



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111476** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)

C07D 261/12 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00

A61P 9/00

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

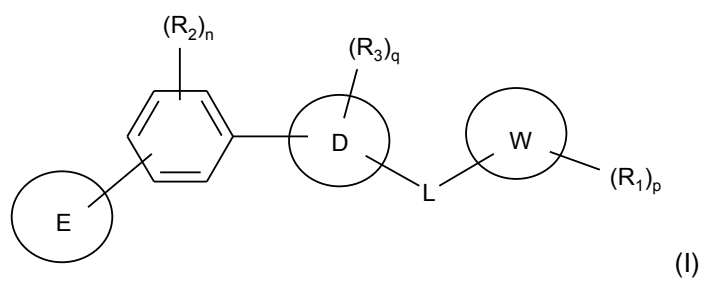
(21) Номер заявки:	а 2013 06704	(72) Винахідник(и):	Ірлапаті Нагесвара, Рао (IN), Дешмукх Гокул Керуджі (IN), Карчхе Віджай Пандуранг (IN), Джачхак Сантош Мадхукар (IN), Сінха Нееліма (IN), Палле Венката П. (IN), Камбодж Раджендер Кумар (IN)
(22) Дата подання заявки:	31.10.2011	(73) Власник(и):	ЛЮПІН ЛІМІТЕД, 159 CST Road, Kalina, Santacruz (East), State of Maharashtra, Mumbai 400 098, India (IN)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.05.2016	(74) Представник:	Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	1215/KOL/2010, 473/KOL/2011	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2007/089904 A2; 09.08.2007 WO 2009/017819 A1; 05.02.2005 WO 2010/039238 A1; 08.04.2010 WO 2005/009539 A2; 03.02.2005 WO 2006/081389 A1; 03.08.2006
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	30.10.2010, 01.04.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	IN, IN		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.07.2013, Бюл.№ 14		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.05.2016, Бюл.№ 9		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/IN2011/000749, 31.10.2011		

(54) ОКСАЗОЛЬНІ ТА ІЗОКСАЗОЛЬНІ ПОХІДНІ ЯК МОДУЛЯТОРИ CRAC

(57) Реферат:

Даний винахід стосується сполук формули (I), які застосовують в лікуванні, запобіганні та/або контролі захворювань, порушень, синдромів або станів, пов'язаних з модуляцією CRAC, а також способів їх отримання. Даний винахід додатково стосується способів лікування, запобігання, контролю та/або полегшення захворювань, порушень, синдромів або станів, асоційованих з модуляцією CRAC.

UA 111476 C2



Споріднені заявки

Дана заявка заявляє перевагу пріоритету за попередніми заявками на патент Індії, № 1215/KOL/2010, поданої 30 жовтня 2010 року, та № 0473/KOL/2011, поданої 1 квітня 2011 року. Усі попередні описи включено в даний документ за допомогою посилання.

5 Галузь техніки даного винаходу

Даний винахід стосується гетероциклічних сполук, їхніх фармацевтично прийнятних солей та фармацевтичних композицій для виліковування, запобігання, контролю та/або полегшення тяжкості захворювань, порушень, синдромів або станів, асоційованих з модуляцією активованого вивільненням кальцію кальцієвого (CRAC) каналу. Даний винахід також

10 стосується способів лікування, запобігання, контролю та/або полегшення тяжкості захворювань, порушень, синдромів або станів, асоційованих з модуляцією CRAC. Даний винахід також стосується способів отримання сполук згідно з даним винаходом.

Передумови даного винаходу

Запалення є відповіддю організму на інфекцію, подразнення або ушкодження, де

15 імункомпетентні клітини організму активуються у відповідь на будь-який з цих стимулів. Запалення відіграє ключову роль не тільки під час багатьох захворювань, пов'язаних з імункомпетентними клітинами, таких як алергія, астма, артрит, дерматит, розсіяний склероз, системний вовчак, але також під час трансплантації органів, діабету, серцево-судинного захворювання, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, запального синдрому та/або

20 синдрому подразненої товстої кишки (Di Sabatino et. al., J. Immunol., 183, 3454-3462, 2009), псоріазу та раку. Первинна запальна відповідь на дію патогенів або ушкодження є необхідною та потрібною для боротьби з інфекцією або загоєння ран, однак тривале або персистентне запалення може призвести до будь-якого з хронічних порушень, що характеризуються виробленням запальних цитокінів, як визначено вище.

25 Запалення характеризується виробленням різних цитокінів, таких як IL-2, IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, IL-21, IL-23, IL-28, IFN- γ , TNF- α тощо, що їх було залучено як таких, що відіграють певну роль під час різних захворювань. Будь-який лікарський засіб, який може модулювати вироблення цих цитокінів, буде сприяти пом'якшенню симптомів захворювання й також може вилікувати його.

30 Ca^{+2} -сигнали, як було показано, є суттєво важливими стосовно різноманітних клітинних функцій у різних типах клітин, включаючи диференціацію, ефекторні функції та транскрипцію генів у клітинах імунної системи, а також стосовно регулювання сигнального шляху цитокінів за допомогою кальциневрину та ядерного фактора активованих Т-клітин (NFAT).

В імункомпетентних клітинах тривалий приплив Ca^{+2} , як було показано, є необхідним для

35 повної та довготривалої активації шляхів кальциневрин-NFAT, суттєво важливих для вироблення цитокінів. Залучення рецепторів, таких як Т-клітинний рецептор антигена (TCR), В-клітинний рецептор антигена (BCR) та Fc-рецептори (FcR) на мастоцитах, макрофагах та NK-клітинах, зумовлює фосфорилування тирозину та активацію фосфоліпази C- γ (PLC- γ). PLC- γ гідролізує фосфатиділінозитол-3,4-біфосфат (PIP₂) до вторинних месенджерів, інозитол-1,4,5-трифосфату (IP₃) та діацилгліцерину (DAG). IP₃ зв'язується з IP₃-рецепторами (IP₃R) у мембрані

40 ендоплазматичного ретикулуму (ER) та індукуює вивільнення Ca^{+2} з ER-депо у цитоплазму. Зменшення концентрації Ca^{+2} в ER індукуює депо-керований вхід Ca^{+2} (SOCE) крізь Ca^{+2} -канали в плазматичній мембрані. SOCE за допомогою високоселективних за Ca^{+2} активовуваних вивільненням Ca^{+2} Ca^{+2} -каналів (надалі в даному документі CRAC) становить основний шлях

45 внутрішньоклітинного входу Ca^{+2} у Т-клітин, В-клітин, макрофагів, мастоцитів та інших типів клітин (Parekh and Putney, Physiol. Rev., 85, 757-810, 2005).

CRAC-канал містить білки двох родин, однієї, функцією якої є визначення рівнів Ca^{+2} в ER - молекули стромальної взаємодії (STIM)-1 та -2 - та іншої, яка являє собою пороутворювальні білки - Orai1, 2 і 3. STIM-білки являють собою окремі трансмембранні білки, розташовані на ER-

50 мембрані, і їхній N-кінець орієнтований до просвітку та містить Ca^{+2} -зв'язувальний мотив EF-руки. Виснаження запасів Ca^{+2} в ER спричиняє відокремлення Ca^{+2} від STIM, що спричиняє зміну конформації, яка сприяє олігомеризації та міграції STIM-молекул до ділянок з'єднання ER та плазматичної мембрани, що тісно прилягають. У ділянках з'єднання STIM-олігомери взаємодіють з Orai-білками. У спочиваючих клітинах Orai-канали розосереджені по всій

55 плазматичній мембрані, і при виснаженні запасів Ca^{+2} у депо вони агрегують поблизу STIM-точки. Можливе збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{+2} активує шлях кальциневрин-NFAT. NFAT активує транскрипцію деяких генів, включаючи гени цитокінів, таких як IL-2 тощо, разом з іншими факторами транскрипції, такими як AP-1, NFkB та Foxp3 (Fahmer et. al., Immuno. Rev., 231, 99-112, 2009).

60 Про роль CRAC-каналу під час різних захворювань, таких як алергія, запальне

захворювання кишечника, тромбоз і рак молочної залози, повідомляли в літературних джерелах (Parekh, Nat. Rev., 9, 399-410, 2010). У даній галузі техніки повідомляли, що STIM1 та Orai1 є суттєво важливими в *in vitro* міграції пухлинних клітин та *in vivo* метастазуванні пухлин. Таким чином, залучення депо-керованого входу Ca^{2+} під час метастазування пухлин приводить білки

STIM1 та Orai1 до стану можливих мішеней стосовно до терапії раку (Yang et. al., Cancer Cell, 15, 124-134, 2009). Додатковими доступними літературними джерелами із залучення CRAC-каналу під час раку є Abeele et. al., Cancer Cell, 1, 169-179, 2002, Motiani et. al., J. Biol. Chem., 285; 25, 19173-19183, 2010.

