H-6 Ar); 3.72 (1H, м, CH); 3.72 (4H, уш. м, N(CH₂)₂ морфолин); 3.06 (4H, уш. м, (CH₂)₂ морфолин); 2.59 (3H, с, CH₃); 2.35 (4H, м, C₂H₄); 2.06 (1H, м, CH); 1.95 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 362 [M]⁺ (21), 98 (23), 71 (15), 70 (100), 56 (51), 55 (41), 42 (24), 41 (52).



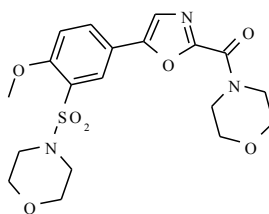
4-(2-метокси-5-оксазол-5-ил-бензолсульфонил)-морфолин

(2.16(13)). Желтые кристаллы. Выход: 71 %, т. пл. 199-201 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.33 (1H, с, оксазол); 8.12 (1H, с, оксазол); 8.05 (1H, д, $J = 8.2$, H-2 Ar); 7.92 (1H, с, H-5 Ar); 7.42 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 3.98 (3H, с, CH_3); 3.27 (4H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 3.94 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$ морфолин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 324 $[\text{M}]^+$ (100), 98 (14), 86 (15), 70 (100), 56 (53), 55 (41), 42 (29), 41 (47), 32 (22), 29 (30).



{5-[4-метокси-3-(морфолин-4-сульфонил)-фенил]-оксазол-2-ил}-пирролидин-1-ил-метанон (2.16(14)).

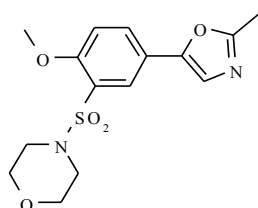
Желтые кристаллы. Выход: 72 %, т. пл. 164-167 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.12 (1H, с, оксазол); 8.05 (1H, д, $J = 8.2$, H-2 Ar); 7.92 (1H, с, H-5 Ar); 7.42 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 3.98 (3H, с, CH_3); 3.92 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 3.53 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 3.27 (4H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 1.90 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$ пирролидин); 3.94 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$ морфолин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 421 $[\text{M}]^+$ (100), 98 (11), 86 (12), 70 (100), 56 (35), 55 (17), 42 (87), 41 (5), 32 (19), 29 (10). Найдено, %: С 54.09; Н 5.51; N 10.00; S 7.62. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 54.15; Н 5.50; N 9.97; S 7.61. ^{13}C ЯМР (DMCO-D_6) δ , м.д.: 23.30, 25.21, 25.88, 46.81, 47.59, 48.53, 56.42, 114.14, 119.09, 123.03, 127.09, 130.85, 150.29, 153.81, 154.21, 156.99.



{5-[4-метокси-3-(морфолин-4-сульфонил)-фенил]-оксазол-2-ил}-морфолин-4-ил-метанон (2.16(15)).

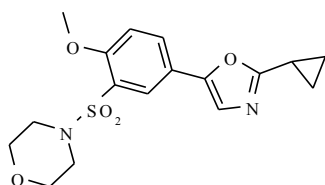
Желтые кристаллы. Выход: 81 %, т. пл.

148-150 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.09 (1H, д, $J = 8.9$, H-2 Ar); 8.07 (1H, с, оксазол); 7.93 (1H, с, H-5 Ar); 7.45 (1H, д, $J = 8.9$, H-6 Ar); 4.07 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ морфолин); 3.68 (3H, с, CH_3); 3.67 (6H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ морфолин); 3.60 (4H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ морфолин'); 3.13 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$ морфолин'). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 437 [M] $^+$ (3), 115 (7), 114 (9), 86 (100), 70 (16), 56 (57), 42 (16), 32 (23), 30 (6), 29 (18). Найдено, %: С 52.08; Н 5.30; N 9.65; S 7.34. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 52.17; Н 5.30; N 9.61; S 7.33.



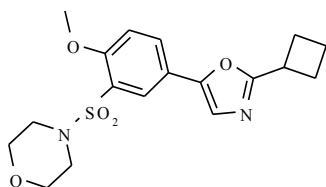
4-[2-метокси-5-(2-метил-оксазол-5-ил)-бензолсульфонил]-

морфолин (2.16(16)). Коричневые кристаллы. Выход: 88 %, т. пл. 148-150 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.96 (1H, д, $J = 2.1$, H-2 Ar); 7.94 (1H, дд, $J_1 = 2.1$, $J_2 = 8.6$, H-5 Ar); 7.53 (1H, с, оксазол); 7.38 (1H, д, $J = 8.6$, H-6 Ar); 3.94 (3H, с, CH_3O); 3.59 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 3.33 (3H, с, CH_3); 3.10 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$ морфолин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 338 [M] $^+$ (100), 98 (34), 71 (45), 70 (100), 42 (14), 41 (54), 32 (42).



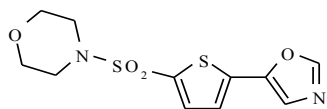
4-[5-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-2-метокси-

бензолсульфонил]-морфолин (2.16(17)). Желтые кристаллы. Выход: 85 %, т. пл. 161-163 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.93 (1H, с, H-2 Ar); 7.90 (1H, д, $J = 8.6$, H-5 Ar); 7.50 (1H, с, оксазол); 7.37 (1H, д, $J = 8.6$, H-6 Ar); 3.94 (3H, с, CH_3O); 3.59 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 3.11 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 2.17 (1H, м, CH); 1.06 (2H, м, CH_2); 0.99 (2H, м, CH_2). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 364 [M] $^+$ (100), 98 (12), 71 (53), 70 (100), 56 (19), 42 (17), 41 (14), 32 (29).



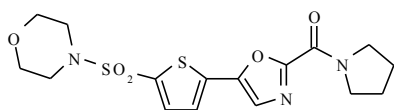
4-[5-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-2-метокси-

бензолсульфонил]-морфолин (2.16(18)). Желтые кристаллы. Выход: 69 %, т. пл. 146-148 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.96 (1H, д, $J = 8.6$, H-5 Ar); 7.94 (1H, с, H-2 Ar); 7.57 (1H, с, оксазол); 7.38 (1H, д, $J = 8.6$, H-6 Ar); 3.94 (3H, с, CH_3O); 3.70 (1H, м, CH); 3.59 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 3.11 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 2.34 (4H, м, C_2H_4); 2.04 (1H, м, CH); 1.93 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 378 $[\text{M}]^+$ (100), 98 (14), 71 (27), 70 (100), 56 (42), 55 (14), 42 (38), 41 (12), 32 (39).



4-(5-оксазол-5-ил-тиофен-2-сульфонил)-морфолин

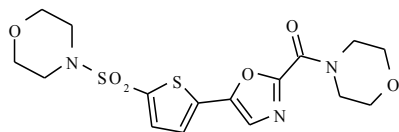
(2.16(19)). Желтые кристаллы. Выход: 85 %, т. пл. 232-234 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.28 (1H, с, оксазол); 7.90 (1H, с, оксазол); 7.73 (1H, д, $J = 4.9$, тиофен); 7.67 (1H, д, $J = 4.9$, тиофен); 3.70 (4H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 3.00 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$ морфолин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 300 $[\text{M}]^+$ (100), 98 (14), 86 (13), 70 (100), 56 (34), 55 (32), 42 (34), 41 (43), 30 (23), 29 (14).



{5-[5-(морфолин-4-сульфонил)-тиофен-2-ил]-оксазол-

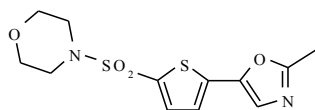
2-ил}-пирролидин-1-ил-метанон (2.16(20)). Желтые кристаллы. Выход: 69 %, т. пл. 210-212 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.90 (1H, с, оксазол); 7.73 (1H, д, $J = 4.9$, тиофен); 7.67 (1H, д, $J = 4.9$, тиофен); 3.94 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 3.70 (4H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 3.54 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 3.00 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 1.94 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 397 $[\text{M}]^+$ (4), 98 (20), 86 (11), 70 (100), 56 (67), 55 (28), 42 (17), 41 (12), 30 (8), 29 (17). Найдено, %: С 48.28; Н 4.82; N 10.53; S 16.16. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 48.35; Н 4.82; N

10.57; S 16.13. ^{13}C ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 23/42, 25.98, 45.90, 45.94, 47.02, 48.65, 65.25, 65.42, 124.87, 129.76, 134.67, 135.66, 144.92, 152.97, 153.48, 153.50.



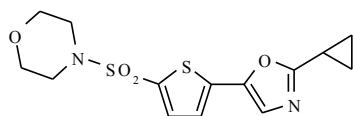
{5-[5-(морфолин-4-сульфонил)-тиофен-2-ил]-оксазол-

2-ил}-морфолин-4-ил-метанон (2.16(21)). Желтые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 185-188 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.00 (1H, с, оксазол); 7.75 (2H, м, Н-3,4 тиофен); 4.03 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$); 3.67 (10H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ морфолин, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ морфолин'); 2.99 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$ морфолин'). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 413 $[\text{M}]^+$ (7), 121 (7), 114 (17), 86 (94), 70 (25), 56 (100), 42 (32), 41 (9), 32 (8), 30 (13), 29 (34). Найдено, %: С 46.40; Н 4.64; N 10.11; S 15.54. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С 46.48; Н 4.63; N 10.16; S 15.51. ^{13}C ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 42.73, 45.95, 47.11, 65.25, 66.00, 66.34, 125.07, 126.78, 134.24, 134.52, 134.78, 145.54, 153.64, 154.45.



4-[5-(2-метил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонил]-

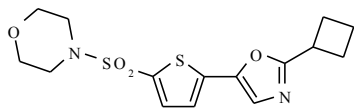
морфолин (2.16(22)). Желтые кристаллы. Выход: 80 %, т. пл. 155-157 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.67 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 7.64 (1H, с, оксазол); 7.56 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 3.67 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 2.96 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 2.49 (3H, с, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 314 $[\text{M}]^+$ (100), 98 (31), 70 (100), 69 (13), 68 (13), 56 (31), 55 (41), 41 (47), 39 (18).



4-[5-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-

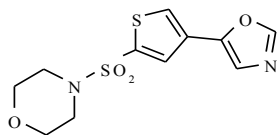
сульфонил]-морфолин (2.16(23)). Желтые кристаллы. Выход: 85 %, т. пл. 145-147 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.69 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 7.58 (1H, с, оксазол); 7.50 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 3.52 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 3.15 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 2.17 (1H, м, CH); 1.08 (2H, м,

CH_2); 1.01 (2H, м, CH_2). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 340 $[\text{M}]^+$ (100), 98 (24), 70 (100), 69 (33), 68 (43), 43 (11), 42 (42), 41 (42), 39 (26).



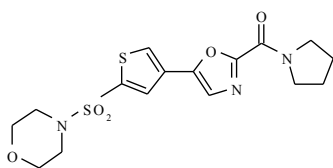
4-[5-(2-циклобутил-оксазол-5-ил) тиофен-2-сульфонил]

морфолин (2.16(24)). Желтые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 195-197 °С (ацетонитрил). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.68 (1H, с, оксазол); 7.67 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 7.59 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 3.62 (1H, м, СН); 3.52 (4H, м, N(CH₂)₂ морфолин); 3.15 (4H, м, (CH₂)₂ морфолин); 2.34 (4H, м, C₂H₄); 2.03 (1H, м, СН); 1.92 (1H, м, СН). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 354 $[\text{M}]^+$ (100), 98 (22), 70 (100), 69 (43), 68 (43), 56 (15), 55 (34), 43 (54), 42 (54), 41 (11), 39 (19).



4-(4-оксазол-5-ил-тиофен-2-сульфонил)-морфолин (2.16(25)).

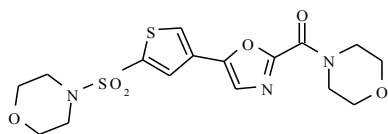
Желтые кристаллы. Выход: 85 %, т. пл. 187-189 °С (ацетонитрил). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.40 (1H, с, оксазол); 8.11 (1H, с, оксазол); 8.10 (1H, с, тиофен); 7.92 (1H, с, тиофен); 3.69 (4H, уш. м, N(CH₂)₂ морфолин); 2.99 (4H, уш. м, (CH₂)₂ морфолин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 300 $[\text{M}]^+$ (100), 98 (33), 86 (12), 70 (100), 56 (23), 55 (32), 41 (18), 39 (22), 30 (42), 29 (13).



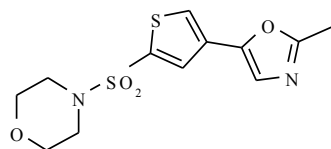
{5-[5-(морфолин-4-сульфонил)-тиофен-3-ил]-оксазол-2-ил}-пирролидин-1-ил-метанон (2.16(26)).

Желтые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 223-225 °С (ацетонитрил). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.40 (1H, с, оксазол); 8.10 (1H, с, тиофен); 7.92 (1H, с, тиофен); 3.91 (2H, уш. м, N(CH₂)₂ пирролидин); 3.69 (4H, уш. м, N(CH₂)₂ морфолин); 3.52 (2H, уш. м, N(CH₂)₂ пирролидин); 2.99 (4H, уш. м, (CH₂)₂ морфолин); 1.88 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 397 $[\text{M}]^+$ (4), 98 (11), 86 (10), 70 (100), 56 (57), 55 (23), 42 (18), 41 (14), 39 (6), 30 (8), 29 (18). Найдено, %: С

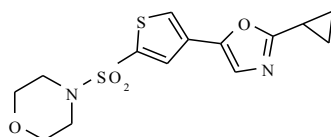
48.31; H 4.82; N 10.55; S 16.15. C₁₆H₁₉N₃O₅S₂. Вычислено, %: C 48.35; H 4.82; N 10.57; S 16.13. ¹³C ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 23.43, 25.98, 45.94, 46.97, 48.65, 65.25, 124.41, 128.56, 129.69, 130.26, 136.60, 147.12, 153.79, 154.30.



{5-[5-(морфолин-4-сульфонил)-тиофен-3-ил]-оксазол-2-ил}-морфолин-4-ил-метанон (2.16(27)). Коричневые кристаллы. Выход: 76 %, т. пл. 215-218 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 8.40 (1H, с, оксазол); 8.10 (1H, с, тиофен); 7.91 (1H, с, тиофен); 4.04 (2H, уш. м, N(CH₂) морфолин); 3.67(10H, уш. м, N(CH₂)₃ морфолин, N(CH₂)₂ морфолин'); 2.99 (4H, уш. м, (CH₂)₂ морфолин'). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (I_{отн} %): 413 [M]⁺ (15), 121 (15), 114 (12), 86 (90), 70 (30), 56 (100), 42 (25), 41 (15), 32 (7), 30 (12), 29 (29). Найдено, %: C 46.41; H 4.64; N 10.21; S 15.55. C₁₆H₁₉N₃O₆S₂. Вычислено, %: C 46.48; H 4.63; N 10.16; S 15.51. ¹³C ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 42.70, 45.94, 47.10, 65.27, 66.03, 66.37, 123.98, 128.43, 129.74, 130.23, 136.71, 147.18, 153.21, 154.77.

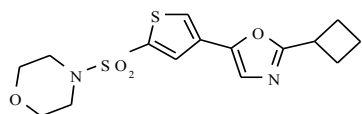


4-[4-(2-метил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонил]-морфолин (2.16(28)). Желтые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 207-209 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 8.18 (1H, с, тиофен); 7.98 (1H, с, тиофен); 7.54 (1H, с, оксазол); 3.68 (4H, м, N(CH₂)₂ морфолин); 2.96 (4H, м, (CH₂)₂ пирролидин); 2.46 (3H, с, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (I_{отн} %): 314 [M]⁺ (100), 98 (12), 71 (22), 70 (100), 68 (24), 56 (19), 55 (15), 43 (26), 42 (30), 41 (26), 39 (19).

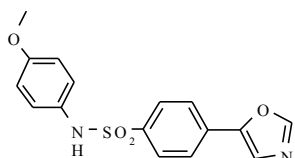


4-[4-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонил]-морфолин (2.16(29)). Желтые кристаллы. Выход: 79 %, т. пл. 183-185 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 8.17 (1H, с, тиофен); 7.97 (1H, с, тиофен); 7.51 (1H, с, оксазол); 3.68 (4H, м, N(CH₂)₂ морфолин); 2.96

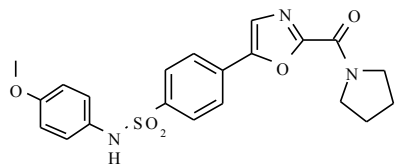
(4H, м, (CH₂)₂ морфолин); 2.15 (1H, м, CH); 1.08 (2H, м, CH₂); 1.02 (2H, м, CH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 340 [M]⁺ (100), 98 (23), 71 (51), 70 (100), 55 (17), 43 (36), 42 (54), 41 (27), 39 (19).