У нещодавно опублікованих літературних джерелах повідомляється про роль STIM1 і Orai1 у колаген-залежному артеріальному тромбозі у мишей *in vivo*, і що дефіцит будь-якого з них захищає від колаген-залежного утворення тромбів в артеріях, а також інфаркту головного мозку (Varga-Szabo et. al., J. Exp. Med., 205, 1583-1591, 2008; Braun et. al., Blood, 113, 2056-2063, 2009). Роль опосередкованого STIM1-Orai1 SOCE в утворенні тромбів робить Orai1 можливою мішенню для вилікування тромбозу та пов'язаних станів (Gillo et. al., JBC, 285; 31, 23629-23638, 2010).

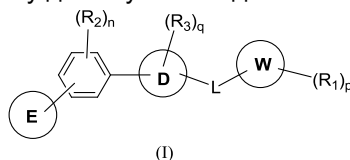
Оскільки білки порового каналу Orai, як показано, є суттєво важливими в передачі сигналу, індукованого зв'язуванням антигенів із клітинними рецепторами на імункомпетентних клітинах, то можливий лікарський засіб, який взаємодіє з Orai-каналом, може бути здатним модулювати сигналізацію, у такий спосіб впливаючи на секрецію цитокінів, залучених, як зазначено в даному документі вище, під час запальних станів, раку, алергійних порушень, імунних порушень, ревматоїдного артриту, серцево-судинних захворювань, форм тромбоцитопатії, артеріального та/або венозного тромбозу та асоційованих або пов'язаних станів, на які можна чинити сприятливий вплив за допомогою модульовальних властивостей сполук, описаних у даному документі, стосовно до CRAC-каналів.

Про деякі сполуки повідомлялося в даній галузі техніки як про модулятори CRAC-каналів. Наприклад, у публікаціях заявок на патенти WO2005009954, WO2006081391, WO2006083477, WO2007089904, WO2009017819, WO2010039238, WO2007087429, WO2007087441 та WO2007087442 розкриваються заміщені біарильні сполуки для модулювання CRAC-каналів.

У публікаціях заявок на патенти WO2009076454, WO2010027875, WO2010027875, WO2006081389, WO2005009539, WO2005009954, WO2006034402, US20100152241, WO2009035818, WO2011034962 розкриваються тіофенові похідні для модулювання CRAC-каналів.

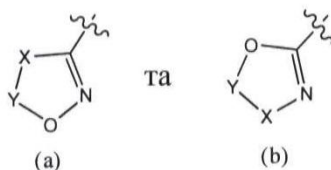
Короткий опис даного винаходу

Відповідно до одного з аспектів у даному винаході забезпечуються сполуки формули (I):



де

кільце E являє собою 5-членне неароматичне гетероциклічне кільце, обране з



X у кожному випадку незалежно обрано з $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CR}_4\text{R}_5-$ та $-\text{NR}-$;

Y у кожному випадку незалежно обрано з $-\text{C}(\text{O})-$ та $-\text{CR}_4\text{R}_5-$;

R обрано з алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$ та $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$;

кільце W обрано з арилу, гетероарилу, циклоалкілу та гетероциклілу;

R₁, який може бути однаковим або різним у кожному випадку, незалежно обрано з галогену, ціано, нітро, гідроксилу, алкілу, галогеналкілу, алкоксі, галогеналкоксі, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_6$, $-\text{NR}_6\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$, $-\text{NR}_6(\text{CR}_8\text{R}_9)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_6(\text{CR}_8\text{R}_9)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, $-\text{NR}_6(\text{CR}_8\text{R}_9)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_6$ та $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$;

R₂, який може бути однаковим або різним у кожному випадку, незалежно обрано з водню, галогену, гідроксилу, ціано, нітро, алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, алкоксі,

галогеналкокси, алкенілокси, алкінілокси, циклоалкілу, циклоалкокси, $-C(O)OR_6$, $-NR_6R_7$, $-C(O)R_6$, $-NHS(O)_2R_7$ та $-NHC(O)R_6$;

R_3 , який може бути однаковим або різним у кожному випадку, незалежно обрано з водню, галогену, гідроксилу, алкілу, алкокси, галогеналкілу, галогеналкокси, $-NR_6R_7$, $-NR_6S(O)_2R_7$, $-C(O)NR_6R_7$ та $-C(O)OR_6$;

R_4 та R_5 , які можуть бути однаковими або різними в кожному випадку, незалежно обрано з водню, галогену, $-OR_{10}$, алкілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-(CR_8R_9)_n C(O)NR_6R_7$, $-C(O)R_6$ та $-(CR_8R_9)_n C(O)OR_6$;

за умови, що якщо будь-який з R_4 або R_5 в Y являє собою $-OR_{10}$, тоді R_{10} не являє собою водень; або

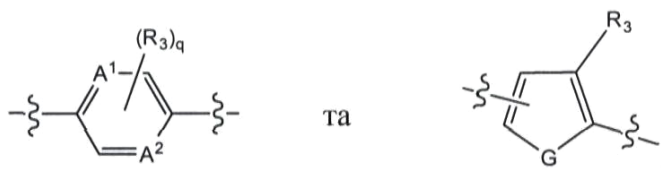
R_4 та R_5 , узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати заміщене або незаміщене 3-7-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце; або

будь-який з R_4 та R_5 в X та будь-який з R_4 та R_5 в Y , об'єднані разом, якщо вони приєднані до атомів вуглецю, можуть утворювати 4-7-членне заміщене або незаміщене гетероциклічне кільце;

за умови, що

як X , так і Y одночасно не являють собою $-C(O)-$;

кільце D обрано з



де A^1 та A^2 незалежно обрано з C та N ;

L являє собою $-C(O)NR_{11}-$ або $-NR_{11}C(O)-$;

G обрано з S , NR_{12} та O ;

R_{11} у кожному випадку незалежно обрано з водню, алкілу та арилу;

R_{12} обрано з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу та гетероциклілу;

R_{10} обрано з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу та гетероциклілу;

R_6 та R_7 , які можуть бути однаковими або різними в кожному випадку, незалежно обрано з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу та гетероциклілу; або R_6 та R_7 , узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати заміщене або незаміщене 3-14-членне гетероциклічне кільце;

R_8 та R_9 , які можуть бути однаковими або різними в кожному випадку, незалежно обрано з водню, галогену, алкілу та алкокси; або R_8 та R_9 , узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-6-членне циклічне кільце, де циклічне кільце може бути карбоциклічним або гетероциклічним;

n являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 2, що включає обидва крайні значення;

p являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 5, що включає обидва крайні значення;

q являє собою ціле число в діапазоні від 1 до 4, що включає обидва крайні значення; та

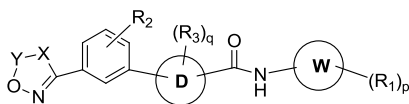
де алкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, галогеналкокси, алкенілокси, алкінілокси, циклоалкіл, циклоалкокси, арил, гетероарил, гетероцикліл, де б вони не мали місце, можуть необов'язково бути заміщеними одним або декількома замісниками, незалежно

обраними з гідроксі, галогену, ціано, нітро, оксо ($=O$), тіо ($=S$), алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, арилалкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу, циклоалкенілу, гетероарилу, гетероциклічного кільця, гетероциклілалкілу, гетероарилалкілу, $-C(O)OR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-NR^xC(O)NR^yR^z$, $-N(R^x)S(O)R^y$, $-N(R^x)S(O)_2R^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-S(O)_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^y$, $-SR^x$ та $-S(O)_2R^x$; де в кожному випадку R^x , R^y та R^z незалежно обрано з водню, алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, арилалкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероарилу, гетероциклічного кільця, гетероциклілалкільного кільця та гетероарилалкілу;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

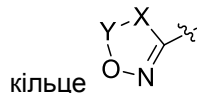
Наведені нижче варіанти здійснення є за своїм характером тільки ілюстративними та не призначені для обмеження обсягу даного винаходу.