4-[4-(2-циклобутил-оксазол-5-ил) тиофен-2-сульфонил] морфолин (2.16(30)). Коричневые кристаллы. Выход: 86 %, т. пл. 172-174 °С (ацетонитрил). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.21 (1H, с, тиофен); 7.99 (1H, с, тиофен); 7.58 (1H, с, оксазол); 3.68 (4H, м, N(CH₂)₂ морфолин); 3.59 (1H, м, CH); 2.97 (4H, м, (CH₂)₂ морфолин); 2.34 (4H, м, C₂H₄); 2.05 (1H, м, CH); 1.94 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 354 [M]⁺ (40), 98 (30), 71 (51), 70 (100), 55 (56), 43 (69), 42 (28), 41 (21), 39 (21).

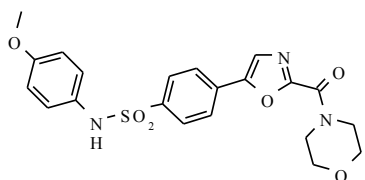


N-(4-метокси-фенил)-4-оксазол-5-ил-бензолсульфонамид (2.17(1)). Светло-фиолетовые кристаллы. Выход: 88 %, т. пл. 165-167 °С (ацетонитрил). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 9.85 (1H, с, NH); 8.36 (1H, с, оксазол); 7.96 (1H, с, оксазол); 7.92 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.75 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 6.97 (2H, д, $J = 8.9$, Ar'); 6.74 (2H, д, $J = 8.9$, Ar'); 3.68 (3H, с, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 330 [M]⁺ (100), 123 (23), 122 (100), 108 (16), 95 (39), 70 (25), 56 (25), 55 (37), 32 (21).



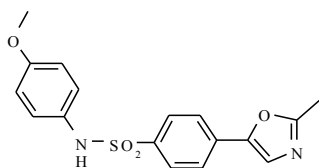
N-(4-метокси-фенил)-4-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-бензолсульфонамид (2.17(2)). Фиолетовые кристаллы. Выход: 83 %, т. пл. 208-210 °С (ацетонитрил). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 9.85 (1H, с, NH); 7.96 (1H, с, оксазол); 7.92 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.75 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 6.97 (2H, д, $J = 8.9$, Ar'); 6.74 (2H, д, $J = 8.9$, Ar'); 3.94 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 3.68 (3H, с, CH₃); 3.54 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 1.94 (4H,

уш. м, (CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 427 [M]⁺ (4), 123 (13), 122 (100), 108 (6), 95 (9), 70 (21), 56 (5), 55 (7), 32 (11). Найдено, %: С 58.97; Н 4.96; N 9.86; S 7.51. C₂₁H₂₁N₃O₅S. Вычислено, %: С 59.00; Н 4.95; N 9.83; S 7.50. ¹³С ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 23.30, 25.86, 46.86, 48.48, 55.10, 114.29, 123.79, 124.99, 125.64, 127.65, 129.72, 130.29, 139.52, 149.99, 153.66, 155.11, 156.69.



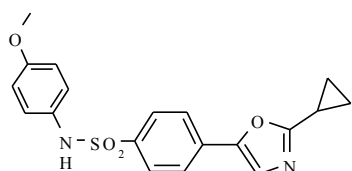
N-(4-метокси-фенил)-4-[2-(морфолин-4-карбонил)-

оксазол-5-ил]-бензолсульфонамид (2.17(3)). Светло-фиолетовые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 159-162 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹Н (300 МГц, DMSO- d₆), δ, м. д. (J , Гц): 9.85 (1H, с, NH); 7.96 (1H, с, оксазол); 7.91 (2H, д, $J = 8.2$, Ar), 7.75 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 6.97 (2H, д, $J = 8.5$, Ar'), 6.74 (2H, д, $J = 8.5$, Ar'); 4.07 (2H, уш. м, N(CH₂) морфолин); 3.68 (9H, уш. м, N(CH₂)₃ морфолин, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 443 [M]⁺ (1), 123 (11), 122 (100), 108 (5), 95 (9), 86 (8), 70 (6). Найдено, %: С 56.79; Н 4.78; N 9.50; S 7.24. C₂₁H₂₁N₃O₆S. Вычислено, %: С 56.88; Н 4.77; N 9.48; S 7.23. ¹³С ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 42.70, 47.10, 55.22, 66.00, 66.36, 114.40, 123.93, 125.11, 125.32, 127.78, 129.82, 130.29, 139.67, 150.17, 154.16, 154.76, 156.83.



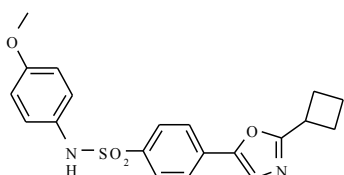
N-(4-метокси-фенил)-4-(2-метил-оксазол-5-ил)-

бензолсульфонамид (2.17(4)). Светло-фиолетовые кристаллы. Выход: 71 %, т. пл. 214-216 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.68 (1H, с, NH); 7.79 (2H, д, $J = 8.6$, Ar); 7.71 (2H, д, $J = 8.6$, Ar); 7.68 (1H, с, оксазол); 6.96 (2H, д, $J = 8.9$, Ar'); 6.80 (2H, д, $J = 8.9$, Ar'); 3.66 (3H, с, CH₃O); 2.52 (3H, с, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 344 [M]⁺ (100), 123 (34), 122 (100), 108 (23), 95 (41), 70 (52), 56 (32), 55 (15), 32 (51).



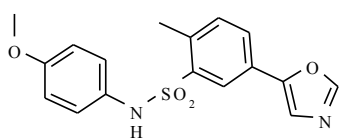
4-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-N-(4-метокси-фенил)-

бензолсульфонамид (2.17(5)). Светло-фиолетовые кристаллы. Выход: 77 %, т. пл. 169-171 °С (ацетонитрил). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.92 (1H, с, NH); 7.76 (2H, д, *J* = 8.6, Ar); 7.69 (2H, д, *J* = 8.6, Ar); 7.65 (1H, с, оксазол); 6.98 (2H, д, *J* = 8.9, Ar'); 6.78 (2H, д, *J* = 8.9, Ar'); 3.66 (3H, с, CH₃O); 2.16 (1H, м, CH); 1.09 (2H, м, CH₂); 1.03 (2H, м, CH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 370 [M]⁺ (100), 123 (14), 122 (100), 108 (23), 95 (42), 70 (41), 32 (21).



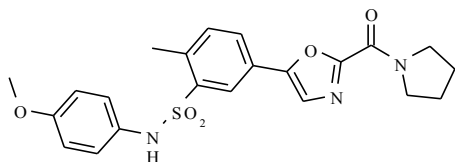
N-(4-метокси-фенил)-4-[2-(3-метил-циклобутил)-

оксазол-5-ил]-бензолсульфонамид (2.17(6)). Светло-фиолетовые кристаллы. Выход: 73 %, т. пл. 145-147 °С (ацетонитрил). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.91 (1H, с, NH); 7.81 (2H, д, *J* = 8.6, Ar); 7.72 (1H, с, оксазол); 7.70 (2H, д, *J* = 8.6, Ar); 6.97 (2H, д, *J* = 9.1, Ar'); 6.79 (2H, д, *J* = 9.1, Ar'); 3.70 (1H, м, CH); 3.66 (3H, с, CH₃O); 2.34 (4H, м, C₂H₄); 2.07 (1H, м, CH); 1.93 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 384 [M]⁺ (100), 123 (43), 122 (100), 108 (66), 95 (47), 70 (16), 56 (34), 55 (39), 32 (41).

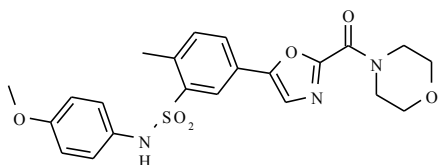


N-(4-метокси-фенил)-2-метил-5-оксазол-5-ил-

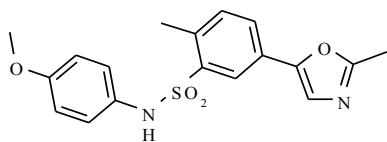
бензолсульфонамид (2.17(7)). Светло-фиолетовые кристаллы. Выход: 79 %, т. пл. 196-198 °С (ацетонитрил). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.15 (1H, с, NH); 8.28 (1H, с, оксазол); 8.12 (1H, с, оксазол); 7.96 (1H, с, H-5 Ar); 7.92 (1H, д, *J* = 8.2, H-2 Ar); 7.52 (1H, д, *J* = 8.2, H-6 Ar); 6.98 (2H, д, *J* = 8.2, Ar'); 6.79 (2H, д, *J* = 8.2, Ar'); 3.63 (3H, с, CH₃); 2.57 (3H, с, CH₃O); 1.89 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 344 [M]⁺ (100), 123 (14), 122 (100), 108 (43), 95 (23), 70 (45), 56 (46), 55 (35), 41 (15), 32 (46).



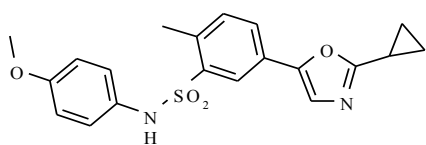
N-(4-метокси-фенил)-2-метил-5-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-бензолсульфонамид (2.17(8)). Фиолетовые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 173-175 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 10.15 (1H, с, NH); 8.12 (1H, с, оксазол); 7.96 (1H, с, H-5 Ar); 7.92 (1H, д, $J = 8.2$, H-2 Ar); 7.52 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 6.98 (2H, д, $J = 8.2$, Ar'); 6.79 (2H, д, $J = 8.2$, Ar'); 3.90 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 3.63 (3H, с, CH_3); 3.52 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 2.57 (3H, с, CH_3O); 1.89 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 441 $[\text{M}]^+$ (7), 123 (11), 122 (100), 108 (12), 98 (9), 95 (8), 70 (44), 56 (9), 55 (15), 41 (6), 32 (22). Найдено, %: C 59.78; H 5.26; N 9.48; S 7.28. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 59.85; H 5.25; N 9.52; S 7.26. ^{13}C ЯМР (DMSO-D_6) δ , м.д.: 19.69, 23.30, 25.87, 46.84, 48.51, 55.09, 114.37, 123.13, 124.17, 124.73, 127.65, 128.54, 129.47, 133.51, 137.88, 138.75, 150.02, 153.73, 154.55, 156.49.



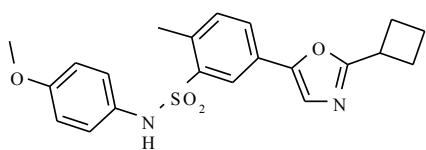
N-(4-метокси-фенил)-2-метил-5-[2-(морфолин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-бензолсульфонамид (2.17(9)). Фиолетовые кристаллы. Выход: 82 %, т. пл. 188-190 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 10.14 (1H, с, NH); 8.12 (1H, с, оксазол); 7.95 (1H, с, H-5 Ar); 7.92 (1H, д, $J = 8.2$, H-2 Ar); 7.52 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 6.98 (2H, д, $J = 8.5$, Ar'); 6.79 (1H, д, $J = 8.5$, Ar'); 4.04 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ морфолин); 3.67 (3H, с, CH_3O); 3.63 (6H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ морфолин); 2.57 (3H, с, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 457 $[\text{M}]^+$ (2), 123 (11), 122 (100), 95 (11), 86 (8), 70 (6), 56 (7), 42 (6). Найдено, %: C 57.71; H 5.07; N 9.15; S 7.02. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 57.76; H 5.07; N 9.18; S 7.01. ^{13}C ЯМР (DMSO-D_6) δ , м.д.: 19.69, 42.60, 47.00, 55.10, 65.91, 66.24, 114.37, 123.19, 123.73, 124.73, 124.78, 128.55, 129.45, 133.53, 137.95, 138.77, 150.10, 153.47, 154.65, 156.52.



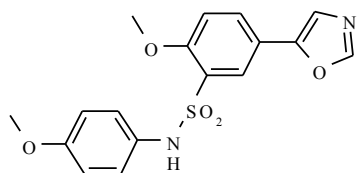
N-(4-метокси-фенил)-2-метил-5-(2-метил-оксазол-5-ил)-бензолсульфонамид (2.17(10)). Фиолетовые кристаллы. Выход: 85 %, т. пл. 196-198 °С (ацетонитрил). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO- d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.10 (1H, с, NH); 8.15 (1H, с, оксазол); 7.98 (1H, с, H-5 Ar); 7.90 (1H, д, *J* = 8.2, H-2 Ar); 7.54 (1H, д, *J* = 8.2, H-6 Ar); 6.95 (2H, д, *J* = 8.9, Ar'); 6.80 (1H, д, *J* = 8.9, Ar'); 3.67 (3H, с, CH₃O); 2.95 (3H, с, CH₃); 2.57 (3H, с, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 358 [M]⁺ (100), 123 (23), 122 (100), 95 (43), 70 (43), 56 (52), 42 (25).



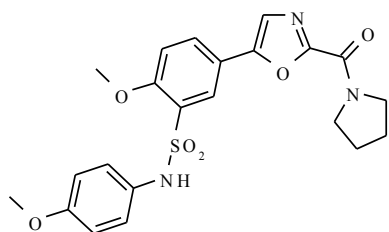
5-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-N-(4-метокси-фенил)-2-метил-бензолсульфонамид (2.17(11)). Светло-фиолетовые кристаллы. Выход: 86 %, т. пл. 209-211 °С (ацетонитрил). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO- d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.04 (1H, с, NH); 7.96 (1H, с, H-5 Ar); 7.74 (1H, д, *J* = 7.9, H-2 Ar); 7.51 (1H, с, оксазол); 7.42 (1H, д, *J* = 7.9, H-6 Ar); 6.99 (2H, д, *J* = 8.5, Ar'); 6.79 (1H, д, *J* = 8.5, Ar'); 3.65 (3H, с, CH₃O); 2.54 (3H, с, CH₃); 2.16 (1H, м, CH); 1.06 (2H, м, CH₂); 1.00 (2H, м, CH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 384 [M]⁺ (100), 123 (54), 122 (100), 95 (34), 86 (41), 70 (43), 56 (12), 42 (20).



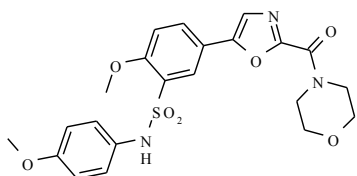
5-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-N-(4-метокси-фенил)-2-метил-бензолсульфонамид (2.17(12)). Светло-фиолетовые кристаллы. Выход: 72 %, т. пл. 230-232 °С (ацетонитрил). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO- d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.07 (1H, с, NH); 7.99 (1H, с, H-5 Ar); 7.79 (1H, д, *J* = 7.9, H-2 Ar); 7.59 (1H, с, оксазол); 7.44 (1H, д, *J* = 7.9, H-6 Ar); 6.99 (2H, д, *J* = 8.5, Ar'); 6.80 (1H, д, *J* = 8.5, Ar'); 3.70 (1H, м, CH); 3.64 (3H, с, CH₃O); 2.54 (3H, с, CH₃); 2.35 (4H, м, C₂H₄); 2.07 (1H, м, CH); 1.94 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 398 [M]⁺ (100), 123 (21), 122 (95), 95 (41), 86 (23), 70 (31), 56 (43), 42 (26).



2-метокси-N-(4-метокси-фенил)-5-оксазол-5-ил-бензолсульфонамид (2.17(13)). Светло-фиолетовые кристаллы. Выход: 83 %, т. пл. 214-216 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 9.77 (1H, с, NH); 8,27 (1H, с, оксазол); 7.97 (2H, уш. м, оксазол, H-2 Ar); 7,87 (1H, с, H-5 Ar); 7.35 (1H, д, $J = 7.2$, H-6 Ar); 7.01 (2H, д, $J = 7.2$, Ar'); 6.77 (2H, д, $J = 7.2$, Ar'); 3.99 (3H, с, CH_3O); 3.62 (3H, с, CH_3O). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 360 $[\text{M}]^+$ (100), 123 (33), 122 (87), 70 (37), 56 (25), 55 (46), 41 (26), 32 (53).

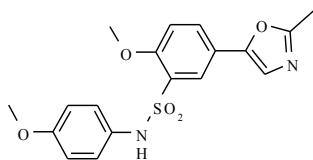


2-метокси-N-(4-метокси-фенил)-5-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-бензолсульфонамид (2.17(14)). Фиолетовые кристаллы. Выход: 72 %, т. пл. 235-237 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 9.77 (1H, с, NH); 7.97 (2H, уш. м, оксазол, H-2 Ar); 7,87 (1H, с, H-5 Ar); 7.35 (1H, д, $J = 7.2$, H-6 Ar); 7.01 (2H, д, $J = 7.2$, Ar'); 6.77 (2H, д, $J = 7.2$, Ar'); 3.99 (3H, с, CH_3O); 3.89 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 3.62 (3H, с, CH_3O); 3.51 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 1.89 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 457 $[\text{M}]^+$ (6), 123 (13), 122 (100), 108 (9), 98 (6), 95 (11), 70 (34), 56 (8), 55 (12), 41 (7), 32 (18). Найдено, %: С 57.70; Н 5.07; N 9.21; S 7.02. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 57.76; Н 5.07; N 9.18; S 7.01. ^{13}C ЯМР (DMCO-D_6) δ , м.д.: 23.30, 25.86, 46.79, 48.50, 55/04, 56.49, 113.83, 1114.18, 118.93, 123.00, 123.09, 125.99, 127.32, 129.83, 131.04, 150.10, 153.77, 154.15, 156.40, 156.77.

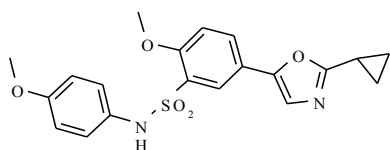


2-метокси-N-(4-метокси-фенил)-5-[2-(морфолин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-бензолсульфонамид (2.17(15)). Светло-фиолетовые

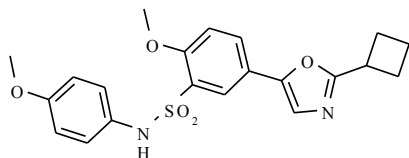
кристаллы. Выход: 79 %, т. пл. 149-152 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 9.77 (1H, с, NH); 7.97 (2H, уш. м, оксазол, H-2 Ar); 7.87 (1H, с, H-5 Ar); 7.36 (1H, д, $J = 7.2$, H-6 Ar); 7.01 (2H, д, $J = 7.2$, Ar'); 6.67 (2H, д, $J = 7.2$, Ar'); 4.04 (2H, уш. м, N(CH $_2$) морфолин); 3.99 (3H, с, CH $_3$ O); 3.65 (3H, с, CH $_3$ O); 3.63 (6H, уш. м, N(CH $_2$) $_3$ морфолин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 473 [M] $^+$ (2), 123 (8), 122 (100), 95 (8), 86 (9), 70 (7), 56 (5), 42 (5). Найдено, %: С 60.33; Н 5.30; N 9.57; S 7.34. C $_{22}$ H $_{23}$ N $_3$ O $_7$ S. Вычислено, %: С 60.40; Н 5.30; N 9.60; S 7.33. ^{13}C ЯМР (ДМСО-D $_6$) δ , м.д.: 42.57, 46.98, 555.04, 56.50, 65.91, 66.24, 113.83, 114.17, 118.80, 122.56, 123.13, 126.02, 127.28, 129.80, 131.04, 131.84, 150.17, 153.05, 154.67, 156.41, 156.80.



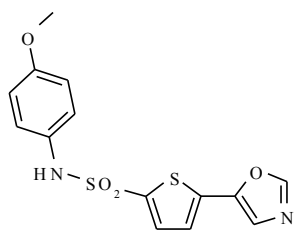
2-метокси-N-(4-метокси-фенил)-5-(2-метил-оксазол-5-ил)-бензолсульфонамид (2.17(16)). Светло-фиолетовые кристаллы. Выход: 76 %, т. пл. 182-184 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 9.71 (1H, с, NH); 7.84 (2H, уш. м, оксазол, H-2 Ar); 7,46(1H, с, H-5 Ar); 7.29 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 6.99 (2H, д, $J = 8.9$, Ar'); 6.77 (2H, д, $J = 8.9$, Ar'); 3.95 (3H, с, CH $_3$ O); 3.63 (3H, с, CH $_3$); 2.45 (3H, с, CH $_3$ O). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 374 [M] $^+$ (100), 123 (32), 122 (75), 108 (14), 70 (54), 56 (12), 55 (15), 41 (17), 32 (32).



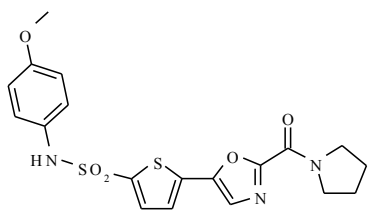
5-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-2-метокси-N-(4-метокси-фенил)-бензолсульфонамид (2.17(17)). Фиолетовые кристаллы. Выход: 69 %, т. пл. 222-224 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 9.71 (1H, с, NH); 7,83 (1H, с, H-5 Ar); 7.83 (1H, д, $J = 8.9$, H-2 Ar); 7.44 (1H, с, оксазол); 7.27 (1H, д, $J = 8.9$, H-6 Ar); 7.00 (2H, д, $J = 8.9$, Ar'); 6.76 (2H, д, $J = 8.9$, Ar'); 3.95 (3H, с, CH $_3$ O); 3.63 (3H, с, CH $_3$ O); 2.15 (1H, м, CH); 1.03 (2H, м, CH $_2$); 0.96 (2H, м, CH $_2$). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 400 [M] $^+$ (100), 123 (25), 122 (92), 70 (42), 56 (38), 55 (44), 41 (37), 32 (42).



5-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-2-метокси-N-(4-метокси-фенил) бензолсульфонамид (2.17(18)). Светло-фиолетовые кристаллы. Выход: 42 %, т. пл. 203-205 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 9.71 (1H, с, NH); 7.87 (1H, д, $J = 9.1$, H-2 Ar); 7.85 (1H, с, H-5 Ar); 7.51 (1H, с, оксазол); 7.28 (1H, д, $J = 9.1$, H-6 Ar); 7.00 (2H, д, $J = 8.9$, Ar'); 6.76 (2H, д, $J = 8.9$, Ar'); 3.95 (3H, с, CH_3O); 3.67 (1H, м, CH); 3.63 (3H, с, CH_3O); 2.33 (4H, м, C_2H_4); 2.01 (1H, м, CH); 1.90 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 414 $[\text{M}]^+$ (100), 123 (41), 95 (31), 70 (37), 56 (26), 55 (23), 41 (22), 32 (48).

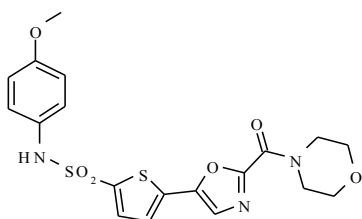


4-метокси-фенил-амид 5-оксазол-5-ил-тиофен-2-сульфоновой кислоты (2.17(19)). Светло-фиолетовые кристаллы. Выход: 84 %, т. пл. 236-238 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 10.25 (1H, с, NH); 8.32 (1H, с, оксазол); 7.92 (1H, с, оксазол); 7.55 (1H, д, $J = 3.6$, тиофен); 7.48 (1H, д, $J = 3.6$, тиофен); 7.06 (2H, д, $J = 8.5$, Ar); 6.86 (2H, д, $J = 8.5$, Ar); 3.69 (3H, с, CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 336 $[\text{M}]^+$ (100), 123 (13), 122 (85), 108 (45), 98 (46), 95 (36), 70 (24), 56 (44), 55 (23), 41 (32), 32 (9).

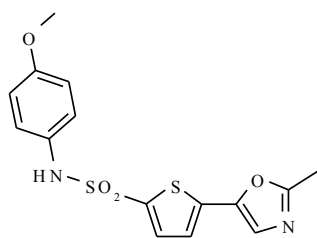


(4-метокси-фенил)-амид 5-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфоновой кислоты (2.17(20)). Светло-фиолетовые кристаллы. Выход: 80 %, т. пл. 208-210 °С (ацетонитрил). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 10.25 (1H, с, NH); 7.92 (1H, с, оксазол); 7.55 (1H, д, $J = 3.6$, тиофен); 7.48 (1H, д, $J = 3.6$, тиофен); 7.06 (2H, д, $J = 8.5$, Ar); 6.86 (2H, д, $J = 8.5$, Ar); 3.88 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 3.69 (3H, с, CH_3); 3.50

(2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 1.87 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 433 [M]⁺ (1), 123 (11), 122 (100), 108 (5), 98 (8), 95 (12), 70 (21), 56 (10), 55 (13), 41 (5), 32 (11). Найдено, %: С 52.57; Н 4.42; N 9.65; S 14.82. С₁₉Н₁₉Н₃ОS₂. Вычислено, %: С 52.64; Н 4.42; N 9.69; S 14.79. ¹³С ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 23.30, 25.84, 46.86, 48.49, 55.14, 114.39, 123.97, 125.10, 125.85, 129.34, 133.06, 133.56, 140.22, 145.37, 153.40, 154.44, 157.00.

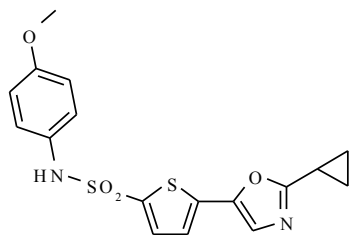


(4-метокси-фенил)-амид 5-[2-(морфолин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфоновой кислоты (2.17(21)). Светло-фиолетовые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 188-190 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹Н (300 МГц, DMSO- d₆), δ, м. д. (J , Гц): 10.27 (1H, с, NH); 7.92 (1H, с, оксазол); 7.56 (1H, д, J = 3.3, тиофен); 7.48 (1H, д, J = 3.3, тиофен); 7.05 (2H, д, J = 8.2, Ar); 6.86 (2H, д, J = 8.2, Ar); 4.00 (2H, уш. м, N(CH₂) морфолин); 3.69 (3H, с, CH₃O); 3.65 (6H, уш. м, N(CH₂)₃ морфолин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 449 [M]⁺ (1), 123 (11), 122 (100), 95 (10), 86 (7), 70 (15), 56 (7), 42 (7). Найдено, %: С 50.69; Н 4.26; N 9.32; S 14.29. С₁₉Н₁₉Н₃О₆S₂. Вычислено, %: С 50.77; Н 4.26; N 9.35; S 14.26. ¹³С ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 42.60, 46.99, 55.16, 65.87, 66.21, 114.40, 123.98, 124.67, 125.92, 129.34, 133.05, 133.42, 140.29, 145.44, 153.39, 154.36, 157.02.

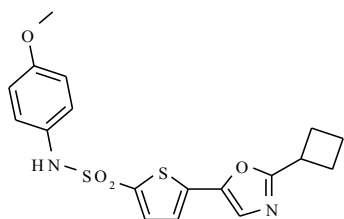


(4-метокси-фенил)-амид 5-(2-метил-оксазол-5-ил) тиофен-2-сульфоновой кислоты (2.17(22)). Светло-фиолетовые кристаллы. Выход: 68 %, т. пл. 228-230 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м.д. (J , Гц): 10.17 (1H, с, NH); 7.55 (1H, с, оксазол); 7.42 (1H, д, J = 3.9, тиофен); 7.35 (1H, д, J = 3.9, тиофен); 7.05 (2H, д, J = 8.9, Ar); 6.86 (2H, д, J = 8.9, Ar); 3.69 (3H, с, CH₃); 2.49

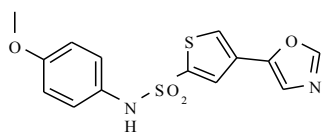
(3H, с, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 350 [M]⁺ (100), 123 (24), 122 (87), 108 (25), 98 (35), 95 (46), 70 (42), 56 (26), 55 (44), 41 (66), 32 (32).



(4-метокси-фенил)-амид 5-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфоновой кислоты (2.17(23)). Светло-фиолетовые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 178-180 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м.д. (J , Гц): 10.15 (1H, с, NH); 7.52 (1H, с, оксазол); 7.40 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 7.33 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 7.03 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 6.85 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 3.69 (3H, с, CH₃); 2.15 (1H, м, CH); 1.08 (2H, м, CH₂); 0.98 (2H, м, CH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 376 [M]⁺ (100), 123 (42), 122 (98), 108 (25), 98 (48), 95 (42), 70 (31), 56 (34), 55 (42), 41 (35), 32 (22).

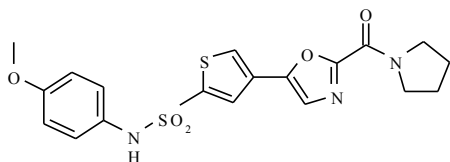


(4-метокси-фенил)-амид 5-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфоновой кислоты (2.17(24)). Фиолетовые кристаллы. Выход: 80 %, т. пл. 208-210 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м.д. (J , Гц): 10.16 (1H, с, NH); 7.59 (1H, с, оксазол); 7.40 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 7.37 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 7.04 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 6.85 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 3.69 (3H, с, CH₃); 3.67 (1H, м, CH); 2.31 (4H, м, C₂H₄); 2.04 (1H, м, CH); 1.91 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 390 [M]⁺ (100), 123 (22), 122 (95), 108 (45), 98 (36), 95 (46), 70 (35), 41 (35), 32 (63).



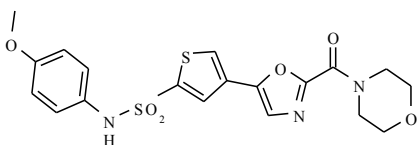
4-метокси-фенил-амид 4-оксазол-5-ил-тиофен-2-сульфоновой кислоты (2.17(25)). Светло-фиолетовые кристаллы. Выход: 68 %, т. пл. 189-191 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м.д. (J , Гц): 10.19

(1H, с, NH); 8.30 (1H, с, оксазол); 8.23 (1H, с, оксазол); 7.87 (1H, с, тиофен); 7.85 (1H, с, тиофен); 7.05 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 6.86 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 3.69 (3H, с, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 336 [M]⁺ (100), 123 (42), 70 (34), 56 (52), 55 (15), 42 (34), 41 (32), 39 (45).



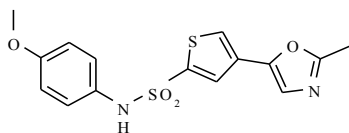
(4-метокси-фенил)-амид 4-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфоной кислоты (2.17(26)).

Фиолетовые кристаллы. Выход: 79 %, т. пл. 209-211 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м.д. (J , Гц): 10.19 (1H, с, NH); 8.23 (1H, с, оксазол); 7.87 (1H, с, тиофен); 7.85 (1H, с, тиофен); 7.05 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 6.86 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 3.89 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 3.69 (3H, с, CH₃); 3.51 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 1.88 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 433 [M]⁺ (11), 123 (11), 122 (100), 98 (5), 95 (20), 70 (30), 56 (11), 55 (13), 42 (9), 41 (11), 39 (5). Найдено, %: С 52.60; Н 4.42; N 9.74; S 14.83. С₁₉Н₁₉Н₃ОS₂. Вычислено, %: С 52.64; Н 4.42; N 9.69; S 14.79. ¹³С ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 23.30, 25.86, 46.81, 48.48, 55.16, 114.37, 124.01, 124.07, 127.39, 128.84, 128.92, 129.38, 142.20, 146.95, 153.66, 154.07, 157.02.



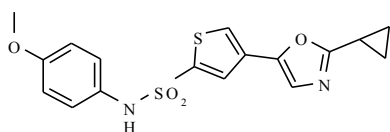
(4-метокси-фенил)-амид 4-[2-(морфолин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфоной кислоты (2.17(27)).

Фиолетовые кристаллы. Выход: 79 %, т. пл. 204-206 °С (ацетонитрил). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO- d₆), δ, м. д. (J , Гц): 10.19 (1H, с, NH); 8.22 (1H, с, оксазол); 7.86 (1H, с, тиофен); 7,84(1H, с, тиофен); 7.04 (2H, д, $J = 8.5$, Ar); 6.86 (2H, д, $J = 8.5$, Ar); 4.02 (2H, уш. м, N(CH₂) морфолин); 3.69 (3H, с, CH₃O); 3,65(6H, уш. м, N(CH₂)₃ морфолин). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 449 [M]⁺ (2), 123 (10), 122 (100), 95 (14), 86 (9), 70 (7), 56 (8), 42 (7). Найдено, %: С 50.72; Н 4.26; N 9.31; S 14.30. С₁₉Н₁₉Н₃О₆S₂. Вычислено, %: С 50.77; Н 4.26; N 9.35; S 14.26.



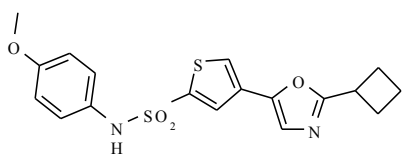
(4-метокси-фенил)-амид 4-(2-метил-оксазол-5-ил)

тиофен-2-сульфоновой кислоты (2.17(28)). Фиолетовые кристаллы. Выход: 82 %, т. пл. 175-177 °С (ацетонитрил). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м.д. (*J*, Гц): 10.13 (1H, с, NH); 8.00 (1H, с, тиофен); 7.74 (1H, с, тиофен); 7.45 (1H, с, оксазол); 7.05 (2H, д, *J* = 8.9, Ar); 6.84 (2H, д, *J* = 8.9, Ar); 6.39 (3H, с, CH₃); 2.50 (3H, с, CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 350 [M]⁺ (100), 123 (23), 122 (100), 98 (21), 95 (34), 70 (46), 56 (41), 55 (34), 42 (79), 41 (63), 39 (46).



(4-метокси-фенил)-амид 4-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфоновой кислоты (2.17(29)).

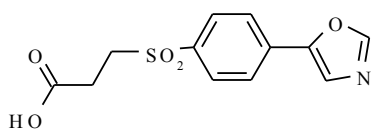
Светло-фиолетовые кристаллы. Выход: 69 %, т. пл. 139-141 °С (ацетонитрил). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м.д. (*J*, Гц): 10.13 (1H, с, NH); 7.98 (1H, с, тиофен); 7.73 (1H, с, тиофен); 7.42 (1H, с, оксазол); 7.03 (2H, д, *J* = 8.9, Ar); 6.86 (2H, д, *J* = 8.9, Ar); 3.69 (3H, с, CH₃); 2.12 (1H, м, CH); 1.05 (2H, м, CH₂); 0.97 (2H, м, CH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 376 [M]⁺ (100), 123 (34), 122 (100), 98 (43), 95 (23), 70 (34), 56 (14), 55 (43), 42 (43), 41 (52), 39 (12).