Відповідно до одного варіанта здійснення забезпечуються сполуки формули (Ia):

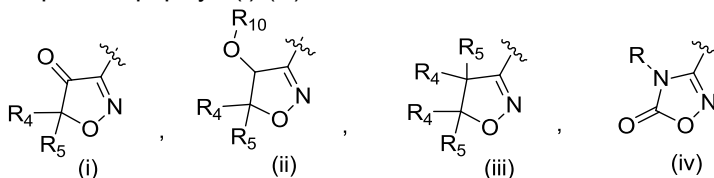


(Ia)

або їхні фармацевтично прийнятні солі;
де

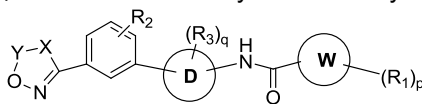


кільце обрано з формул (i)-(iv),



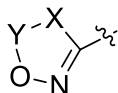
5

кільце W, кільце D, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₁₀, "p" та "q" визначені в даному документі вище.
Згідно з іншим варіантом здійснення забезпечуються сполуки формули (Ib):



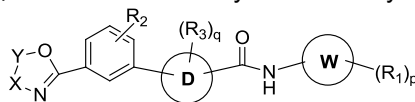
(Ib)

або їхні фармацевтично прийнятні солі;
де



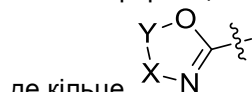
кільце обрано з формул (i)-(iv), як визначено для формули (Ia);

кільце W, кільце D, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₁₀, "p" та "q" визначені в даному документі вище.
Згідно з іншим варіантом здійснення забезпечуються сполуки формули (Ic):

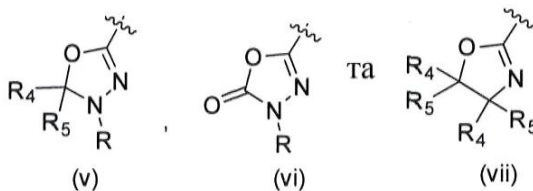


(Ic)

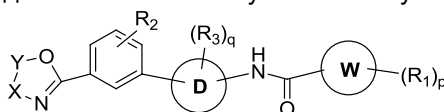
або їхні фармацевтично прийнятні солі;



де кільце обрано з формул (v)-(vii),

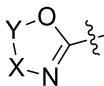


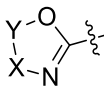
кільце W, кільце D, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, "p" та "q" визначені в даному документі вище.
Згідно з іншим варіантом здійснення забезпечуються сполуки формули (Id):



(Id)

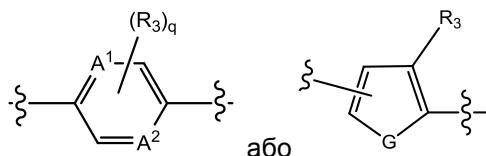
або їхні фармацевтично прийнятні солі;



де кільце  обрано з формул (v)-(vii), як визначено для формули (Ic);
кільце W, кільце D, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, "p" та "q" визначені в даному документі вище.

Слід розуміти, що формули (I), (Ia), (Ib), (Ic) і (Id) за своєю структурою охоплюють усі N-оксиди, таутмери, стереоізомери та фармацевтично прийнятні солі, які можуть передбачатися на основі хімічних структур, описаних у даному документі.

Згідно з підваріантом здійснення забезпечуються сполуки формул (Ia), (Ib), (Ic) та/або (Id), у яких кільце D являє собою



де A¹ та A² незалежно обрано з C та N; G являє собою S або NR₁₂; "q" дорівнює 1; R₃ та R₁₂ визначені в даному документі вище.

Відповідно до одного з підваріантів здійснення забезпечуються сполуки формул (Ia), (Ib), (Ic) та/або (Id), у яких кільце W являє собою арил, гетероарил або циклоалкіл.

Відповідно до іншого підваріанта здійснення забезпечуються сполуки формул (Ia), (Ib), (Ic) та/або (Id), у яких R₁ являє собою галоген, гідроксил, алкіл або алкоксі.

Відповідно до іншого підваріанта здійснення забезпечуються сполуки формул (Ia), (Ib), (Ic) та/або (Id), у яких R₂ являє собою водень, галоген, гідроксил, алкіл, алкеніл, галогеналкіл, алкоксі, галогеналкоксі, алкенілоксі, алкінілоксі, циклоалкіл, циклоалкоксі, -C(O)OR₆, -NR₆R₇ або -C(O)R₆; R₆ та R₇ визначені в даному документі вище.

Відповідно до іншого підваріанта здійснення забезпечуються сполуки формул (Ia), (Ib), (Ic) та/або (Id), у яких R₃ являє собою водень, галоген, гідроксі, алкіл, алкоксі, -C(O)NR₆R₇ або -C(O)OR₆; R₆ та R₇ визначені в даному документі вище.

В іншому аспекті в даному винаході забезпечується фармацевтична композиція, яка містить щонайменше одну сполуку формули (I) та щонайменше один фармацевтично прийнятний наповнювач.

В іншому аспекті даного винаходу забезпечується сполука формули (I), застосовна в лікуванні, запобіганні, контролі та/або полегшенні тяжкості захворювань, порушень, синдромів або станів, асоційованих з модуляцією CRAC-каналу.

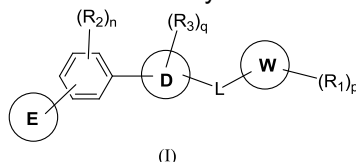
В іншому аспекті в даному винаході забезпечується фармацевтична композиція сполуки формули (I), застосовна в лікуванні, запобіганні, контролі та/або полегшенні тяжкості захворювань, порушень, синдромів або станів, асоційованих з модуляцією CRAC-каналу, у суб'єкта, що потребує цього, шляхом введення суб'єктові однієї або декількох сполук, описаних у даному документі, у певній кількості.

В іншому аспекті в даному винаході забезпечується спосіб модуляції активності йонного каналу, наприклад, CRAC-каналу, шляхом введення ефективної кількості сполуки формули (I) та/або фармацевтично прийнятних солей.

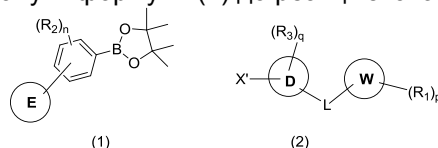
В іншому аспекті в даному винаході забезпечується спосіб модуляції секреції цитокінів, наприклад, IL-2, IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, IL-21, IL-23, IL-28, IFN-γ та TNF-α тощо, шляхом регулювання сигнального шляху цитокінів за допомогою кальциневрину та NFAT клітин.

В іншому аспекті даного винаходу представлено способи отримання сполук, описаних у даному документі.

Згідно з іншим варіантом здійснення забезпечується спосіб отримання сполук формули (I):



який включає введення сполуки формули (1) до реакції зі сполукою формули (2),



де X' являє собою галоген; кільце E, кільце D, кільце W, L, R₁, R₂, R₃, p, q та n визначені в

даному документі вище;

у присутності каталізатора, обраного з $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, Pd_2dba_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, або $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, або їхньої суміші; ліганду, обраного з BINAP, ксантифосу, або трифенілфосфіну, або їхньої суміші; і основи.

- 5 Докладний опис даного винаходу
Визначення та скорочення

Якщо не зазначено інше, наступні вирази, застосовувані в описі та формулі винаходу, мають наведені нижче значення.

- 10 З метою інтерпретування опису будуть використані наступні визначення, та, коли це доречно, вирази, застосовувані в формі однини, також будуть включати форму множини, і навпаки.

Вираз "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод.

Якщо не зазначено інше, у даний заявці "оксо" означає групу $\text{C}(=\text{O})$. Така оксогрупа може бути частиною або циклу, або ланцюга в сполуках згідно з даним винаходом.

- 15 Вираз "алкіл" стосується отриманого з алкану вуглеводневого радикала, який містить у кістязку тільки атоми вуглецю та водню, не містить ненасиченості, має від одного до шести атомів вуглецю та приєднаний до залишку молекули за допомогою простого зв'язку, наприклад, метил, етил, н-пропіл, 1-метилетил (ізопропіл), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметилетил (трет-бутил) тощо. Якщо не викладено або не перелічено зворотне, усі алкільні групи, описані або заявлені в даному документі, можуть бути з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, заміщеними або незаміщеними.

- 20 Вираз "алкілен" стосується насиченого двовалентного вуглеводневого радикала, який містить у кістязку тільки атоми вуглецю та водню. Зокрема, "алкілен $\text{C}_1\text{-C}_5$ " означає насичений двовалентний вуглеводневий радикал з атомами вуглецю від одного до шести, наприклад, метилен ($-\text{CH}_2-$), етилен ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2,2-диметилетилен, н-пропілен, 2-метилпропілен тощо. Якщо не викладено або не перелічено зворотне, усі алкіленові групи, описані або заявлені в даному документі, можуть бути з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, заміщеними або незаміщеними.

- 25 Вираз "алкеніл" стосується вуглеводневого радикала, який містить 2-10 атомів вуглецю та включає щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Необмежувальні приклади алкенільних груп включають етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл (аліл), ізопропеніл, 1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл тощо. Якщо не викладено або не перелічено зворотне, усі алкенільні групи, описані або заявлені в даному документі, можуть бути з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, заміщеними або незаміщеними.

- 30 Вираз "алкініл" стосується вуглеводневого радикала, який містить 2-10 атомів вуглецю та включає щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Необмежувальні приклади алкінільних груп включають етиніл, пропініл, бутиніл тощо. Якщо не викладено або не перелічено зворотне, усі алкінільні групи, описані або заявлені в даному документі, можуть бути з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, заміщеними або незаміщеними.

- 35 Вираз "алкокси" стосується алкільної групи, приєднаної за допомогою кисневого зв'язку. Необмежувальні приклади таких груп являють собою метоксі, етоксі та пропоксі тощо. Якщо не викладено або не перелічено зворотне, усі алкоксигрупи, описані або заявлені в даному документі, можуть бути з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, заміщеними або незаміщеними.

- 40 Вираз "алкенілокси" стосується алкенільної групи, приєднаної за допомогою кисневого зв'язку. Необмежувальні приклади таких груп являють собою вінілокси, алілокси, 1-бутенілокси, 2-бутенілокси, ізобутенілокси, 1-пентенілокси, 2-пентенілокси, 3-метил-1-бутенілокси, 1-метил-2-бутенілокси, 2,3-диметилбутенілокси, 1-гексенілокси тощо. Якщо не викладено або не перелічено зворотне, усі алкенілоксигрупи, описані або заявлені в даному документі, можуть бути з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, заміщеними або незаміщеними.

- 45 Вираз "алкінілокси" стосується алкінільної групи, приєднаної за допомогою кисневого зв'язку. Необмежувальні приклади таких груп являють собою ацетиленілокси, пропінілокси, 1-бутинілокси, 2-бутинілокси, 1-пентинілокси, 2-пентинілокси, 3-метил-1-бутинілокси, 1-гексинілокси, 2-гексинілокси тощо.

- 50 Вираз "циклоалкіл" стосується неароматичної моно- або поліциклічної кільцевої системи, яка має 3-12 атомів вуглецю, такої як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил тощо. Приклади поліциклічних циклоалкільних груп включають, без обмежень, пергідронафтильну, адамантильну та норборнільну групи, мостикові циклічні групи або спіробіциклічні групи, наприклад, спіро(4,4)нон-2-іл тощо. Якщо не викладено або не перелічено зворотне, усі циклоалкільні групи, описані або заявлені в даному документі, можуть бути заміщеними або

незаміщеними.

Вираз "циклоалкокси" стосується визначеної в даному документі циклоалкільної групи, приєднаної за допомогою кисневого зв'язку. Необмежувальні приклади таких груп являють собою циклопропокси, циклобутокси, циклопентокси, циклогексилокси тощо. Якщо не викладено
5 або не перелічено зворотне, усі алкоксигрупи, описані або заявлені в даному документі, можуть бути з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, заміщеними або незаміщеними.

Вираз "циклоалкеніл" стосується неароматичної моно- або поліциклічної кільцевої системи, яка має 3-12 атомів вуглецю та включає щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, такої як циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл тощо. Якщо не викладено або не
10 перелічено зворотне, усі циклоалкенільні групи, описані або заявлені в даному документі, можуть бути заміщеними або незаміщеними.

Вираз "циклоалкілалкіл" стосується визначеної вище циклоалкільної групи, безпосередньо зв'язаної з визначеною вище алкільною групою, наприклад, циклопропілметилу, циклобутилметилу, циклопентилметилу, циклогексилметилу, циклогексилетилу тощо. Якщо не
15 викладено або не перелічено зворотне, усі циклоалкілалкільні групи, описані або заявлені в даному документі, можуть бути заміщеними або незаміщеними.

Вираз "галогеналкіл" стосується визначеної вище алкільної групи, яка є заміщеною на один або декілька атомів галогену, як визначено вище. Галогеналкіл переважно може бути
20 моногалогеналкілом, дигалогеналкілом або полігалогеналкілом, включаючи пергалогеналкіл. Моногалогеналкіл може мати один атом йоду, бром, хлору або фтору. Дигалогеналкільні та полігалогеналкільні групи можуть бути заміщеними на два або більше однакових атомів галогенів або на комбінацію різних атомів галогенів. Полігалогеналкіл є переважно заміщеним на атоми галогенів, аж до 12 таких. Необмежувальні приклади галогеналкілу включають
25 фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторетил, гептафторпропіл, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторетил, дифторпропіл, дихлоретил, дихлорпропіл тощо. Пергалогеналкіл стосується алкілу, усі атоми водню якого заміщені на атоми галогенів.

Вираз "галогеналкокси" стосується визначеної в даному документі галогеналкільної групи, приєднаної за допомогою кисневого зв'язку. Необмежувальні приклади таких груп являють собою моногалогеналкокси, дигалогеналкокси або полігалогеналкокси, включаючи
30 пергалогеналкокси. Якщо не викладено або не перелічено зворотне, усі галогеналкоксигрупи, описані або заявлені в даному документі, можуть бути з нерозгалуженим ланцюгом або з розгалуженим ланцюгом, заміщеними або незаміщеними.

Вираз "гідроксіалкіл" стосується визначеної вище алкільної групи, яка є заміщеною на одну або декілька гідроксигруп. Гідроксіалкіл переважно є моногідроксіалкілом або дигідроксіалкілом. Необмежувальні приклади гідроксіалкілу включають 2-гідроксіетил, 3-гідроксіпропіл, 2-гідроксіпропіл тощо.

Вираз "арил" стосується ароматичного радикала, який має 6-14 атомів вуглецю, включаючи
40 моноциклічні, біциклічні та трициклічні ароматичні системи, такі як феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл та біфеніл тощо. Якщо не викладено або не перелічено зворотне, усі арильні групи, описані або заявлені в даному документі, можуть бути заміщеними або незаміщеними.

Вираз "арилалкіл" стосується визначеної вище арильної групи, безпосередньо зв'язаної з визначеною вище алкільною групою, наприклад, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ та $-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$. Якщо не викладено або не перелічено зворотне, усі арилалкільні групи, описані або заявлені в даному документі, можуть бути заміщеними або незаміщеними.

"Карбоциклічне кільце" або "карбоцикл", як застосовується в даному документі, стосується 3-10-членного, насиченого або ненасиченого, моноциклічного, зчленованого біциклічного, спіроциклічного або мостикового поліциклічного кільця, що містить атоми вуглецю, яке може
50 бути необов'язково заміщеним, наприклад, карбоциклічні кільця включають, без обмежень, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропілен, циклогексанон, арил, нафтил, адамантил тощо. Якщо не викладено або не перелічено зворотне, усі карбоциклічні групи або кільця, описані або заявлені в даному документі, можуть бути ароматичними або
55 неароматичними.

Вирази "гетероциклічне кільце", або "гетероциклічне кільце", або "гетероцикліл", якщо не визначено інше, стосуються заміщеного або незаміщеного неароматичного 3-15-членного кільця, яке включає атоми вуглецю та один або декілька гетероатомів, незалежно обраних з N, O або S. Гетероциклічне кільце може бути моно-, бі- або трициклічною кільцевою системою, яка
60 може включати зчленовані, мостикові або спірокільцеві системи, і атоми азоту, вуглецю, кисню

або сірки в гетероциклічному кільці можуть бути необов'язково окисненими до різних окисних станів. На додаток, атом азоту може бути необов'язково кватернізований, гетероциклічне кільце або гетероциклілі може необов'язково містити один або декілька олефінових зв'язків, і один або два атоми вуглецю в гетероциклічному кільці або гетероциклілі можуть нести $-C(O)-$, $-C(=N-$ алкіл)- або $-C(=N-$ циклоалкіл) тощо. Необмежувальні приклади гетероциклічних кілець включають азепініл, азетидиніл, бензодіоксоліл, бензодіоксаніл, бензопіраніл, хроманіл, діоксоланіл, діоксафосфоланіл, декагідроізохіноліл, інданіл, індолініл, ізоіндолініл, ізохроманіл, ізотіазолідиніл, ізоксазолідиніл, морфолініл, оксазолініл, оксазолідиніл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролідиніл, 2-оксоазепініл, октагідроіндоліл, октагідроізоіндоліл, пергідроазепініл, піперазиніл, 4-піперидоніл, піролідиніл, піперидиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, хінуклідиніл, тетрагідроізохіноліл, тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл, тіазолініл, тіазолідиніл, тіаморфолініл, тіаморфолінілсульфоксид, тіаморфолінілсульфон тощо. Гетероциклічне кільце може бути приєднаним до основної структури за будь-яким гетероатомом або атомом вуглецю, що зумовлює утворення стабільної структури. Якщо не викладено або не перелічено зворотне, усі гетероциклільні групи, описані або заявлені в даному документі, можуть бути заміщеними або незаміщеними.