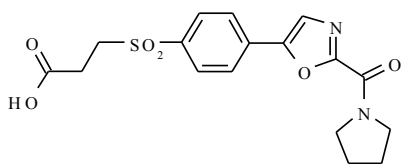
(4-метокси-фенил)-амид 4-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфоновой кислоты (2.17(30)).

Фиолетовые кристаллы. Выход: 86 %, т. пл. 223-225 °С (ацетонитрил). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м.д. (*J*, Гц): 10.14 (1H, с, NH); 8.03 (1H, с, тиофен); 7.76 (1H, с, тиофен); 7.49 (1H, с, оксазол); 7.04 (2H, д, *J* = 8.9, Ar); 6.85 (2H, д, *J* = 8.9, Ar); 3.69 (3H, с, CH₃); 3.63 (1H, м, CH); 2.33 (4H, м, C₂H₄); 2.01 (1H, м, CH); 1.92 (1H, м, CH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 390 [M]⁺ (100), 123 (42), 95 (34), 70 (45), 56 (36), 55 (72), 42 (45), 41 (12), 39 (53).

Общая методика соединений 2.19(1-30), 2.20(1-30). В смеси 1 мл воды и 0.2 мл диоксана при перемешивании растворяли 0.1 г сульфита натрия и 0.01 г гидрокарбоната натрия. Реакционную массу нагревали до 60 °С и добавляли в раствор 0.001 моль сульфохлорида **2.13(1-30)** при pH = 9. Далее реакционную массу выдерживали в течение 1 часа при 70 °С, после добавляли 0.068 моль уксусной кислоты и 0.0015 моль акриловой или кротоновой кислоты. Реакционную массу выдерживали при перемешивании и комнатной температуре 12 часов, после прибавляли 30 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 20 мл воды, сушили. Соединения **2.19(1-30), 2.20(1-30)** перекристаллизовывали из этанола.

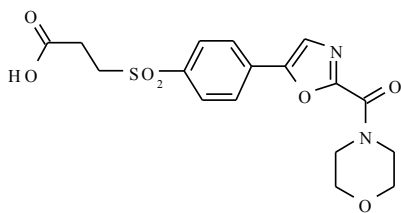


3-(4-оксазол-5-ил-сульфонил) пропионовой кислоты (2.19(1)). Белые кристаллы. Выход: 65 %, т. пл. 185-187 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.24 (1H, с, оксазол); 8.05 (1H, с, оксазол); 8.00 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.93 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 3.61 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.55 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 281 $[\text{M}]^+$ (21), 185 (6), 115 (6), 98 (8), 71 (5), 70 (100), 56 (9), 55 (14), 42 (28), 41 (18), 39 (6), 32 (5). Найдено, %: С 57.16; Н 5.94; N 5.00; S 11.42. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 51.24; Н 3.94; N 4.98; S 11.40.



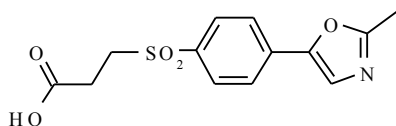
3-{4-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]бензолсульфонил}-пропионовой кислоты (2.19(2)). Белые кристаллы. Выход: 56 %, т. пл. 225-227 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.90 (1H, с, оксазол); 7.73 (1H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.67 (1H, д, $J = 8.2$, Ar); 3.94 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 3.62 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 3.54 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 2.54 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 1.94 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$ пирролидин); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 378 $[\text{M}]^+$ (100), 185 (24), 115 (45),

98 (100), 71 (43), 56 (35), 55 (42), 42 (43), 41 (52), 39 (63), 32 (15). Найдено, %: С 53.90; Н 4.79; N 7.44; S 8.49. $C_{17}H_{18}N_2O_6S$. Вычислено, %: С 53.96; Н 4.79; N 7.40; S 8.47.



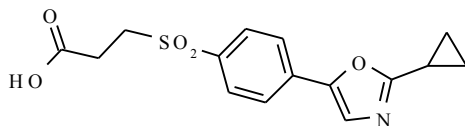
3-[4-[2-(морфолин-4-карбонил)-оксазол-5-

ил]бензолсульфонил}-пропионовой кислоты (2.19(3)). Белые кристаллы. Выход: 82 %, т. пл. 211-213 °С (этанол). ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 7.88 (4H, с, Ar); 7.53 (1H, с, оксазол); 4.24 (2H, уш. м, $N(CH_2)$ морфолин); 3.81 (6H, уш. м, $N(CH_2)_3$ морфолин); 3.25 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.00 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 394 $[M]^+$ (100), 305 (24), 185 (43), 171 (23), 115 (14), 86 (100), 70 (32), 56 (15), 42 (24), 41 (62), 32 (32), 29 (42). Найдено, %: С 51.70; Н 4.60; N 7.14; S 8.15. $C_{17}H_{18}N_2O_7S$. Вычислено, %: С 51.77; Н 4.60; N 7.10; S 8.13.



3-[4-(2-метил-оксазол-5-ил)-бензолсульфонил]-

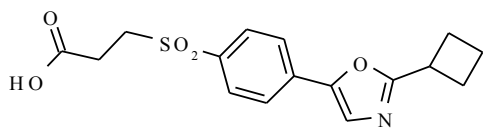
пропионовой кислоты (2.19(4)). Белые кристаллы. Выход: 75%, т. пл. 204-206 °С (этанол). ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 7.87 (4H, м, Ar); 8.04 (1H, с, оксазол); 3.65 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.61 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.25 (3H, с, CH_3); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 295 $[M]^+$ (100), 185 (14), 115 (43), 98 (24), 71 (25), 56 (43), 55 (32), 42 (26), 41 (32), 39 (63), 32 (35).



3-[4-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-

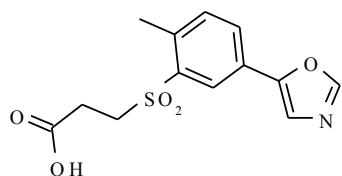
бензолсульфонил]-пропионовой кислоты (2.19(5)). Белые кристаллы. Выход: 79 %, т. пл. 211-213° С (этанол). ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 7.86 (4H, м, Ar); 7.72 (1H, с, оксазол); 3.65 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.59 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.19 (1H, м, CH); 1.09 (2H, м, CH_2); 1.05 (2H, м, CH_2); (ОН в обмене). Масс-

спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 321 $[M]^+$ (100), 185 (24), 115 (13), 98 (43), 71 (43), 70 (100), 56 (42), 55 (23), 42 (32), 41 (32), 39 (12), 32 (25).



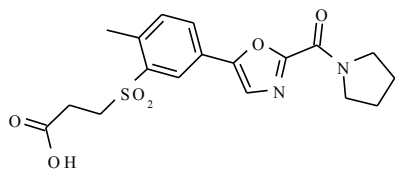
3-[4-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-

бензолсульфонил]-пропионовой кислоты (2.19(6)). Серые кристаллы. Выход: 63 %, т. пл. 195-197 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.91 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.86 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.79 (1H, с, оксазол); 3.72 (1H, м, CH); 3.62 (2H, т, $J = 7.0$, CH $_2$); 2.39 (2H, т, $J = 7.0$, CH $_2$); 2.36 (4H, м, C $_2$ H $_4$); 2.04 (1H, м, CH); 1.95 (1H, м, CH); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 335 $[M]^+$ (100), 185 (26), 115 (42), 98 (35), 71 (45), 56 (42), 55 (23), 42 (35), 41 (19), 39 (23), 32 (23).



3-(2-метил-5-оксазол-5-ил-бензолсульфонил)-

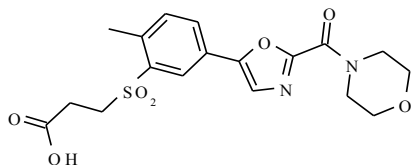
пропионовой кислоты (2.19(7)). Белые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 141-143 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.20 (1H, с, оксазол); 7.94 (1H, с, H-5 Ar); 7.92 (1H, д, $J = 8.2$, H-2 Ar); 7.50 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 3.65 (2H, т, $J = 7.0$, CH $_2$); 2.63 (3H, с, CH $_3$); 2.59 (2H, т, $J = 7.0$, CH $_2$); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 295 $[M]^+$ (100), 98 (42), 71 (43), 56 (45), 55 (45), 42 (35), 41 (45). Найдено, %: С 52.80; Н 4.44; N 4.77; S 10.88. C $_{13}$ H $_{13}$ NO $_5$ S. Вычислено, %: С 52.87; Н 4.44; N 4.74; S 10.86.



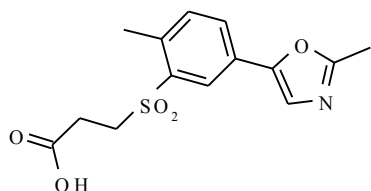
3-{2-метил-5-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-

ил]-бензолсульфонил}-пропионовой кислоты (2.19(8)). Белые кристаллы. Выход: 72 %, т. пл. 160-162 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.12 (1H, с, оксазол); 8.04 (1H, с, H-5 Ar); 8.03 (1H, д, $J = 8.2$, H-2 Ar); 7.64 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 3.92 (2H, уш. м, N(CH $_2$) пирролидин); 3.65 (2H, т, $J = 7.0$,

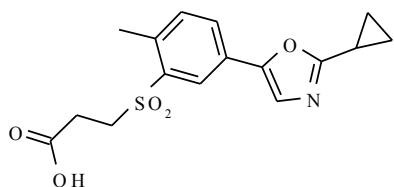
CH₂); 3.53 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 2.62 (3H, с, CH₃); 2.59 (2H, т, $J = 7.0$, CH₂); 1.91 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 392 [M]⁺ (100), 98 (42), 86 (19), 56 (24), 55 (24), 42 (23), 41 (26), 29 (36). Найдено, %: С 55.02; Н 5.14; N 7.17; S 8.19. C₁₈H₂₀N₂O₆S. Вычислено, %: С 55.09; Н 5.14; N 7.14; S 8.17.



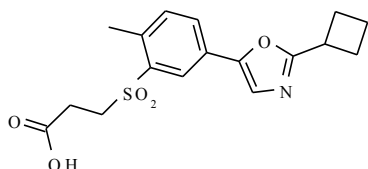
3-{2-метил-5-[2-(пирролидин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-бензолсульфонил}-пропионовой кислоты (2.19(9)). Белые кристаллы. Выход: 75%, т. пл. 120-123 °С (этанол). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.11 (1H, с, оксазол); 8.03 (1H, с, Н-5 Ar); 7.99 (1H, д, $J = 8.2$, Н-2 Ar); 7.62 (1H, д, $J = 8.2$, Н-6 Ar); 4.06 (2H, уш. м, N(CH₂) морфолин); 3.68 (6H, уш. м, N(CH₂)₃ морфолин); 3.60 (2H, т, $J = 7.0$, CH₂); 2.61 (3H, с, CH₃); 2.59 (2H, т, $J = 7.0$, CH₂); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 408 [M]⁺ (100), 319 (23), 185 (24), 130 (12), 114 (42), 89 (16), 70 (32), 56 (23), 42 (52), 41 (32), 39 (12), 32 (32), 29 (23). Найдено, %: С 52.96; Н 4.94; N 6.89; S 7.87. C₁₈H₂₀N₂O₇S. Вычислено, %: С 56.28; Н 5.72; N 10.36; S 7.91.



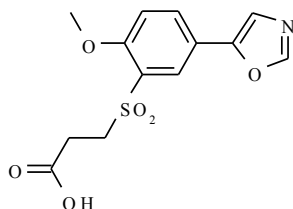
3-{2-метил-5-[2-метил-оксазол-5-ил]-бензолсульфонил}-пропионовой кислоты (2.19(10)). Белые кристаллы. Выход: 80 %, т. пл. 186-188 °С (этанол). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.09 (1H, с, оксазол); 8.03 (1H, с, Н-5 Ar); 7.95 (1H, д, $J = 8.2$, Н-2 Ar); 7.58 (1H, д, $J = 8.2$, Н-6 Ar); 3.63 (2H, т, $J = 7.0$, CH₂); 2.64 (2H, т, $J = 7.0$, CH₂); 2.49 (3H, с, CH₃); 1.80 (3H, с, CH₃); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 309 [M]⁺ (100), 98 (45), 71 (45), 70 (100), 56 (54), 55 (54), 42 (34), 41 (55).



3-[5-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-2-метил-бензолсульфонил]-пропионовой кислоты (2.19(11)). Серые кристаллы. Выход: 69 %, т. пл. 198-200°C (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.95 (1H, с, H-5 Ar); 7.82 (1H, д, $J = 8.2$, H-2 Ar); 7.61 (1H, с, оксазол); 7.51 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 3.59 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.65 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.57 (3H, с, CH_3); 2.19 (1H, м, CH); 1.07 (2H, м, CH_2); 1.01 (2H, м, CH_2); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 335 [M] $^+$ (100), 98 (12), 71 (23), 56 (32), 55 (23), 42 (23), 41 (26).

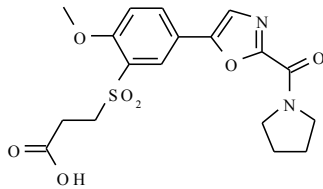


3-[5-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-2-метил-бензолсульфонил]-пропионовой кислоты (2.19(12)). Белые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 188-190 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.98 (1H, с, H-5 Ar); 7.87 (1H, д, $J = 8.2$, H-2 Ar); 7.68 (1H, с, оксазол); 7.54 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 3.72 (1H, м, CH); 3.68 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.66 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.58 (3H, с, CH_3); 2.35 (4H, м, C_2H_4); 2.04 (1H, м, CH); 1.93 (1H, м, CH); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 349 [M] $^+$ (100), 98 (12), 71 (43), 56 (36), 55 (23), 42 (12), 41 (23).

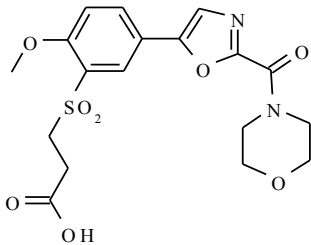


3-(2-метокси-5-оксазол-5-ил-бензолсульфонил)-пропионовой кислоты (2.19(13)). Белые кристаллы. Выход: 83 %, т. пл. 126-128 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.25 (1H, с, оксазол); 7.98 (1H, д, $J = 2.1$, H-2 Ar); 7.93 (1H, дд, $J_1 = 2.1$, $J_2 = 8.6$, H-5 Ar); 7.50 (1H, с, оксазол); 7.40 (1H, д, $J = 8.6$, H-6 Ar); 3.94 (3H, с, CH_3O); 3.60 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2);

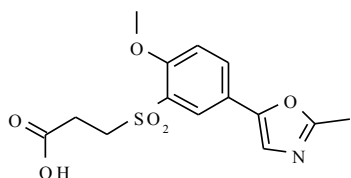
2.69 (2H, т, $J = 7.0$, CH₂); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 311 [M]⁺ (100), 98 (42), 71 (43), 56 (26), 55 (43), 42 (56), 41 (65), 32 (23). Найдено, %: С 50.09; Н 4.21; N 4.52; S 10.32. C₁₃H₃₃NO₆S. Вычислено, %: С 50.16; Н 4.21; N 4.50; S 10.30.



3-{2-метокси-5-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-бензолсульфонил}-пропионовой кислоты (2.19(14)). Серые кристаллы. Выход: 76 %, т. пл. 161-163 °С (этанол). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.10 (1H, с, оксазол); 8.06 (1H, д, $J = 8.2$, Н-2 Ar); 7.90 (1H, с, Н-5 Ar); 7.43 (1H, д, $J = 8.2$, Н-6 Ar); 3.40 (3H, с, CH₃); 3.92 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 3.57 (2H, т, $J = 7.0$, CH₂); 3.53 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 2.75 (2H, т, $J = 7.0$, CH₂); 1.90 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 408 [M]⁺ (100), 98 (42), 86 (35), 56 (15), 55 (12), 42 (32), 41 (63), 32 (43), 29 (16). Найдено, %: С 52.87; Н 4.94; N 6.89; S 7.87. C₁₈H₂₀N₂O₇S. Вычислено, %: С 52.93; Н 4.94; N 6.86; S 7.85.

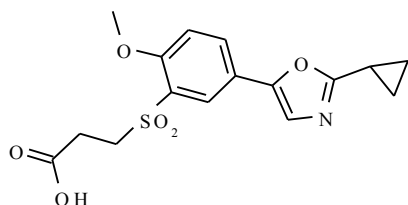


3-{2-метокси-5-[2-(морфолин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-бензолсульфонил}-пропионовой кислоты (2.19(15)). Серые кристаллы. Выход: 85 %, т. пл. 186-188 °С (этанол). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.11 (1H, с, оксазол); 8.06 (1H, д, $J = 8.9$, Н-2 Ar); 7.90 (1H, с, Н-5 Ar); 7.44 (1H, д, $J = 8.9$, Н-6 Ar); 4.09 (2H, уш. м, N(CH₂) морфолин); 3.94 (3H, с, CH₃); 3.67 (6H, уш. м, N(CH₂)₃ морфолин); 3.62 (2H, т, $J = 7.0$, CH₂); 2.78 (2H, т, $J = 7.0$, CH₂); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 424 [M]⁺ (100), 114 (24), 70 (24), 56 (23), 42 (13), 41 (24), 39 (53), 29 (23). Найдено, %: С 50.87; Н 4.75; N 6.63; S 7.57. C₁₈H₂₀N₂O₈S. Вычислено, %: С 50.94; Н 4.75; N 6.60; S 7.55.



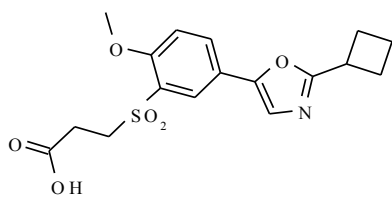
3-[2-метокси-5-(2-метил-оксазол-5-ил)-

бензолсульфонил]-пропионовой кислоты (2.19(16)). Белые кристаллы. Выход: 86 %, т. пл. 186-188 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.99 (1H, д, $J = 2.1$, H-2 Ar); 7.92 (1H, дд, $J_1 = 2.1$, $J_2 = 8.6$, H-5 Ar); 7.52 (1H, с, оксазол); 7.39 (1H, д, $J = 8.6$, H-6 Ar); 3.94 (3H, с, CH_3O); 3.60 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.61 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.50 (3H, с, CH_3); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 325 $[\text{M}]^+$ (100), 98 (42), 71 (23), 56 (44), 55 (52), 42 (13), 41 (63), 32 (23).



3-[5-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-2-метокси-

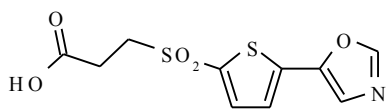
бензолсульфонил]-пропионовой кислоты (2.19(17)). Серые кристаллы. Выход: 88 %, т. пл. 175-177 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.96 (1H, д, $J = 2.1$, H-2 Ar); 7.89 (1H, дд, $J_1 = 2.1$, $J_2 = 8.6$, H-5 Ar); 7.49 (1H, с, оксазол); 7.35 (1H, д, $J = 8.6$, H-6 Ar); 3.94 (3H, с, CH_3O); 3.62 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.62 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.17 (1H, м, CH); 1.06 (2H, м, CH_2); 0.99 (2H, м, CH_2); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 351 $[\text{M}]^+$ (100), 98 (32), 71 (36), 55 (14), 42 (24), 41 (26), 32 (42).



3-[5-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-2-метокси-

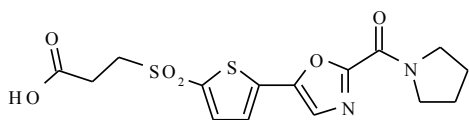
бензолсульфонил]-пропионовой кислоты (2.19(18)). Серые кристаллы. Белые кристаллы. Выход: 86 %, т. пл. 193-195 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.98 (1H, с, H-2 Ar); 7.94 (1H, д, $J = 8.6$, H-5 Ar); 7.56 (1H, с, оксазол); 7.36 (1H, д, $J = 8.6$, H-6 Ar); 3.95 (3H, с, CH_3O); 3.70 (1H, м, CH); 3.62 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.63 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.36 (4H, м, C_2H_4); 2.05 (1H, м, CH);

1.94 (1H, м, $\underline{\text{CH}}$); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 365 $[\text{M}]^+$ (100), 71 (16), 42 (26), 41 (11), 32 (10).



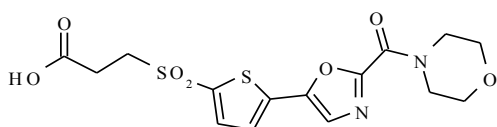
3-(5-оксазол-5-ил-тиофен-2-сульфонил)-пропионовой

кислоты (2.19(19)). Белые кристаллы. Выход: 76 %, т. пл. 151-153 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.25 (1H, с, оксазол); 7.51 (1H, с, оксазол); 7.50 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 7.40 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 3.62 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.63 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 287 $[\text{M}]^+$ (100), 121 (42), 114 (24), 98 (32), 56 (53), 55 (63), 43 (53), 42 (23), 41 (43), 39 (53). Найдено, %: С 41.75; Н 3.16; N 4.90; S 22.36. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 41.81; Н 3.16; N 4.88; S 22.32.



3-{5-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-

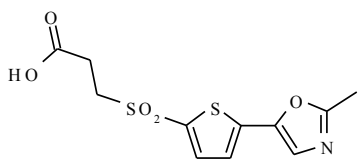
тиофен-2-сульфонил}-пропионовой кислоты (2.19(20)). Белые кристаллы. Выход: 69 %, т. пл. 236-238 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.90 (1H, с, оксазол); 7.73 (1H, д, $J = 4.9$, тиофен); 7.67 (1H, д, $J = 4.9$, тиофен); 3.94 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 3.65 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 3.54 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 2.63 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 1.94 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$ пирролидин); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 384 $[\text{M}]^+$ (100), 121 (26), 114 (24), 98 (24), 86 (24), 56 (25), 55 (53), 42 (63), 41 (36), 30 (43), 29 (19). Найдено, %: С 46.81; Н 4.20; N 7.32; S 16.71. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С 46.87; Н 4.20; N 7.29; S 16.68.



3-{5-[2-(пирролидин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-

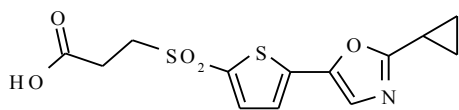
тиофен-2-сульфонил}-пропионовой кислоты (2.19(21)). Серые кристаллы. Выход: 91 %, т. пл. 183-185 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.97 (1H, с, оксазол); 7.76 (1H, д, $J = 4.2$, тиофен); 7.72 (1H, д, $J = 4.2$, тиофен); 4.02 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ морфолин); 3.66 (6H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ морфолин); 3.60 (2H,

т, $J = 7.0$, CH_2); 2.60 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 400 $[\text{M}]^+$ (100), 121 (35), 114 (43), 86 (35), 70 (42), 56 (34), 42 (100), 41 (41), 39 (25), 29 (39). Найдено, %: С 44.91; Н 4.03; N 7.03; S 16.04. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$. Вычислено, %: С 44.99; Н 4.03; N 7.00; S 16.01.



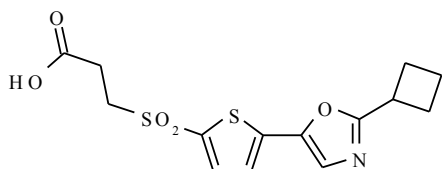
3-[5-(2-метил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонил]-

пропионовой кислоты (2.19(22)). Белые кристаллы. Выход: 76 %, т. пл. 176-178 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.70 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 7.62 (1H, с, оксазол); 7.52 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 3.65 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.69 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.52 (3H, с, CH_3); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 301 $[\text{M}]^+$ (100), 121 (32), 114 (42), 98 (62), 69 (41), 68 (36), 56 (45), 55 (53), 43 (32), 42 (41), 41 (34), 39 (18).



3-[5-(2-метил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонил]-

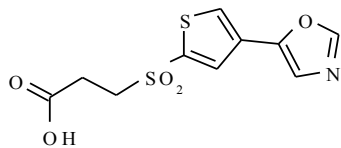
пропионовой кислоты (2.19(23)). Белые кристаллы. Выход: 82%, т. пл. 150-153 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.69 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 7.58 (1H, с, оксазол); 7.50 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 3.61 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.63 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.17 (1H, м, CH); 1.08 (2H, м, CH_2); 1.01 (2H, м, CH_2); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 327 $[\text{M}]^+$ (100), 98 (21), 56 (26), 55 (24), 43 (32), 42 (23), 41 (46), 39 (38).



3-[5-(2-метил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонил]-

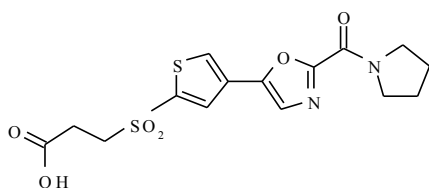
пропионовой кислоты (2.19(24)). Белые кристаллы. Выход: 91 %, т. пл. 210-212 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.69 (1H, д, $J = 4.1$, тиофен); 7.65 (1H, с, оксазол); 7.54 (1H, д, $J = 4.1$, тиофен); 3.70 (1H, м, CH); 3.67 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.69 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.35 (4H, м, C_2H_4); 2.05 (1H, м, CH);

1.94 (1H, м, $\underline{\text{CH}}$); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 341 $[\text{M}]^+$ (100), 121 (62), 114 (43), 98 (32), 56 (32), 55 (42), 43 (35), 42 (53), 41 (43), 39 (33).



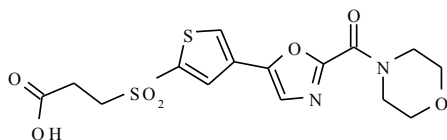
3-(4-оксазол-5-ил-тиофен-2-сульфонил)-пропионовой

кислоты (2.19(25)). Белые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 229-231 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.53 (1H, с, оксазол); 8.24 (1H, с, оксазол); 8.14 (1H, с, тиофен); 7,91 (1H, с, тиофен); 3.67 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 2.69 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 287 $[\text{M}]^+$ (100), 114 (24), 70 (42), 56 (19), 42 (49), 41 (38), 39 (22), 29 (7). Найдено, %: С 41.75; Н 3.16; N 4.90; S 22.36. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 41.81; Н 3.16; N 4.88; S 22.32.



3-{4-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-

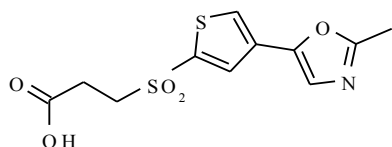
тиофен-2-сульфонил}-пропионовой кислоты (2.19(26)). Белые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 189-191 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.40 (1H, с, оксазол); 8.10 (1H, с, тиофен); 7.92 (1H, с, тиофен); 3.91 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 3.68 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 3.52 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 2.69 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 1.88 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$ пирролидин); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 384 $[\text{M}]^+$ (100), 98 (32), 86 (42), 56 (32), 55 (24), 42 (62), 41 (42), 39 (23), 30 (32), 29 (28). Найдено, %: С 46.81; Н 4.20; N 7.32; S 16.71. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С 46.87; Н 4.20; N 7.29; S 16.68.



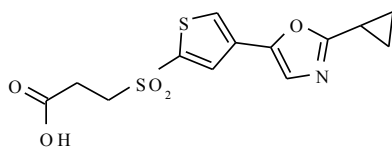
3-{4-[2-(пирролидин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-

тиофен-2-сульфонил}-пропионовой кислоты (2.19(27)). Серые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 219-221 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.40 (1H, с, оксазол); 8.10 (1H, с, тиофен); 7,91 (1H, с, тиофен); 4.04 (2H, уш.

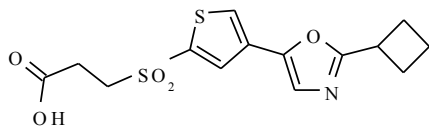
м, N(CH₂) морфолин); 3.67 (6H, уш. м, N(CH₂)₃морфолин); 3.62 (2H, т, $J = 7.0$, CH₂); 2.50 (2H, т, $J = 7.0$, CH₂); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 400 [M]⁺ (100), 121 (23), 114 (42), 86 (43), 70 (32), 56 (24), 42 (24), 41 (14), 32 (16), 30 (22), 29 (21). Найдено, %: С 44.91; Н 4.03; N 7.03; S 16.04. C₁₅H₁₆N₂O₇S₂. Вычислено, %: С 44.99; Н 4.03; N 7.00; S 16.01.



3-[4-(2-метил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонил]-пропионовой кислоты (2.19(28)). Серые кристаллы. Выход: 91 %, т. пл. 192-194 °С (этанол). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 8.11 (1H, с, тиофен); 8.01 (1H, с, тиофен); 7.54 (1H, с, оксазол); 3.67 (2H, т, $J = 7.0$, CH₂); 2.69 (2H, т, $J = 7.0$, CH₂); 2.46 (3H, с, CH₃); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 301 [M]⁺ (100), 98 (23), 71 (24), 68 (26), 56 (32), 55 (42), 43 (23), 42 (53), 41 (23), 39 (26).

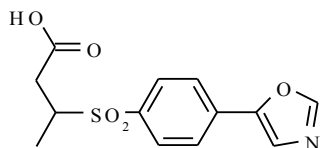


3-[4-(2-метил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонил]-пропионовой кислоты (2.19(29)). Серые кристаллы. Выход: 84%, т. пл. 230-232 °С (этанол). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 8.10 (1H, с, тиофен); 8.00 (1H, с, тиофен); 7.50 (1H, с, оксазол); 3.67 (2H, т, $J = 7.0$, CH₂); 2.69 (2H, т, $J = 7.0$, CH₂); 2.14 (1H, м, CH); 1.07 (2H, м, CH₂); 1.00 (2H, м, CH₂); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 327 [M]⁺ (100), 98 (26), 71 (35), 68 (24), 56 (32), 55 (14), 43 (24), 42 (23), 41 (24), 39 (31).

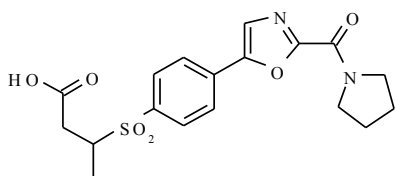


3-[4-(2-метил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонил]-пропионовой кислоты (2.19(30)). Серые кристаллы. Белые кристаллы. Выход: 87 %, т. пл. 189-191 °С (этанол). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 8.14 (1H, с, тиофен); 8.03 (1H, с, тиофен); 7.58 (1H, с, оксазол); 3.68 (1H, м, CH); 3.67 (2H, т, $J = 7.0$, CH₂); 2.69 (2H, т, $J = 7.0$, CH₂); 2.34 (4H, м, C₂H₄); 2.05 (1H, м, CH);

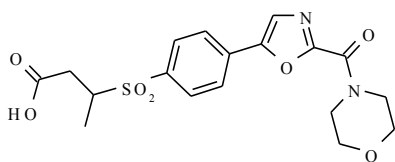
1.92 (1H, м, CH); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 341 $[M]^+$ (100), 98 (30), 71 (45), 68 (42), 56 (32), 55 (41), 43 (26), 42 (32), 41 (42), 39 (49).



3-(4-оксазол-5-ил-бензолсульфонил) масляной кислоты (2.20(1)). Белые кристаллы. Выход: 83 %, т. пл. 206-208 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.25(1H, с, оксазол); 7.93 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.80 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.79(1H, с, оксазол); 3.70 (1H, м, CH); 2.82 (1H, м, CH); 2.40 (1H, м, CH); 2.25 1.30 (3H, д, $J = 6.8$, CH_3); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 295 $[M]^+$ (100), 115 (24), 98 (24), 86 (12), 42 (22), 41 (36), 29 (21). Найдено, %: С 52.80; Н 4.44; N 4.77; S 10.88. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 52.87; Н 4.44; N 4.74; S 10.86.

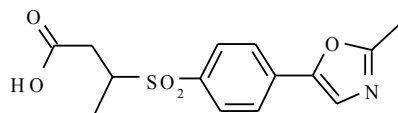


3-[4-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-бензолсульфонил] масляной кислоты (2.20(2)). Серые кристаллы. Выход: 85 %, т. пл. 186-188 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.90 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.85 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.75 (1H, с, оксазол); 3.91 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 3.75 (1H, м, CH); 3.52 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$ пирролидин); 2.82 (1H, м, CH); 2.40 (1H, м, CH); 1.88 (4H, уш. м, $(\text{CH}_2)_2$ пирролидин); 1.30 (3H, д, $J = 6.8$, CH_3); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 392 $[M]^+$ (100), 115 (24), 98 (13), 55 (12), 42 (15), 41 (34), 29 (41). Найдено, %: С 55.02; Н 5.14; N 7.17; S 8.19. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 55.09; Н 5.14; N 7.14; S 8.17.



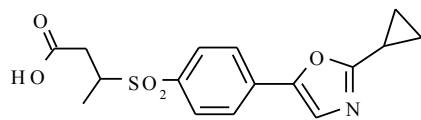
3-[4-[2-(морфолин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-бензолсульфонил] масляной кислоты (2.20(3)). Серые кристаллы. Выход: 86 %, т. пл. 222-224 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.95 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.89 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.80 (1H, с, оксазол); 4.06 (2H, уш. м, $\text{N}(\text{CH}_2)$

морфолин); 3.70 (1H, м, CH); 3.67 (6H, уш. м, N(CH₂)₃ морфолин); 2.82 (1H, м, CH); 2.40 (1H, м, CH); 1.30 (3H, д, $J = 6.8$, CH₃); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 408 [M]⁺ (100), 115 (13), 98 (42), 86 (24), 70 (100), 56 (24), 55 (43), 42 (66), 41 (20), 29 (18). Найдено, %: С 52.88; Н 4.94; N 6.89; S 7.87. С₁₈H₂₁N₂O₇S. Вычислено, %: С 52.93; Н 4.94; N 6.86; S 7.85.