Вираз "гетероарил", якщо не визначено інше, стосується заміщеного або незаміщеного 5-14-членного ароматичного гетероциклічного кільця з одним або декількома гетероатомами, незалежно обраними з N, O або S. Гетероарил може бути моно-, бі- або трициклічною кільцевою системою. Гетероарильне кільце може бути приєднаним до основної структури за будь-яким гетероатомом або атомом вуглецю, що зумовлює утворення стабільної структури. Необмежувальні приклади гетероарильного кільця включають оксазоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, фурил, індоліл, ізоіндоліл, піроліл, триазоліл, триазиніл, тетразоліл, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, бензофураніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, бензотієніл, карбазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, цинолініл, нафтиридиніл, птеридиніл, пуриніл, хіноксалініл, хіноліл, ізохіноліл, тіадіазоліл, індолізиніл, акридиніл, феназиніл, фталазиніл тощо. Якщо не викладено або не перелічено зворотне, усі гетероарильні групи, описані або заявлені в даному документі, можуть бути заміщеними або незаміщеними.

Вираз "гетероцикліалкіл" стосується гетероциклічного кільцевого радикала, безпосередньо зв'язаного з алкільною групою. Гетероцикліалкільний радикал може бути приєднаним до основної структури за будь-яким атомом вуглецю в алкільній групі, що зумовлює утворення стабільної структури. Якщо не викладено або не перелічено зворотне, усі гетероцикліалкільні групи, описані або заявлені в даному документі, можуть бути заміщеними або незаміщеними.

Вираз "гетероарилалкіл" стосується гетероарильного кільцевого радикала, безпосередньо зв'язаного з алкільною групою. Гетероарилалкільний радикал може бути приєднаним до основної структури за будь-яким атомом вуглецю в алкільній групі, що зумовлює утворення стабільної структури. Якщо не викладено або не перелічено зворотне, усі гетероарилалкільні групи, описані або заявлені в даному документі, можуть бути заміщеними або незаміщеними.

Якщо не визначено інше, вираз "заміщений", як застосовується в даному документі, стосується групи або фрагмента, що має один або декілька замісників, приєднаних до структурного кістяка групи або фрагмента. Такі замісники включають, без обмежень, гідроксі, галоген, карбоксил, ціано, нітро, оксо ($=O$), тіо ($=S$), алкіл, галогеналкіл, алкеніл, алкініл, арил, арилалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкеніл, аміно, гетероарил, гетероциклічне кільце, гетероцикліалкіл, гетероарилалкіл, $-C(O)OR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-NR^xC(O)NR^yR^z$, $-N(R^x)S(O)R^y$, $-N(R^x)S(O)_2R^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-S(O)_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^y$, $-SR^x$ та $-S(O)_2R^x$, де в кожному випадку R^x , R^y та R^z незалежно обрано з водню, алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, арилалкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероарилу, гетероциклічного кільця, гетероцикліалкільного кільця та гетероарилалкілу.

Фраза "може необов'язково бути заміщеним" стосується фрагмента або групи, яка може бути або може не бути заміщеною. Наприклад, "необов'язково заміщений арил" означає, що арильний радикал може бути або може не бути заміщеним, і що опис включає як заміщені, так і незаміщені арильні радикали.

"Стереізомер" стосується сполуки, яка має однакові атоми, що зв'язані за допомогою однакових зв'язків, але мають різні просторові орієнтації, які не є взаємозамінними. У даному винаході передбачаються різні стереізомери та їхні суміші, і включаються енантіомери та діастереомери. У даний винахід також включаються геометричні ізомери "E" або "Z", або такі із цис- або транс-конфігурацією сполуки, які мають або подвійний зв'язок, або заміщену циклоалкільную кільцеву систему.

"Таутомер" стосується сполуки, яка зазнає швидких протонних зсувів від одного атома сполуки до іншого атома сполуки. Деякі сполуки, описані в даному документі, можуть існувати як таутомери з різними точками приєднання водню. Окремі таутомери, а також їхня суміш охоплені сполуками формули (I).

Вираз "лікування" або "виліковування" статусу, захворювання, порушення, стану або синдрому включають: (a) запобігання або затримку виникнення клінічних симптомів статусу, захворювання, порушення, стану або синдрому, які розвиваються в суб'єкта, що може страждати на або бути схильним до статусу, захворювання, порушення, стану або синдрому, але ще не зазнає або не проявляє клінічні або субклінічні симптоми статусу, захворювання, порушення, стану або синдрому; (b) інгібування статусу, захворювання, порушення, патологічного стану або синдрому, тобто купірування або зниження темпів розвитку захворювання або щонайменше одного з його клінічних або субклінічних симптомів; c) полегшення тяжкості захворювання, порушення або стану, або щонайменше одного з їхніх клінічних або субклінічних симптомів; та/або (d) послаблення захворювання, тобто викликання регресії статусу, порушення або стану, або щонайменше одного з їхніх клінічних або субклінічних симптомів.

Вирази "модюлювати", або "модюлювання", або "модуляція" стосуються зменшення або інгібування кількості, якості або ефекту конкретного типу активності, функції або молекули; як приклад, блокування або інгібування активованого вивільненням кальцію кальцієвого (CRAC) каналу. Будь-яка така модуляція, чи то часткове, чи то повне інгібування, іноді в даному документі має назву "блокування", а відповідні сполуки - "блокаторів". Наприклад, сполуки згідно з даним винаходом є застосовними як модулятори CRAC-каналу.

Вираз "суб'єкт" включає ссавців, переважно людей та інших тварин, таких як свійські тварини; наприклад, домашні кімнатні тварини, включаючи котів та собак.

"Терапевтично ефективна кількість" стосується кількості сполуки, яка під час введення суб'єктові, що потребує цього, є достатньою, щоб викликати бажаний ефект. "Терапевтично ефективна кількість" буде варіювати залежно від сполуки, захворювання та його тяжкості, віку, ваги, фізичного стану та чутливості суб'єкта, що підлягає лікуванню.

Фармацевтично прийнятні солі

Сполуки згідно з даним винаходом можуть утворювати солі. У випадках, коли сполуки є достатньо основними або кислими, щоб утворювати стабільні нетоксичні кислі або основні солі, уведення сполуки як фармацевтично прийнятної солі може бути доречним. Необмежувальні приклади фармацевтично прийнятних солей являють собою солі приєднання органічних кислот, утворені за допомогою додавання кислот, які утворюють фізіологічно прийнятний аніон, наприклад, тозилат, метансульфонат, ацетат, цитрат, малонат, тартрат, сукцинат, бензоат, аскорбат, α -кетоглутарат, α -гліцерофосфат, форміат, фумарат, пропіонат, гліколят, лактат, піруват, оксалат, малеат та саліцилат. Можуть також бути утворені придатні неорганічні солі, включаючи сульфатні, нітратні, бікарбонатні, карбонатні солі, гідробромат та сіль фосфорної кислоти.

Фармацевтично прийнятні солі можна отримати за допомогою стандартних способів, добре відомих у даній галузі техніки, наприклад, шляхом уведення достатньо основної сполуки, такої як амін, до реакції з придатною кислотою, що забезпечує фізіологічно прийнятний аніон. Також можна отримати солі лужних металів (наприклад, натрію, калію або літію) або лужноземельних металів (наприклад, кальцію) карбонових кислот.

Стосовно до всіх сполук, описаних формулою (I), даний винахід поширюється на стереоізомерні форми та їхні суміші. Різні стереоізомерні форми згідно з даним винаходом можна відокремити одне від одного за допомогою способу, відомого в даній галузі техніки, або даний ізомер можна отримати шляхом стереоспецифічного або асиметричного синтезу. Також передбачаються таутомерні форми та суміші сполук, описаних у даному документі.

Якщо не зазначено інше, у даний заявці "захисна група" стосується груп, призначених для захисту іншої лабільної групи, наприклад, аміногрупи, карбоксигрупи тощо, за конкретних умов реакції. Різні захисні групи разом зі способами захисту та зняття захисту є, як правило, відомими для фахівця в даній галузі. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York є включеним у даний документ щодо цього як посилання. У даному винаході переважні захисні групи для аміногрупи являють собою трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, ацетил тощо; тоді як переважними захисними групами для карбоксигрупи є групи складних ефірів, амідів тощо.

Фармацевтичні композиції

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять сполуку формули (I). Зокрема, фармацевтичні композиції містять терапевтично ефективну кількість щонайменше

однієї сполуки формули (I) та щонайменше один фармацевтично прийнятний наповнювач (такий як носій або розріджувач). Фармацевтичні композиції переважно включають сполуку або сполуки, описані в даному документі, у кількості, достатній для модуляції активовуваного вивільненням кальцію кальцієвого (CRAC) каналу, для лікування опосередкованих CRAC-каналом захворювань, таких як запальні захворювання, аутоімунні захворювання, алергійні порушення, трансплантація органів, рак та серцево-судинні порушення, під час введення суб'єктові.