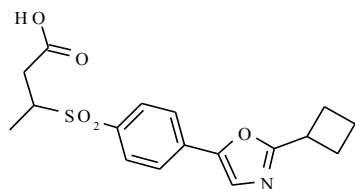
3-[4-(2-метил-оксазол-5-ил)-бензолсульфонил]

масляной кислоты (2.20(4)). Серые кристаллы. Выход: 84 %, т. пл. 186-188 °С (этанол). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.93 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.80 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.79 (1H, с, оксазол); 3.70 (1H, м, CH); 2.82 (1H, м, CH); 2.40 (1H, м, CH); 2.25 (3H, с, CH₃); 1.30 (3H, д, $J = 6.8$, CH₃); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 309 [M]⁺ (100), 115 (24), 98 (52), 86 (23), 70 (100), 56 (42), 55 (13), 42 (24), 41 (26), 29 (22).



3-[4-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-

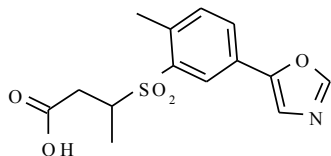
бензолсульфонил] масляной кислоты (2.20(5)). Серые кристаллы. Выход: 93 %, т. пл. 211-213 °С (этанол). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.91 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.79 (2H, д, $J = 8.2$, Ar); 7.76 (1H, с, оксазол); 3.72 (1H, м, CH); 2.79 (1H, м, CH); 2.44 (1H, м, CH); 2.20 (1H, м, CH); 1.30 (3H, д, $J = 6.8$, CH₃); 1.12 (2H, м, CH₂); 1.05 (2H, м, CH₂); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 335 [M]⁺ (100), 115 (23), 98 (32), 86 (12), 56 (25), 55 (35), 42 (12), 41 (43), 29 (23).



3-[4-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-бензолсульфонил]

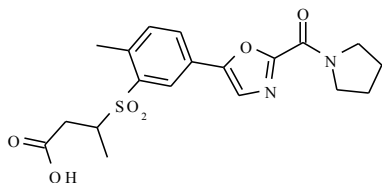
масляной кислоты (2.20(6)). Белые кристаллы. Выход: 83 %, т. пл. 195-197 °С (этанол). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.95 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.83 (1H, с, оксазол); 7.80 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 3.75 (1H, м, CH); 3.73 (1H, м, CH); 2.74 (1H, м, CH); 2.42 (1H, м, CH); 2.36 (4H, м, C₂H₄); 2.05 (1H, м, CH); 1.95 (1H, м,

$\underline{\text{CH}}$); 1.32(3H, д, $J = 6.8$, CH_3); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 349 $[\text{M}]^+$ (100), 115 (21), 98 (23), 86 (24), 70 (100), 56 (43), 55 (32), 42 (21), 41 (24), 29 (32).



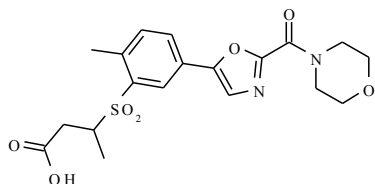
3-(2-метил-5-оксазол-5-ил-сульфонил) масляной

кислоты (2.20(7)). Белые кристаллы. Выход: 80 %, т. пл. 148-150°C (этанол). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 8.20 (1H, с, оксазол); 8.16 (1H, с, оксазол); 8.10 (1H, с, H-5 Ar); 7.94 (1H, д, $J = 8.2$, H-2 Ar); 7.56 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 3.70 (1H, м, CH); 2.81 (1H, м, CH); 2.45 (1H, м, CH); 1.80 (3H, с, CH_3); 1.35 (3H, д, $J = 6.8$, CH_3); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 309 $[\text{M}]^+$ (100), 98 (27), 71 (23), 56 (12), 55 (34), 42 (29). Найдено, %: С 54.30; Н 4.89; N 4.53; S 10.38. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 54.36; Н 4.89; N 4.53; S 10.36.

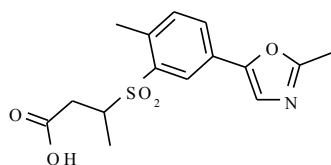


3-{2-метил-5-[2-(пирролидин-1-карбонил) оксазол-5-

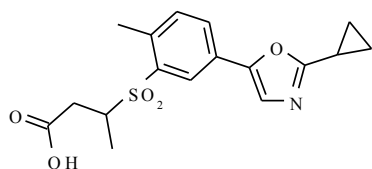
ил]-бензолсульфонил} масляной кислоты (2.20(8)). Белые кристаллы. Выход: 83 %, т. пл. 158-160 °С (этанол). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 8.14 (1H, с, оксазол); 8.11 (1H, с, H-5 Ar); 7.90 (1H, д, $J = 8.2$, H-2 Ar); 7.63 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 3.81 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 3.75 (1H, м, CH); 3.52 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 2.81 (1H, м, CH); 2.45 (1H, м, CH); 2.39 (3H, с, CH_3); 1.88 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин); 1.80 (3H, с, CH_3); 1.30 (3H, д, $J = 6.8$, CH_3); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 406 $[\text{M}]^+$ (100), 98 (70), 71 (32), 70 (100), 56 (83), 55 (23), 42 (22), 41 (33). Найдено, %: С 55.08; Н 5.46; N 6.93; S 7.90. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 56.15; Н 5.46; N 6.89; S 7.89.



3-{2-метил-5-[2-(морфолин-4-карбонил) оксазол-5-ил]-бензолсульфонил}-масляной кислоты (2.20(9)). Серые кристаллы. Выход: 80 %, т. пл. 148-150°C (этанол). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.11 (1H, с, оксазол); 8.11 (1H, с, H-5 Ar); 7.95 (1H, д, *J* = 8.2, H-2 Ar); 7.41 (1H, д, *J* = 8.2, H-6 Ar); 4.06 (2H, уш. м, N(CH₂) морфолин); 3.80 (1H, м, CH); 3.67 (6H, уш. м, N(CH₂)₃ морфолин); 2.85 (1H, м, CH); 2.55 (1H, м, CH); 2.30 (3H, с, CH₃); 1.31 (3H, д, *J* = 6.8, CH₃); (OH в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 422 [M]⁺ (100), 115 (13), 98 (24), 71 (38), 56 (42), 41 (25). Найдено, %: C 53.95; H 5.25; N 6.66; S 7.60. C₁₉H₂₂N₂O₇S. Вычислено, %: C 54.02; H 5.25; N 6.63; S 7.59.

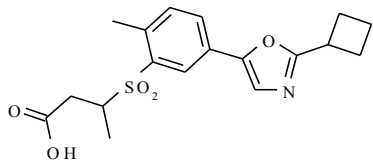


3-[2-метил-5-(2-метил-оксазол-5-ил)-бензолсульфонил]-масляной кислоты (2.20(10)). Серые кристаллы. Выход: 68 %, т. пл. 188-198 °C (этанол). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.11 (1H, с, оксазол); 8.01 (1H, с, H-5 Ar); 7.93 (1H, д, *J* = 8.2, H-2 Ar); 7.51 (1H, д, *J* = 8.2, H-6 Ar); 3.70 (1H, м, CH); 2.81 (1H, м, CH); 2.45 (1H, м, CH); 2.39 (3H, с, CH₃); 1.80 (3H, с, CH₃); 1.30 (3H, д, *J* = 6.8, CH₃); (OH в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 323 [M]⁺ (100), 98 (12), 71 (24), 56 (24), 41 (18).



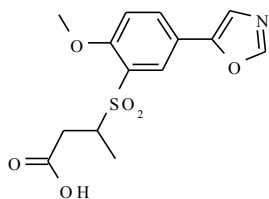
3-[2-метил-5-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-2-метил-бензолсульфонил]-масляной кислоты (2.20(11)). Серые кристаллы. Выход: 79 %, т. пл. 163-165°C (этанол). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.98 (1H, с, H-5 Ar); 7.85 (1H, д, *J* = 8.2, H-2 Ar); 7.62 (1H, с, оксазол); 7.54 (1H, д, *J* = 8.2, H-6 Ar);); 3.72 (1H, м, CH); 2.79 (1H, м, CH); 2.59 (3H, с, CH₃); 2.44 (1H, м, CH); 2.19 (1H, м, CH); 1.30(3H, д, *J* = 6.8, CH₃); 1.09 (2H, м, CH₂); 1.02 (2H, м,

CH_2); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 349 $[\text{M}]^+$ (100), 71 (12), 56 (42), 55 (54), 42 (35), 41 (53).



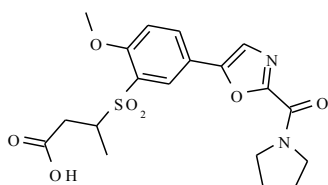
3-[5-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-2-метил-

бензолсульфонил]-масляной кислоты (2.20(12)). Белые кристаллы. Выход: 78 %, т. пл. 198-200 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.01 (1H, с, H-5 Ar); 7.90 (1H, д, $J = 8.2$, H-2 Ar); 7.70 (1H, с, оксазол); 7.57 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 3.72 (1H, м, CH); 3.70 (1H, м, CH); 2.74 (1H, м, CH); 2.59 (3H, с, CH_3); 2.40 (1H, м, CH); 2.35 (4H, м, C_2H_4); 2.06 (1H, м, CH); 1.95 (1H, м, CH); 1.32 (3H, д, $J = 6.8$, CH_3); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 363 $[\text{M}]^+$ (100), 98 (24), 71 (43), 56 (42), 55 (15), 42 (36), 41 (45).



3-(2-метокси-5-оксазол-5-ил-сульфонил)-масляной кислоты

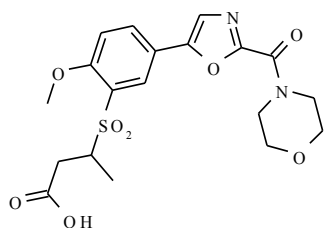
(2.20(13)). Белые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 166-168 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.30 (1H, с, оксазол); 7.96 (1H, д, $J = 2.1$, H-2 Ar); 7.80 (1H, дд, $J_1 = 2.1$, $J_2 = 8.6$, H-5 Ar); 7.50 (1H, с, оксазол); 7.37 (1H, д, $J = 8.6$, H-6 Ar); 3.94 (3H, с, CH_3O); 3.72 (1H, м, CH); 2.83 (1H, м, CH); 2.48 (1H, м, CH); 1.36 (3H, д, $J = 6.8$, CH_3); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 325 $[\text{M}]^+$ (100), 115 (53), 98 (41), 71 (25), 56 (42), 41 (64), 32 (23). Найдено, %: С 51.53; Н 4.65; N 4.33; S 9.87. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 51.69; Н 4.65; N 4.31; S 9.85.



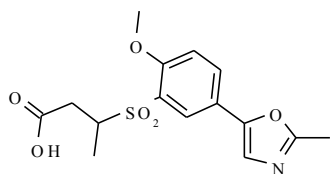
3-{2-метокси-5-[2-(пирролидин-1-карбонил) оксазол-5-

ил]-бензолсульфонил}-масляной кислоты (2.20(14)). Белые кристаллы. Выход: 69 %, т. пл. 188-190 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.90 (1H, д, $J = 2.1$, H-2 Ar); 7.82 (1H, дд, $J_1 = 2.1$, $J_2 = 8.6$, H-5 Ar); 7.43 (1H, с, оксазол);

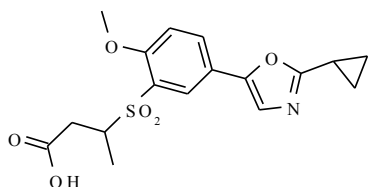
7.32 (1H, д, $J = 8.6$, H-6 Ar); 3.95 (3H, с, CH₃O); 3.81 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 3.72 (1H, м, CH); 3.54 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 2.83 (1H, м, CH); 2.48 (1H, м, CH); 1.88 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин); 1.36 (3H, д, $J = 6.8$, CH₃); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 422 [M]⁺ (100), 98 (35), 71 (34), 55 (13), 42 (24), 32 (10). Найдено, %: С 53.95; Н 5.25; N 6.66; S 7.60. С₁₉Н₂₂Н₂О₇С. Вычислено, %: С 54.02; Н 5.25; N 6.63; S 7.59.



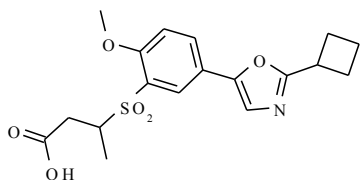
3-{2-метокси-5-[2-(морфолин-1-карбонил) оксазол-5-ил]-бензолсульфонил}-масляной кислоты (2.20(15)). Серые кристаллы. Выход: 93 %, т. пл. 211-213°C (этанол). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.99 (1H, д, $J = 2.1$, H-2 Ar); 7.90 (1H, дд, $J_1 = 2.1$, $J_2 = 8.6$, H-5 Ar); 7.54 (1H, с, оксазол); 7.39 (1H, д, $J = 8.6$, H-6 Ar); 4.06 (2H, уш. м, N(CH₂) морфолин); 3.94 (3H, с, CH₃O); 3.72 (1H, м, CH); 3.67 (6H, уш. м, N(CH₂)₃ морфолин); 2.83 (1H, м, CH); 2.48 (1H, м, CH); 1.37 (3H, д, $J = 6.8$, CH₃); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 438 [M]⁺ (100), 98 (42), 71 (55), 70 (100), 56 (46), 55 (48), 32 (15). Найдено, %: С 51.97; Н 5.06; N 6.42; S 7.33. С₁₉Н₂₂Н₂О₈С. Вычислено, %: С 52.05; Н 5.06; N 6.39; S 7.31.



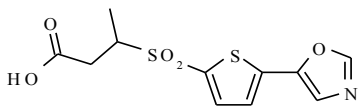
3-[2-метокси-5-(2-метил-оксазол-5-ил)-бензолсульфонил]-масляной кислоты (2.20(16)). Серые кристаллы. Выход: 79%, т. пл. 138-140°C (этанол). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.96 (1H, д, $J = 2.1$, H-2 Ar); 7.94 (1H, дд, $J_1 = 2.1$, $J_2 = 8.6$, H-5 Ar); 7.53 (1H, с, оксазол); 7.38 (1H, д, $J = 8.6$, H-6 Ar); 3.94 (3H, с, CH₃O); 3.72 (1H, м, CH); 3.33 (3H, с, CH₃); 2.83 (1H, м, CH); 2.48 (1H, м, CH); 1.36 (3H, д, $J = 6.8$, CH₃); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 339 [M]⁺ (88), 98 (44), 55 (24), 42 (43), 41 (45), 32 (40).



3-[5-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-2-метокси-бензолсульфонил]-масляной кислоты (2.20в(17)). Серые кристаллы. Выход: 78%, т. пл. 185-187 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.93 (1H, с, H-2 Ar); 7.90 (1H, д, $J = 8.6$, H-5 Ar); 7.50 (1H, с, оксазол); 7.37 (1H, д, $J = 8.6$, H-6 Ar); 3.94 (3H, с, CH_3O); 3.74 (1H, м, CH); 2.74 (1H, м, CH); 2.42 (1H, м, CH); 2.17 (1H, м, CH); 1.32(3H, д, $J = 6.8$, CH_3); 1.06 (2H, м, CH_2); 0.99 (2H, м, CH_2); (OH в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 365 $[\text{M}]^+$ (100), 98 (25), 56 (25), 55 (52), 42 (45), 41 (45), 32 (9).

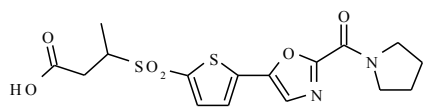


3-[5-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-2-метокси-бензолсульфонил]-масляной кислоты (2.20(18)). Серые кристаллы. Выход: 84 %, т. пл. 171-173 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.96 (1H, д, $J = 8.6$, H-5 Ar); 7.94 (1H, с, H-2 Ar); 7.57 (1H, с, оксазол); 7.38 (1H, д, $J = 8.6$, H-6 Ar); 3.94 (3H, с, CH_3O); 3.70 (1H, м, CH); 3.69 (1H, м, CH); 2.74 (1H, м, CH); 2.40 (1H, м, CH); 2.34 (4H, м, C_2H_4); 2.04 (1H, м, CH); 1.93 (1H, м, CH); 1.32(3H, д, $J = 6.8$, CH_3); (OH в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 379 $[\text{M}]^+$ (100), 98 (24), 71 (46), 55 (19), 42 (42), 41 (17), 32 (10).



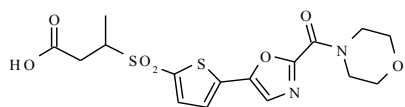
3-(5-оксазол-5-ил-тиофен-2-сульфонил)-масляной кислоты (2.20(19)). Белые кристаллы. Выход: 87 %, т. пл. 216-218 °С (этанол). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.21 (1H, с, оксазол); 7.57 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 7.54 (1H, с, оксазол); 7.49 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 3.75 (1H, м, CH); 2.70 (1H, м, CH); 2.45 (1H, м, CH); 1.30 (3H, д, $J = 6.8$, CH_3); (OH в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 301 $[\text{M}]^+$ (100), 98 (24), 68 (23), 56 (35), 55 (53), 43

(15), 42 (52), 41 (62), 39 (26). Найдено, %: С 43.85; Н 3.68; N 4.67; S 21.32. $C_{11}H_{11}NO_5S_2$. Вычислено, %: С 43.84; Н 3.68; N 4.65; S 21.28.



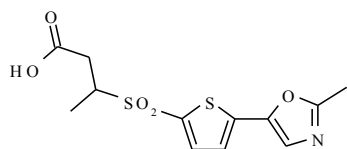
3-{5-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-

тиофен-2-сульфонил}-масляной кислоты (2.20(20)). Серые кристаллы. Выход: 92 %, т. пл. 223-225 °С (этанол). ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.69 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 7.54 (1H, с, оксазол); 7.51 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 3.81 (2H, уш. м, N(CH $_2$) пирролидин); 3.66 (1H, м, CH); 3.52 (2H, уш. м, N(CH $_2$) пирролидин); 2.81 (1H, м, CH); 2.43 (1H, м, CH); 1.88 (4H, уш. м, (CH $_2$) $_2$ пирролидин); 1.30 (3H, д, $J = 6.8$, CH $_3$); (OH в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 398 [M] $^+$ (100), 98 (43), 70 (100), 69 (5), 55 (29), 43 (15), 42 (42), 41 (12), 39 (25). Найдено, %: С 48.17; Н 4.55; N 7.07; S 16.12. $C_{16}H_{18}N_2O_6S_2$. Вычислено, %: С 48.23; Н 4.55; N 7.03; S 16.09.



3-{5-[2-(морфолин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-тиофен-

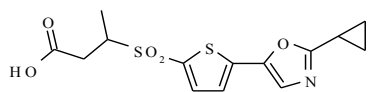
2-сульфонил}-масляной кислоты (2.20(21)). Белые кристаллы. Выход: 95 %, т. пл. 145-147 °С (этанол). ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.60 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 7.55 (1H, с, оксазол); 7.46 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 4.06 (2H, уш. м, N(CH $_2$) морфолин); 3.74 (1H, м, CH); 3.67 (6H, уш. м, N(CH $_2$) $_3$ морфолин); 2.80 (1H, м, CH); 2.42 (1H, м, CH); 1.33 (3H, д, $J = 6.8$, CH $_3$); (OH в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 414 [M] $^+$ (100), 98 (42), 56 (22), 55 (57), 43 (32), 42 (52), 41 (42), 39 (36). Найдено, %: С 46.23; Н 4.38; N 6.79; S 15.50. $C_{16}H_{19}N_3O_4S_2$. Вычислено, %: С 46.37; Н 4.38; N 6.76; S 15.47.



3-[5-(2-метил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонил]-

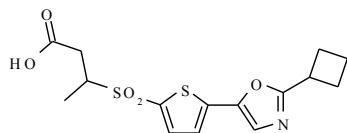
масляной кислоты (2.20(22)). Серые кристаллы. Выход: 87 %, т. пл. 162-164 °С (этанол). ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.67 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 7.64 (1H, с, оксазол); 7.56 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 3.74 (1H, м, CH); 2.80

(1H, м, CH); 2.49 (3H, с, CH₃); 2.42 (1H, м, CH); 1.33(3H, д, $J = 6.8$, CH₃); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 315 [M]⁺ (100), 98 (42), 68 (42), 56 (13), 55 (24), 43 (12), 42 (24), 41 (12), 39 (33).



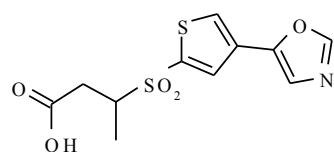
3-[5-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-

сульфонил]-масляной кислоты (2.20(23)). Серые кристаллы. Выход: 89 %, т. пл. 177-179 °С (этанол). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.69 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 7.58 (1H, с, оксазол); 7.50 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 3.74 (1H, м, CH); 2.74 (1H, м, CH); 2.42 (1H, м, CH); 2.17 (1H, м, CH); 1.32(3H, д, $J = 6.8$, CH₃); 1.08 (2H, м, CH₂); 1.01 (2H, м, CH₂); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 341 [M]⁺ (100), 98 (42), 69 (24), 68 (52), 43 (19), 42 (42), 41 (55), 39 (52).



3-[5-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонил]-

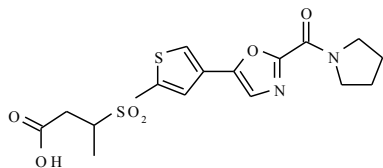
масляной кислоты (2.20(24)). Белые кристаллы. Выход: 82%, т. пл. 150-153 °С (этанол). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.68 (1H, с, оксазол); 7.67 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 7.59 (1H, д, $J = 3.9$, тиофен); 3.70 (1H, м, CH); 3.62 (1H, м, CH); 2.74 (1H, м, CH); 2.40 (1H, м, CH); 2.34 (4H, м, C₂H₄); 2.03 (1H, м, CH); 1.92 (1H, м, CH); 1.32(3H, д, $J = 6.8$, CH₃); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 355 [M]⁺ (100), 98 (21), 56 (42), 55 (22), 43 (34), 42 (55), 41 (28), 39 (17).



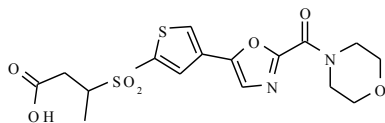
3-(4-оксазол-5-ил-тиофен-2-сульфонил)-масляной

кислоты (2.20(25)). Серые кристаллы. Выход: 86 %, т. пл. 236-238 °С (этанол). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.34 (1H, с, оксазол); 8.20 (1H, с, тиофен); 7.95 (1H, с, тиофен); 7.55 (1H, с, оксазол); 3.78 (1H, м, CH); 2.79 (1H, м, CH); 2.44 (1H, м, CH); 1.31 (3H, д, $J = 6.8$, CH₃); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 301 [M]⁺ (100), 70 (52), 68 (43), 56 (53), 55 (53), 43 (53), 42

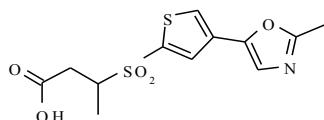
(46), 41 (25), 39 (11). Найдено, %: С 43.85; Н 3.68; N 4.67; S 21.32. $C_{11}H_{11}NO_5S_2$.
Вычислено, %: С 43.84; Н 3.68; N 4.65; S 21.28.



3-[4-[2-(пирролидин-1-карбонил)-оксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфонил]-масляной кислоты (2.20(26)). Серые кристаллы. Выход: 75 %, т. пл. 183-185 °С (этанол). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.20 (1H, с, тиофен); 7.88 (1H, с, тиофен); 7.59 (1H, с, оксазол); 3.81 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 3.62 (1H, м, СН); 3.52 (2H, уш. м, N(CH₂) пирролидин); 2.79 (1H, м, СН); 2.44 (1H, м, СН); 1.88 (4H, уш. м, (CH₂)₂ пирролидин); 1.35 (3H, д, *J* = 6.8, CH₃); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 398 [M]⁺ (100), 98 (42), 71 (52), 56 (23), 55 (42), 43 (23), 42 (35), 41 (24), 39 (23). Найдено, %: С 48.17; Н 4.55; N 7.07; S 16.12. $C_{16}H_{18}N_2O_6S_2$. Вычислено, %: С 48.23; Н 4.55; N 7.03; S 16.09.

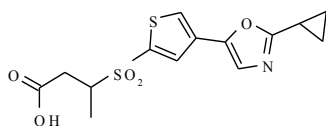


3-[4-[2-(морфолин-4-карбонил)-оксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфонил]-масляной кислоты (2.20(27)). Серые кристаллы. Выход: 92 %, т. пл. 236-238 °С (этанол). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.20 (1H, с, тиофен); 7.95 (1H, с, тиофен); 7.51 (1H, с, оксазол); 4.06 (2H, уш. м, N(CH₂) морфолин); 3.72 (1H, м, СН); 3.67 (6H, уш. м, N(CH₂)₃ морфолин); 2.79 (1H, м, СН); 2.44 (1H, м, СН); 1.30 (3H, д, *J* = 6.8, CH₃); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 414 [M]⁺ (100), 98 (42), 71 (23), 70 (100), 68 (52), 56 (15), 42 (39), 41 (32), 39 (19). Найдено, %: С 46.23; Н 4.38; N 6.79; S 15.50. $C_{16}H_{19}N_3O_4S_2$. Вычислено, %: С 46.37; Н 4.38; N 6.76; S 15.47.

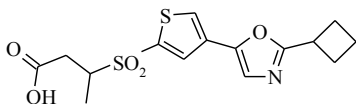


3-[4-(2-метил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонил]-масляной кислоты (2.20(28)). Белые кристаллы. Выход: 89 %, т. пл. 208-210 °С (этанол). ЯМР¹Н (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.18 (1H, с, тиофен); 7.98 (1H, с, тиофен); 7.54 (1H, с, оксазол); 3.72 (1H, м, СН); 2.79 (1H, м, СН); 2.46 (3H, с,

CH₃); 2.44 (1H, м, CH); 1.30 (3H, д, $J = 6.8$, CH₃); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 315 [M]⁺ (100), 70 (19), 68 (53), 56 (16), 55 (53), 43 (25), 42 (54), 39 (42).



3-[4-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонил]-масляной кислоты (2.20(29)). Белые кристаллы. Выход: 82 %, т. пл. 176-178 °С (этанол). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 8.17 (1H, с, тиофен); 7.97 (1H, с, тиофен); 7.51 (1H, с, оксазол); 3.74 (1H, м, CH); 2.74 (1H, м, CH); 2.42 (1H, м, CH); 2.15 (1H, м, CH); 1.32 (3H, д, $J = 6.8$, CH₃); 1.08 (2H, м, CH₂); 1.02 (2H, м, CH₂); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 341 [M]⁺ (100), 71 (43), 70 (10), 55 (58), 43 (15), 42 (74), 41 (25), 39 (39).



3-[4-(2-циклобутил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонил]-масляной кислоты (2.20(30)). Белые кристаллы. Выход: 83%, т. пл. 218-220°С (этанол). ЯМР¹H (300 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 8.21 (1H, с, тиофен); 7.99 (1H, с, тиофен); 7.58 (1H, с, оксазол); 3.70 (1H, м, CH); 3.59 (1H, м, CH); 2.74 (1H, м, CH); 2.40 (1H, м, CH); 2.34 (4H, м, C₂H₄); 2.05 (1H, м, CH); 1.94 (1H, м, CH); 1.32 (3H, д, $J = 6.8$, CH₃); (ОН в обмене). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 335 [M]⁺ (40), 98 (10), 71 (5), 70 (100), 68 (5), 56 (13), 55 (18), 43 (6), 42 (34), 41 (22), 39 (9).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Предложен и реализован синтетический план формирования бициклических систем 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов, основанный на использовании простых и доступных ацетилбензолов и ацетилтиофенов в качестве исходных соединений, их превращении в разнообразные кетоамиды и последующей реакции внутримолекулярной циклоконденсации кетоамидов до целевых продуктов (2-алкил- и 2-эфирзамещённых оксазолов) в присутствии различных циклизующих агентов.

2. Установлено, что в ряде случаев при использовании серной кислоты в качестве агента циклоконденсации кетоамидов протекает высокоселективное образование сульфокислот 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов.

3. Показана возможность расширения круга синтезируемых 5-фенил и 5-тиенилоксазолов за счёт использования реакций гидролиза и декарбоксилирования.

4. Изучены варианты и закономерности введения сульфхлоридной группы в фенильные и тиенильные ядра бициклических систем 5-фенил- и 5-тиенилоксазола различного строения. Определены направления замещения в зависимости от строения ароматической части бициклической системы.

5. Разработаны методы синтеза различных сульфонилзамещённых 5-фенил и 5-тиенилоксазолов. Синтезировано 120 сульфониламидов и 60 сульфалкановых кислот – производных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов, что свидетельствует о возможности создания на их основе оригинальных комбинаторных библиотек, предназначенных для проведения дальнейших медицинско-химических исследований. Строение синтезированных соединений подтверждено данными современных методов физико-химического анализа.

6. В результате исследования фармакологических свойств полученных веществ с помощью карт Кохонена, составлен прогноз потенциальных типов биологической активности изучаемых сульфопроизводных 5-фенил- и 5-

тиенилоксазолов. Ряд соединений был передан для исследования специфической биологической активности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Зефирова, О.Н., Зефиров, Н.С.** Медицинская химия (Medicinal chemistry). II. Методологические основы создания лекарственных препаратов [Текст] / О.Н. Зефирова, Н.С. Зефиров // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2, Химия. – 2000. – 41, №2. – С. 103 – 108.
- 2. Машковский, М.Д.** Лекарственные средства [Текст] / М.Д. Машковский. – 13-е изд.– Харьков: Торогсин, 1997. – 1, 2 т. – 543 с. и 592 с.
- 3. Джилкрист Т.** Химия гетероциклических соединений: Пер. с англ. [Текст] / М.А. Юровской// - М.: Мир, 1996. – 260 с.
- 4. Evans, B.E., Rittle, K.E., Bock, M.G.** Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists [Text] // J. Med. Chem. – 1988. – 31, № 12. – P. 2235 – 46.
- 5. Horton, D.A., Bourne, G.T., Smythe, M.L.** The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures [Text] // Chem. Rev. – 2003. – № 103. – P. 893 – 930.
- 6. Mason, J., Morize, I., Menard, P.** New 4-Point Pharmacophore Method for Molecular Similarity and Diversity Applications: Overview of the Method and Applications, Including a Novel Approach to the Design of Combinatorial Libraries Containing Privileged Substructures [Text] // J. Med. Chem. – 1999. – № 42. – P. 3251-64.
- 7. Cornforth, J. W.** The Chemistry of Penicillin [Text] / J. W. Cornforth. – Princeton: Princeton University Press, 1949.
- 8. Boynd, G. V.** Comprehensive Heterocycl. Chem., ed. A. R. Katritzky [Text] / G. V. Boynd. – Oxford: Pergamon. 1997. – V. 4. – P. 178-233.
- 9. Turchi, I. J., Dewar, M J.** The Chemistry of Oxazoles [Text] // Chemical Reviews. – 1975. – 75, № 4 – P. 389 – 435.
- 10. Turchi, I. J.** Oxazole Chemistry. A Review of Recent Advances [Text] // Id. Eng. Chem. prod. Res. Dav. – 1981. – № 20. – P. 32 – 103.

- 11. Davyt, D., Serra, G.** Thiazole and Oxazole Alkaloids: Isolation and Synthesis [Text] // *Mar. Drugs* – 2010. – № 8. – P. 2755-2780.
- 12. Norman, L. A., Grace, L. W.** Kinetic and mechanistic studies of the Dakin-West reaction [Text] // *J. Org. Chem.* – 1974. – 39, № 12. – P. 1730 - 1735.
- 13. Rueping, M., Nachtsheim, B.** A review of new developments in the Friedel–Crafts alkylation – From green chemistry to asymmetric catalysis [Text] // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2010. - 6, № 12. – P. 150 – 173.
- 14. Wasserman, H. H., Vinick, F. J.** The Mechanism of the Robinson-Gabriel Synthesis of Oxazoles [Text] // *J. Org. Chem.* – 1973. – 38, № 13. – P. 2407 – 2412.
- 15. Shvaika, O. P., Korzhenevskaya, N. G., Snagoshchenko, L. P.** Synthesis and study of the transfer of substituent electronic effects in substituted 2,5-diphenyloxazoles [Text] // *Chem. of Het. Comp.* – 1985. – V. 21. – P. 157 – 160.
- 16. Пат. WO2011/82077 A1 США.** Hepatitis C virus inhibitors [Text] / Lopez O. D., Laurent D. R., Goodrich J., Romine J. L., Serrano-Wu M., Yang F., Karakla R., Yang X., Qiu Y., Snyder L. B.; Bristol-Myers Squibb Company; Publ. 07.07.2011. – 87.
- 17. Пат. WO2008/108602 A1 Корея.** Novel Phenylpropionic acid derivatives as peroxisome proliferator-activated gamma receptor modulators, method of the same, and pharmaceutical composition comprising the same [Text] / Moon H., Yoo M., Kim. S.; Dong-a pharm. CO.; LTD.; Yuhan CO., LTD; Publ. 12.09.2008. – 38.
- 18. Пат. US201/0022541 США.** Chemical inhibitors of bacterial heptose synthesis, methods for their preparation and biological applications of said inhibitors [Text] / Escaich S., Denis A., Moreau F., Gerusz V., Desroy N.; Publ. 28.01.2010. – 59.
- 19. Пат. US2006/0094761 США.** Dual antiplatelet anticoagulant pyridoxine analogs [Text] / Haque W., Diakur J., Pham V., Rehman A., Whitney T., Omar M., Yi S., Khan A.; Publ. 04.05.2006. – 67.
- 20. Пат. WO2012/110440 США.** 6-cyclobutyl-1, 5-dihydro-pyrazolo[3, 4-D]pyrimidin-4 – one derivatives their use as pde9A inhibitors [Text] / Heine N., Giovannini R., Ferrara M.; Boehringer ingelheim international GMBH; Publ. 23.08.2012. – 69.