Сполуку згідно з даним винаходом можна включати до складу з фармацевтично прийнятним наповнювачем (таким як носій або розріджувач), або розводити носієм, або поміщати в носій, який може бути у формі капсули, саше, паперу або іншого контейнера. Фармацевтично прийнятний наповнювач включає фармацевтичний засіб, який сам по собі не індукує вироблення антитіл, що завдають шкоди особі, яка отримує композицію, і який можна вводити без неспецифічної токсичності.

Приклади придатних носіїв включають, без обмежень, воду, розчини солей, спирти, поліетиленгліколи, полігідроксіетоксильовану рицинову олію, олію земляного горіха, оливкову олію, желатин, лактозу, гіпс, цукрозу, декстрин, карбонат магнію, цукор, циклодекстрин, амілозу, стеарат магнію, тальк, желатин, агар, пектин, гуміарабік, стеариновокислі або нижчі алкілові ефіри целюлози, саліцилову кислоту, жирні кислоти, аміни жирних кислот, моногліцериди та дигліцериди жирних кислот, складний жирнокислотний ефір пентаеритриту, поліоксіетилен, гідроксиметилцелюлозу та полівінілпіролідон.

Фармацевтична композиція може також включати один або декілька фармацевтично прийнятних допоміжних засобів, змочувачів, емульгаторів, суспендувальних засобів, консервантів, солей, які впливають на осмотичний тиск, буферів, підсолоджувачів, ароматизувальних засобів, барвників або будь-яку комбінацію вказаного вище. Фармацевтичну композицію згідно з даним винаходом можна скласти так, щоб забезпечити швидке, уповільнене або відтерміноване вивільнення активного інгредієнта після введення суб'єктові шляхом використання способів, відомих у даній галузі техніки.

Фармацевтичні композиції, описані в даному документі, можна отримати за допомогою загальноприйнятих методик, відомих у даній галузі техніки. Наприклад, активну сполуку можна змішати з носієм, або розвести носієм, або помістити в носій, який може бути у формі ампули, капсули, саше, паперу або іншого контейнера. Якщо носій слугує як розріджувач, він може бути твердою, напівтвердою або рідкою речовиною, яка виступає в ролі середовища, наповнювача або субстрату для активної сполуки. Активна сполука може бути адсорбованою на гранульованому твердому контейнері, наприклад, на саше.

Фармацевтичні композиції можна вводити в загальноприйнятих формах, наприклад, капсулах, таблетках, аерозолях, розчинах, суспензіях або продуктах для місцевого нанесення.

Шляхом уведення може бути будь-який шлях, яким активна сполука згідно з даним винаходом ефективно переноситься до належного або бажаного місця докладання дії. Придатні шляхи введення включають, без обмежень, пероральний, назальний, легеневий, трансбукальний, субдермальний, інтрадермальний, трансдермальний, парентеральний, ректальний, ін'єкція депо-препарату, підшкірний, внутрішньовенний, інтрауретральний, внутрішньом'язовий, інтраназальний, офтальмічний (як, наприклад, з офтальмічним розчином) або місцевий (як, наприклад, з маззю місцевої дії).

Тверді пероральні склади включають, без обмежень, таблетки, капсули (м'які або тверді желатинові), драже (які містять активний інгредієнт у формі порошку або пігулки), ліпашки та пастилки. Таблетки, драже, або капсули, що мають носій або сполучну речовину на основі тальку та/або вуглеводу, або подібні є особливо придатними для перорального застосування. Рідкі склади включають, без обмежень, сиропи, емульсії, желе та стерильні ін'єкційні рідини, такі як водні або неводні рідкі суспензії або розчини. Для парентерального застосування особливо придатними є сполуки у формі ін'єкційних розчинів або суспензій.

Рідкі сполуки включають, без обмежень, сиропи, емульсії, суспензії, розчини, желе й стерильні ін'єкційні рідини, такі як водні або неводні рідкі суспензії або розчини.

Для парентерального застосування особливо придатними є ін'єкційні розчини або суспензії, переважно водні розчини з активною сполукою, розчиною у полігідроксильованій рициновій олії.

Фармацевтичний препарат переважно перебуває в стандартній лікарській формі. У такій формі препарат розділено на стандартні дози, які містять належні кількості активного компонента. Стандартна лікарська форма може бути впакованим препаратом, при цьому упаковка містить окремі кількості препарату, такі як упаковані таблетки, капсули й порошки у флаконах або ампулах. Також стандартна лікарська форма може бути капсулою, таблеткою,

саше або пастилкою самою по собі, або вона може бути належною кількістю будь-яких з них в упакованій формі.

Стосовно до введення пацієнтам-людям загальна добова доза сполук згідно з даним винаходом залежить, як відомо, від способу введення. Наприклад, під час перорального введення може знадобитися більш висока загальна добова доза, ніж під час внутрішньовенного (безпосередньо в кров). Кількість активного компонента в стандартній дозі препарату може варіювати або коректуватися від 0,1 мг до 10000 мг, більш звичайно від 1,0 мг до 1000 мг та найбільш звичайно від 10 мг до 500 мг відповідно до дієвості активного компонента або до способу введення.

Придатні дози сполук для застосування в лікуванні захворювань, порушень, синдромів і станів, описаних у даному документі, можуть визначити фахівці у відповідній галузі техніки. Терапевтичні дози звичайно ідентифікують за допомогою дослідження з метою визначення оптимальної дози в людей на основі попередніх даних, отриманих у дослідженнях на тваринах. Дози повинні бути достатніми, щоб привести в результаті до бажаної терапевтичної користі, не спричиняючи небажані побічні ефекти в пацієнта. Наприклад, добове дозування модулятора CRAC-каналу може перебувати в діапазоні від близько 0,1 до близько 30,0 мг/кг. Фахівці в даній галузі цілком можуть також застосовувати й регулювати спосіб уведення, лікарські форми, придатні фармацевтичні наповнювачі, розріджувачі або носії. Усі зміни та модифікації передбачаються в межах обсягу даного винаходу.

Спосіб виліковування

У додатковому варіанті здійснення даний винахід спрямовано на виліковування або профілактику запальних станів шляхом уведення ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом.

Запалення є частиною нормальної відповіді хазяїна на інфекцію та ушкодження або піддавання дії певних речовин, схильних до його викликання. Запалення починається з імунологічного процесу усунення патогенів та токсинів, які здійснюють вторгнення, з відновленням ушкодженої тканини. Отже, ці відповіді є надзвичайно впорядкованими та контрольованими. Однак, надмірне або неадекватне запалення сприяє низці гострих та хронічних захворювань у людей і характеризується виробленням запальних цитокінів, ейкозаноїдів, які походять від арахідонової кислоти (простагландинів, тромбоксанів, лейкотрієнів та інших окиснених похідних), інших запальних засобів (наприклад, активних форм кисню) та адгезивних молекул. Як застосовується в даному документі, вираз "запальні стани" визначений як захворювання, або порушення, або аномалія, що характеризується залученням запальних шляхів, які призводять до запалення, і що може зумовлюватися дисрегуляцією нормальної імунної відповіді або бути стимульованим за її допомогою.

Сполука (сполуки) згідно з даним винаходом є застосовною у виліковуванні запальних станів, включаючи, без обмежень, захворювання багатьох систем органів, такі як (кістково-м'язові) артрит, міозит, ревматоїдний артрит, остеоартрит, подагра, подагричний артрит, гостра псевдоподагра, синдром Рейтера, анкілозивний спондилоартрит, псоріатичний артрит, дерматоміозит; (легеневі) плеврит, пневмофіброз, вузли в легенях, рестриктивне легеневе захворювання, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), гострий респіраторний дистрес-синдром (ARDS), (серцево-судинні) стеноз аортального клапана, рестеноз, форми аритмії, коронарний артеріїт, міокардит, перикардит, синдром Рейно, системний васкуліт, ангіогенез, атеросклероз, ішемічну хворобу серця, тромбоз, інфаркт міокарда; (шлунково-кишкові) порушення моторики, дисфагію, запальні захворювання кишківника, панкреатит, (сечостатевої) інтерстиціальний цистит, нирковий канальцевий ацидоз, уросепсис, (шкірні) пурпуру, васкуліт, склеродермію, екзему, псоріаз, (неврологічні) порушення центральної нервової системи, краніальну та периферичну форми невротії, периферичну невротію, радикулопатію, стиснення спинного мозку або кінського хвоста із втратою чутливості та рухової активності, розсіяний склероз (MS), (психічні) когнітивну дисфункцію, хворобу Альцгеймера, (пухлинні) лімфому, запалення, асоційоване з раком, (офтальмологічні) іридоцикліт, сухий кератокон'юнктивіт, увеїт, (гематологічні) хронічну анемію, тромбоцитопенію, (ренальні) амілоїдоз нирки, гломерулонефрит, ниркову недостатність та інші захворювання, такі як туберкульоз, лепра, саркоїдоз, сифіліс, синдром Шегрена, цистит, фіброміалгія, фіброз, септичний шок, ендотоксिनний шок, післяопераційні ускладнення, системний червоний вовчак (SLE), артеріопатія, асоційована із трансплантацією, реакція "трансплантат проти хазяїна", відторгнення алотрансплантата, хронічне відторгнення трансплантата.