- 21. Пат. WO2012/125613 A1 CIIIА.** Morpholine-Spirocyclic piperidine amides as modulators of ion channels [Text] / Hadida-Ruah S.S., Binch H.M., Dennino M.P., Fanning L., Tyler D., Frieman B.A., Grootenhuis P., Diederik J., Hilgraf N., Joshi P., Kallel E.A., Ponrtillo J., Silina A., Sheth U.J., Hurley D.J., Arumugam V., Miller M.T.; Vertex pharmaceuticals incorporated; Publ. 20.09.2012. – 132.
- 22. Brain, C. T., Paul, J. M.** Rapid Synthesis of Oxazoles under Microwave Conditions [Text] // Synlett. – 1999. – № 10. – P. 1642 – 1644.
- 23. Nicolau, K. C., Hao, J., Reddy, M. V., Rao, P. B., Rassias, G., Snyder, S.A., Huang, X., Chen, D. Y., Brenzovich, W. E.** // J. Amer. Chem. Soc. – 2004. – № 126. – P. 12897 – 12906.
- 24. Пат US2011/0275801 CIIIА.** Heteroaryl-cyclohexyl-tetraazabenz[e]azulenes [Text] / Dolente C., Schnider P.; Publ. 10.11.2011. – 56.
- 25. Di Credico, B., Reginato, G., Gonsalvi, L., Peruzzini, M., Rossin, A.** Selective synthesis of 2-substituted 4-carboxy oxazoles, thiazoles and thiazolidines from serine or cysteine amino acids [Text] // Tetrahedron. – 2011. – V. 67. – P. 267 – 274.
- 26. Krapcho, A. P., Maresch, M. J., Gallagher, C., Hacker, M. P., Menta, E.** Synthesis of 4-Hydroxy-6,9-difluorobenz<g>isoquinoline-5,10-diones and Conversions to 4-Hydroxy-6,9-bis<(aminoalkyl)amino>benz<g>isoquinoline-5,10-diones [Text] // J. Het. Chem. – 1995. – V. 32. – P. 1693 – 1702.
- 27. Пат. WO2005/051945 A1 CIIIА.** Heterocyclic compounds as modulators of peroxisome proliferator activated, useful for the treatment and/or prevention of disorders modulated by a ppar [Text] / Henry J. R., Li Y., Schkeryantz J. M.; Elilily and Company; Publ. 09.06.2005.
- 28. Mazurkiewicz R.** An Efficient Synthesis of N,N-Disubstituted-5-Aminooxazoles [Text] // Synthesis. 1992 . V. 10. P. 941-943.
- 29. Пат. US2006/18825 A1.** Probe for diseases with amyloid accumulation, amyloid-staining agent, remedy and preventive for diseases with amyloid accumulation and diagnostic probe and staining agent for neurofibrillary change [Text] / BF – Research institute, INC; Publ. 2006. – P. 20.

- 30. Kubota, H., Moriya, T., Matsumoto, K.** A new transformation of oxazoleacetates into β -aminopyrroles [Text] // Chem. & Pharm. Bull. – 1990. – V. 38. – P. 570 – 572.
- 31. Moriya, T., Seki, M., Takabe, S., Matsumoto, K., Takashima, K.** Synthesis of ethyl 2-(4-Chlorophenyl)-5-(2-furyl)-4-oxazoleacetate, a hypolipidemic agent, and related compounds [Text] // J. Med. Chem. – 1988. – V. 31. – P. 1197 – 1204.
- 32. Janvier, P., Sun, X., Zhu, J., Bienayme, H.** Ammonium Chloride-Promoted Four-Component Synthesis of Pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-one [Text] // J. Amer. Chem. Society. – 2002. – V. 123. – P. 2560 - 2567.
- 33. Burger, K., Geith, K., Sewald, N.** Über das synthesepotential trifluormethyl-substituierter Zinn-Heterocyclen [Text] // J. Fluor. Chem. – 1990. – V. 46. – P. 105 – 122.
- 34. Koshelev, V., Romanov, D., Truskanova, T., Vasili'ev, N., Cherstkov, V.** Synthesis and properties of polyfluorinated oxazoles [Text] // Rus. Chem. Bull. – 2005. – V. 54. – P. 1675 – 1679.
- 35. McEwen, W. E., Grossi, A. V., MacDonald, R. J., Stamegna, A. P.** Synthetic uses of open-chain analogs of Reissert compounds [Text] // J. Org. Chem. – 1980. – V. 45. – P. 1301 – 1308.
- 36. Abdulla, Z. M., Akamanchi, K. G., Coutinho, E. C.** Synthesis of bis-pyrrole tetra esters and alcohols as novel mimetics of the anticancer mitomycin [Text] // J. Het. Chem. – 2011. – V. 48. – P. 38 – 49.
- 37. Fischer, E.** Synthesis of azirines containing aldehyde functionality [Text] // Chemische Berichte. – 1986. – V. 189. – P. 207.
- 38. Ingham, A.** Ring Opening of Azirines with Carboxylic Acids [Text] // J. Chem. Soc. – 1927. – V. 23. – P. 698.
- 39. Mandour, A. H., Kassem, E. M.** Reactions with Indole-3-carboxaldehyde [Text] // Egypt. J. Chem. – 1999. – V. 42. – P. 403 – 412.
- 40. Radspieler, A., Liebscher, J.** Synthesis of Chlorooxazoles Related to Natural Products [Text] // Synthesis. – 2001. – №. 5. – P. 745 – 750.

- 41. Davis, M.** A general synthesis of 2,5-diaryl-4-chloro (or bromo)oxazoles [Text] // J. Het. Chem. – 1977. – V. 14. – P. 317 – 318.
- 42. Lakhan, R., Singh, R.L.** A New Synthesis of 4-Aminooxazoles from α -Oxonitriles <1,2> [Text] // J. Het. Chem. – 1988. – V. 25. – P. 1413 – 1417.
- 43. Gavrilova, N. A., Pozhil'tsova, O. S., Semichenko, E. S., Suboch, G. A.** Synthesis of 2,4,5-substituted oxazoles from 2-hydroxyaromatic aldehydes [Text] // Rus J. Org. Chem. – 2010. – V. 46. – P. 779 – 780.
- 44. Lamattina, J. L.** Reaction of α -Amino Ketone Hydrochlorides with Ortho Esters: An Oxazole Synthesis [Text] // J. Org. Chem. – 1980. – V. 45. – P. 2261 – 2262.
- 45. Chen, S., Bai, D., Shi, F., Li, J., Li, C., Jia, X.** Iron-promoted practical one-pot synthesis of 2,5-disubstituted oxazoles [Text] // Chin. J. Chem. – 2012. – V. 30, - P. 1464 – 1468.
- 46. Pei, W., Li, S., Nie, X., Li, Y., Pei, J.** Convenient Syntheses of 2-Alkyl(Aryl)-4,5-diphenyloxazoles and 2-Alkyl(Aryl)-4-phenyloxazoles [Text] // Synthesis. – 1998. – №. 9. – P. 1298 – 1304.
- 47. Loner, C. M., Demuth, D. R., Luzzio, F. A.** Preparation of azidoaryl- and azidoalkyloxazoles for click chemistry [Text] // Tetrahedron Lett. - 2012. V. 53, P. 5641-5644.
- 48. Пат. US2012/71489 A1 США.** Derivatives of N-acyl-N'-phenilpiperazine useful (inter alia) for the prophylaxis or treatment of diabetes [Text] / Kasai S., McGee J., Kevin F., Publ. 22.03.2012. – 56.
- 49. Пат. US4596816 A1 США.** 4-Aryl oxazoles [Text] / Kasai S., McGee J., Kevin F., Publ. 24.06.1986. – 58.
- 50. Dos Santos, A., El Kaim, L., Grimaud, R., Ronsseray, C.** Unconventional oxazole formation from isocyanides [Text] // Chem Communic. – 2009. – №. 26. - P. 3907 – 3909.
- 51. Пат. US2013/65906 A1 США.** New compounds, pharmaceutical compositions and uses thereof [Text] / Nosse B., Blum A., Breitfelder S., Heckel A., Himmelsbach F.,

Langkopf E., Wellenzohn B., Ashweek N., Harriott N. ; Neurocrine Biosciences INC, Boehringer Ingelheim International GMBH; Publ. 14.03.2013.

52. Perner, R., Koenig, J., Didomenico, S., Gomtsyan, A., Schmidt, R., Lee, C. Synthesis and biological evaluation of 5-substituted and 4,5-disubstituted-2-arylamino oxazole TRPV1 antagonists [Text] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18. – P. 4821 – 4829.

53. Пат. WO2012/55846 A1 Великобритания. Polymorphs and salts of 6-(1h-indol-4-yl)-4-(5- { [4-(1-methylethyl)-1-piierazzinyl] methyl} -1,3-oxazol-2-yl)-1h-indazole as PI3K inhibitors for use in the treatment of E.G. respiratory disorders [Text] / Hamblin J. N., Jones P. S., Kelling S. E., Le J., Parr N.J., Willacy R. D., Glaxo Group; Publ. 03.05.2013. – 56.

54. Brown, M., Aaron, W., Austin, R., Chong, A., Huang, T., Jiang, B., Kaizerman, J., Lee, G., Lucas, B., McMinn, D., Orf, J., Rong, M. Discovery of amide replacements that improve activity and metabolic stability of a bis-amide smoothed antagonist hit [Text] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21. – P. 5206 – 5209.

55. Пат.: US2012/0329792 A1 США. Imidazol[1,2-a]pyrazine derivatives and their use for the prevention or treatment of neurological, psychiatric and metabolic disorders and diseases [Text] / Bartolome-Nebreda J. M., Conde-Conde S., MacDonald G., J.; Janssen Pharmaceutica NV; Publ. 27.12.2012. – 58.

56. Пат. WO2008/25509 A1 Германия. Benzofuran and benzothiophene derivatives useful in the treatment of cancers of the central nervous system [Text] / Weber O., Voehringer V., Lerchen H.; Bayer Healthcare AG; Publ. 06.03.2008. – 53.

57. Ritson, D. J., Spiteri, C., Moses, J. E. A silver-mediated one-step synthesis of oxazoles // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – P. 3519 – 3522.

58. Пат. WO2009/112845 A1 Великобритания. Amido-thiophene compounds and their use [Text] / Webster S. P., Seckl J. R., Walker B. R.; The university of Edinburgh; Publ. 17.09.2009. – 114.

59. Vieira, E., Huwyler, J., Jolidon, S., Knoflach, F., Mutel, V., Wichmann, J. Fluorinated 9H-xanthene-9-carboxylic acid oxazol-2-yl-amides as potent, orally

available mGlu1 receptor enhancers [Text] // Bioorg Med. Chem. Lett. – 2009. – V. 19. –P. 1666 – 1669.

60. Guernon, J.M., Wu, Y.J. 3-Bromocyclohexane-1,2-dione as a useful reagent for Hantzsch synthesis of thiazoles and the synthesis of related heterocycles [Text] // Tetrahedron Lett. – 2011, – V. 52. – P. 3633 – 3635. 4

61. Kondrat'eva, G.Y., Aitzhanova, M.A., Bogdanov, V.S., Stashina, G.A., Sedishev, I.P. Products from heterodiene synthesis and 1,3-cycloaddition in the reaction of N,N-disubstituted 2-aminooxazoles with maleimide [Text] // Chem. Het. Comp. – 2000. – №. 5. – P. 668 – 676.

62. Пат. EP1352650 A1 Япония. Inhibitors against the production and release of inflammatory cytokines [Text] / Muto S. K; Institute of Medicinal Molecular Design, Inc; Publ. 15.10.2003. – 14.

63. Brahma, S., Ray, J.K. Synthesis of azirines containing aldehyde functionality and their utilization as synthetic tools for five membered oxazoles and isoxazoles [Text] // J. Org. Chem. – 2002. – V. 67. – P. 7283 – 7288.

64. Palacios, F., Aparicio, D., Retana, A., Santos, J., Gil, J., Alonso, J. Asymmetric Synthesis of 2H-Azirines Derived from Phosphine Oxides Using Solid-Supported Amines. Ring Opening of Azirines with Carboxylic Acids [Text] // J. Org. Chem. – 2002. – V. 67. – P. 7283 – 7288.

65. Dietliker, K., Stegmann, W., Heimgartner, H. Photochemically induced 1,3-dipolar cycloadditions of 3-amino-2h-azirines [Text] // Heterocycles. – 1980. – V. 14. – P. 929 – 934.

66. Nunes, C. M., Reva, I., Pinho E. M., Teresa, M. V., Fausto, R. UV-laser photochemistry of isoxazole isolated in a low-temperature matrix [Text] // J. Org. Chem. – 2012. – V. 77. – P. 8723 – 8732.

67. Nesi, R., Giomi, D., Turchi, S. New Perspectives in Oxazole Chemistry. One-Pot Efficient Access to Polyfunctionalized Nitroenamines by Nucleophilic Ring Opening of 4-Nitro Derivatives [Text] // J. Org. Chem. – 1998. – V. 63. – P. 6050 – 6052.

- 68. Baolu, S., Campbell, A. J.** Rhodium carbene routes to oxazoles and thiazoles [Text] // Chem. Commun. – 2009. – № 22. – P. 3291 - 3293.
- 69. Doyle, K. J., Moody, C. J.** The rhodium carbenoid to oxazoles [Text] // Tetrahidron. –1994. – 50, № 12. – P. 3761 – 3772.
- 70. Montersen, D. S., Perrin - Ninkovic, S. M., Harris, R.** Discovery and SAR exploration of a novel series of imidazo[4,5-b]pyrazin-2- ones as potent and selective mTOR kinase inhibitors [Text] // Bioorg. and Med. Chem. Lett. – 2011. – 21, № 22. – P. 6793 - 6799.
- 71. Пат. US2011/190125 A1 США.** 2-(benzylsulfonyl)oxazole derivatives, chiral 2-(benzylsulfinyl)oxazol derivatives [Text] / Rosinger C. H., Feucht D., Schmutzler D.; Bayer cropscience AG; Publ. 04.08.2003. – 32.
- 72. Williams, D. R., Fu, L.** General methodology for the preparation of 2,5-disubstituted-1,3-oxazoles [Text] // Org. Lett. – 2010. – 12, № 4. – P. 808 - 811.
- 73. Saladino, R., Crestini, C., Occhionero, F.** Ozonation of thioamide containing heterocycles [Text] // Synth. Communic. – 1996. – 26, № 17. – P. 3241 - 3251.
- 74. Пат. WO2010/142934 A1 Великобритания.** Indole derivative as ligand of CRTH2 receptors [Text] // Hynd G., Montana J. G., Finch H.; Pulmagen therapeutics limited; Publ. 16.12.2010. – 25.
- 75. Greenblatt, D. J., Matlis, R., Scavone, J. M., Blyden, G. T., Harmatz, J. S., Shader, R. I.** Oxaprozin pharmacokinetics in the elderly [Text] // British J. Clinic Pharmacol. – 1985. – 19, № 3, – P 373 – 388.
- 76. Hulin, B., Clark D. A., Goldstein, S. W. , McDermott R. E.** Novel thiazolidine-2,4-diones as potent euglycemic agents [Text] // J. Med. Chem. – 1992. – 35, № 10. – P. 1853 – 1864.
- 77. Yamamoto, H., Kondo, M., Nakamori, S., Nagano, H., Wakasa, K., Sugita, Y., Chang-De, J., Kobayashi, S., Damdinsuren, B., Dono, K., Umeshita, K., Sekimoto, M., Sakon, M., Matsuura, N., Monden, M.** JTE-522, a cyclooxygenase-2 inhibitor [Text] // Gastroenterology. – 2003. – 125, № 2. – P. 556 – 571.

- 78. Pearson, M., García-Echeverría, C., Fabbro, D.** Protein Tyrosine Kinases Cancer Drug Discovery and Development [Text] / Pearson, M. - Totowa, NJ: Humana Press, 2006. – P. 1 – 29.
- 79. Borthwick, A. D., Liddle, J.** The Design of Orally Bioavailable 2,5-Diketopiperazine Oxytocin Antagonists: From Concept to Clinical Candidate for Premature Labour [Text] // Medicinal Research Reviews. – 2011. – 31, № 4. – P. 576 – 604.
- 80. Kohonen, T.** Self-Organizing Maps [Text] / T. Kohonen – N.Y.: Springer-Verlag, 2001. – P. 528 – 532.
- 81. Supuran, C. T., Winum, J.Y.** Drug Design of Zinc-Enzyme Inhibitors: Functional, Structural, and Disease Applications [Text] / Wiley & Sons: Hoboken, NJ. 2009, – P. 786-805
- 82. Pacchiano, F., Aggarwal, M., Avvaru, B, Robbins, A.** Selective hydrophobic pocket binding observed within the carbonic anhydrase II active site accommodate different 4-substituted-ureido-benzenesulfonamides and correlate to inhibitor potency [Text] // Chem. Commun. – 2010. № 46. – P. 8371 – 8373.