Запальні захворювання кишківника також включають хворобу Крона, неспецифічний виразковий коліт, недиференційований коліт, виразково-некротичний ентероколіт та інфекційний коліт.

"Алергійні порушення" визначають як порушення/захворювання, спричинювані комбінацією генетичних чинників та чинників навколишнього середовища, які зумовлюють порушення імунної системи за типом гіперчутливості. Алергійні захворювання характеризуються надлишковим виробленням імуноглобуліну E (Ige), дегрануляцією мастоцитів, еозинofilією тканин та гіперсекрецією слизу, що зумовлює надмірну запальну відповідь. Такі відповіді також мають місце під час інфекції, спричинюваної багатоклітинними паразитами, та пов'язані з виробленням характерного набору цитокінів клітинами типу Т-хелперів 2 (Th). Наприклад, астма являє собою хронічний запальний стан легень, що характеризується надлишковою чутливістю легень до стимулів як інфекцій, алергенів та подразників, пов'язаних з навколишнім середовищем. Алергійні реакції можуть також бути зумовленими їжею, укусами комах та реакціями на медикаменти, такі як аспірин, і антибіотики, такі як пеніцилін. Симптоми харчової алергії включають біль у животі, метеоризм, блювоту, діарею, сверблячу шкіру та набрякання шкіри під час висипання. Харчові алергії рідко спричиняють респіраторні (астматичні) реакції або риніт. Під час укусів комах, дії антибіотиків та певних медикаментів виробляється системна алергічна відповідь, яка також має назву анафілаксії. Основний терапевтичний інтерес до CRAC під час алергійних порушень походить з його ролі в лімфоцитах та мастоцитах, при цьому активація CRAC є необхідною умовою для активації лімфоцитів.

Сполука (сполуки) згідно з даним винаходом є застосовною у виліковуванні алергійних порушень, включаючи, без обмежень, атопічний дерматит, атопічну екзему, сінову лихоманку, астму, кропив'янку (включаючи хронічну ідіопатичну кропив'янку), весняний кон'юнктивіт, алергійний ринокон'юнктивіт, алергійний риніт (сезонний та цілорічний), синусит, отит середнього вуха, алергійний бронхіт, алергійний кашель, алергійний бронхолегеневий аспергіллез, анафілаксію, побічну реакцію на лікарський засіб, форми харчової алергії та реакції на отруту жалких комах.

Ще в одному варіанті здійснення даний винахід спрямовано на виліковування "імунних порушень" або запобігання їм шляхом уведення ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом.

Сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати для лікування суб'єктів з імунними порушеннями. Як застосовується в даному документі, вираз "імунне порушення" та подібні вирази означають захворювання, порушення або стан, спричинений дисфункцією або порушенням функціонування імунної системи в цілому або будь-якого з її компонентів, включаючи аутоімунні порушення. Такі порушення можуть бути вродженими або набутими та можуть характеризуватися тим, що компонент (компоненти) імунної системи стають ураженими, або тим, що імунна система або її компоненти набувають підвищеної активності. Імунні порушення включають такі спостережувані у тварин (включаючи людей) захворювання, порушення або стани, які мають імунний компонент, і такі, які виникають головним чином або цілком завдяки опосередкованому імунною системою механізму. Додатково, інші опосередковані імунною системою захворювання, такі як реакція "трансплантат проти хазяїна" та алергійні порушення, будуть включені в даному документі у визначення імунних порушень. Оскільки багато імунних порушень спричиняються запаленням або призводять до запалення, існує деяке перекривання порушень, які вважаються імунними порушеннями, і запальних порушень. Стосовно до цілі даного винаходу, щодо такого порушення, яке перекривається, його можна вважати або імунним порушенням, або запальним порушенням. Аутоімунне порушення являє собою стан, який трапляється, коли імунна система помилково атакує та руйнує власні клітини, тканини та/або органи організму. Це може зумовити тимчасову або постійну деструкцію одного або декількох типів тканин організму, аномальний ріст органа, зміни функції органа тощо. Наприклад, відбувається деструкція клітин підшлункової залози, які виробляють інсулін, під час цукрового діабету 1 типу. Різні аутоімунні порушення можуть націлюватися на різні тканини, органи або системи тварини, у той час як деякі аутоімунні порушення націлюються на різні тканини, органи або системи різних тварин. Наприклад, аутоімунну реакцію спрямовано на шлунково-кишковий тракт під час неспецифічного виразкового коліту та на нервову систему під час розсіяного склерозу, тоді як під час системного червоного вовчачка (вовчачка) уражені тканини та органи можуть варіювати серед осіб з одним і тим самим захворюванням. Наприклад, одна людина з вовчачком може мати уражену шкіру та суглоби, тоді як інша може мати уражену нирку, шкіру та легені.

Конкретні аутоімунні порушення, інтенсивність яких можна зменшити за допомогою сполук та способів згідно з даним винаходом, включають, без обмежень, аутоімунні порушення шкіри (наприклад, псоріаз, герпетичформний дерматит, звичайна пухирчатка та вітиліго), аутоімунні порушення шлунково-кишкової системи (наприклад, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, первинний біліарний цироз та аутоімунний гепатит), аутоімунні порушення ендокринних

залоз (наприклад, цукровий діабет 1 типу або опосередкований імунною системою, хвороба Грейвса, тиреоїдит Хашимото, аутоімунні оофорит та орхіт та аутоімунне порушення надниркових залоз), аутоімунні порушення декількох органів (включаючи захворювання сполучної тканини та кістково-м'язової системи) (наприклад, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, склеродермія, поліміозит, дерматоміозит, форми спондилоартропатії, такі як анкілозівний спондилоартрит, та синдром Шегрена), аутоімунні порушення нервової системи (наприклад, розсіяний склероз, тяжка міастенія, форми аутоімунної невропатії, такі як Гієна-Барре, та аутоімунний увеїт), аутоімунні порушення крові (наприклад, аутоімунна гемолітична анемія, перніціозна анемія та аутоімунна тромбоцитопенія) та аутоімунні порушення

кровоносних судин (наприклад, артеріт скроневих артерій, антифосфоліпідний синдром, форми васкулітів, такі як гранулематоз Вегенера та хвороба Бехчета).

"Виліковування імунного порушення" у даному документі стосується введення сполуки або композиції згідно з даним винаходом окремо або в комбінації з іншими засобами суб'єктові, що має імунне порушення, ознаку або симптом такого захворювання або чинник ризику такого захворювання, з метою вилікувати, послабити, змінити, вплинути на або запобігти такому порушенню, або ознаці або симптому такого захворювання, або схильності до нього.

В іншому варіанті здійснення даний винахід спрямовано на виліковування або запобігання раку шляхом введення ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом.

У даній галузі техніки повідомляли, що STIM1 та Orai1 є суттєво важливими в *in vitro* міграції пухлинних клітин та *in vivo* метастазуванні пухлин. Таким чином, залучення депо-керованого входу Ca^{2+} під час метастазування пухлин приводить білки STIM1 і Orai1 до стану можливих мішеней стосовно до терапії раку (Yang et. al., Cancer Cell, 15, 124-134, 2009). Додатковими доступними літературними джерелами із залучення CRAC-каналу під час раку є Abeele et. al., Cancer Cell, 1, 169-179, 2002, Motiani et al., J. Biol. Chem., 285; 25, 19173-19183, 2010.

Сполуку (сполуки) згідно з даним винаходом можна застосовувати у виліковуванні форм раку та/або його метастазування, включаючи, без обмежень, рак молочної залози, рак легень, рак підшлункової залози, рак яєчників, рак товстої кишки, рак шиї, рак нирки, рак сечового міхура, рак щитовидної залози, рак крові, рак шкіри тощо. Ще в одному варіанті здійснення даний винахід спрямовано на виліковування або профілактику алергійних порушень шляхом введення ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом.

Ще в одному варіанті здійснення даний винахід спрямовано на виліковування або профілактику серцево-судинних захворювань або порушень шляхом введення ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом.

Сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати для лікування суб'єктів із серцево-судинними порушеннями. "Серцево-судинне порушення" стосується структурної та функціональної аномалії серця та кровоносних судин, яка включає захворювання, включаючи, без обмежень, атеросклероз, захворювання коронарної артерії, аритмію, серцеву недостатність, гіпертензію, захворювання аорти та її гілок, порушення периферичної судинної системи, аневризму, ендокардит, перикардит, захворювання серцевого клапана. Воно може бути вродженим або набути. Однією з основних патологічних ознак усіх цих захворювань є закупорені та ущільнені артерії, які перешкоджають потоку крові до серця. Ефекти відрізняються залежно від того, які судини закупорено бляшками. Закупорювання артерій, які несуть збагачену киснем кров, зумовлює захворювання коронарної артерії, біль в грудях або серцевий напад. Якщо артерії, що досягають мозку, уражені, це призводить до минулого ішемічного порушення або інсульту. Якщо судини рук або ніг уражені, це призводить до захворювання периферичних судин. Оскільки багато серцево-судинних захворювань можуть також бути пов'язаними з або виникати внаслідок форм тромбоцитопатії, існує деяке перекривання порушень, які вважаються такими, що належать до категорії серцево-судинних порушень, та форм тромбоцитопатії. Стосовно до цілі даного винаходу, щодо такого порушення, яке перекривається, його можна вважати або серцево-судинним порушенням, або тромбоцитопатією.

STIM1 розташований на ендоплазматичному ретикулумі (ER) та функціонує як сенсор кальцію. Orai1 являє собою пороутворювальну субодиницю кальцієвого каналу, розташованого на плазматичній мембрані, при цьому виснаження запасів кальцію в ендоплазматичному ретикулумі визначається за допомогою STIM1, і кальцій входить крізь Orai1 для поповнення ендоплазматичного ретикулуму. Цей шлях заповнення кальцієм має назву депо-керованого входу кальцію (SOCE), який відіграє важливу роль у гомеостазі кальцію, клітинній дисфункції та має важливе значення під час серцево-судинних захворювань. У кардіоміоцитах кальцій не тільки залучений до електромеханічного спряження, однак також виступає як сигнальна молекула, що сприяє гіпертрофії серця. Гіпертрофовані серця сприйнятливі до аномалій серцевого ритму та мають порушене розслаблення. Клітини гладкої мускулатури судин (VSMC)

відповідають за підтримку тонуусу судин. Порушення VSMC, які, як правило, проявляються як зміна фенотипу, залучено до патогенезу багатьох судинних захворювань, таких як атеросклероз, гіпертензія та рестеноз. SOCE, як виявили, також збільшується в клітинах гладкої мускулатури коронарних судин свиней під час метаболічного синдрому (MetS). Сполуку згідно з даним винаходом можна застосовувати для лікування неоінтимальної гіперплазії, оклюзивних судинних захворювань, MetS, що є комбінацією внутрішніх порушень, які включають захворювання коронарної артерії, інсульт та діабет 2 типу, аневризми черевної аорти, стенокардії, минушого ішемічного порушення, інсульту, оклюзивного захворювання периферичних артерій, яке включає запалення, активацію системи комплементу, фібриноліз, ангіогенез та/або захворювання, пов'язані з FXII-індукованим утворенням кінінів, такі як спадковий ангіоневротичний набряк, бактеріальна інфекція легень, інфекція, спричинювана трипаносомами, гіпотензивний шок, панкреатит, хвороба Шагаса, тромбоцитопенія або суглобова подагра, інфаркту міокарда, тромбопілефлебіту, який призводить до гіпертензії, легеневої гіпертензії, тромбозу глибоких вен, тромбозу яремної вени, системного сепсису, емболії легень та набряку диска зорового нерва, синдрому Бадда-Кіарі, хвороби Педжета-Шреттера, тромбозу венозних синусів твердої мозкової оболонки, ішемічної кардіоміопатії, гіпертрофічної кардіоміопатії, аритмогенної кардіоміопатії правого шлуночка, стенокардії Принцметала, хвороби Гебердена, хронічної венозної недостатності, гострого коронарного синдрому, ендокардиту, концептуальної апраксії, стенозу клапана легеневого стовбура, тромбофлебіту, шлуночкової тахікардії, артеріїту скроневих артерій, тахікардії, пароксизмальної форми фібриляції передсердь, персистентної форми фібриляції передсердь, постійної форми фібриляції передсердь, дихальної синусової аритмії, розшарування сонної артерії, цереброваскулярних захворювань, включаючи геморагічний інсульт та ішемічний інсульт (де тромбо-запальний каскад зумовлює розвиток інфаркту), кардіомегалії, ендокардиту, перикардиту, ексудативного перикардиту. Порок клапана серця, судинні захворювання або запалення судин є результатом розриву атеросклеротичної бляшки, що ініціює утворення тромбів. Активація тромбоцитів відіграє важливу роль під час запалення судин, яке призводить до інфаркту міокарда та ішемічного інсульту, при цьому сполука згідно з даним винаходом буде запобігати активації тромбоцитів та утворенню бляшок і також може бути застосовною у лікуванні всіх захворювань периферичних судин (PVD), тромбоемболії легеневої артерії та венозного тромбозу.

"Виліковування серцево-судинних порушень" у даному документі стосується введення сполуки або композиції згідно з даним винаходом окремо або в комбінації з іншими засобами суб'єктові, що має серцево-судинне захворювання, ознаку або симптом такого захворювання або чинник ризику такого захворювання, з метою вилікувати, послабити, змінити, вплинути на або запобігти такому порушенню, або ознаці або симптому такого захворювання, або схильності до нього.

Ще в одному варіанті здійснення даний винахід спрямовано на виліковування форм "тромбоцитопатії" або запобігання їм шляхом уведення ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом.

Форми тромбоцитопатії: сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати для лікування суб'єктів з формами тромбоцитопатії. Тромбоцитопатія являє собою аномалію тромбоцитів або їхніх функцій. Вона може бути вродженою або набутою. Вона може спричиняти тенденцію до тромбозу або кровотечі або може бути частиною більш обширного порушення, такого як мієлодисплазія. Форми тромбоцитопатії включають такі судинні порушення, які виникають внаслідок дисфункції тромбоцитів або системи згортання, або захворювання або ускладнення, які виникають у результаті часткового або повного обмеження потоку крові до різних органів або систем внаслідок таких форм тромбоцитопатії. Форми тромбоцитопатії будуть, таким чином, включати, без обмежень, захворювання внаслідок тромбозу поверхневих вен, захворювання внаслідок тромбозу глибоких вен, захворювання внаслідок артеріального тромбозу, захворювання периферичних судин, тромбофілію, тромбофлебіт, форми емболії, тромбоемболію, ішемічні серцево-судинні захворювання, включаючи, без обмежень, міокардіальну ішемію, стенокардію, ішемічні цереброваскулярні захворювання, включаючи, без обмежень, інсульт, минуле ішемічне порушення, тромбоз венозних синусів твердої мозкової оболонки (CVST), і ускладнення, що виникають внаслідок форм тромбоцитопатії. Крім того, порушення, пов'язане з утворенням тромбів у венах або артеріях, може бути запаленням, активацією системи комплементу, фібрinolізом, ангиогенезом та/або захворюваннями, пов'язаними з FXII-індукованим утворенням кінинів, такими як спадковий ангионевротичний набряк, бактеріальна інфекція легень, інфекція, спричинена трипаносомами, гіпотензивний шок, панкреатит, хвороба Шагаса, тромбоцитопенія або суглобова подагра.

За звичайних обставин, якщо в ендотеліальних клітинах, що вистилають кровоносні судини, є розриви, тромбоцити взаємодіють із фактором фон Віллебранда (vWF) за допомогою комплексу мембранного глікопротеїну 1b, сприяючи закриттю розриву. Комплекс глікопротеїнів lib/la привертає інші тромбоцити, які об'єднуються з утворенням скупчень. Тромбоцити містять гранули, які руйнуються з вивільненням фібриногену, vWF, тромбоцитарного фактора росту, аденозин-5'-дифосфату (ADP), кальцію та 5-гідрокситриптаміну (5-HT) - серотоніну. Усе це сприяє утворенню гемостатичної пробки (первинний гемостаз). Активовані тромбоцити також синтезують тромбоксан A2 з арахідонової кислоти, а також представляють негативно заряджені фосфоліпіди на зовнішньому листку мембранного бішару тромбоцитів. Ця негативно заряджена поверхня забезпечує сайти зв'язування для ферментів та кофакторів системи згортання. Загальний ефект, отже, полягає в стимуляції системи згортання з утворенням згустку (вторинний гемостаз).

Таким чином, фізіологічна активація тромбоцитів та утворення тромбів є суттєво важливими для зупинки кровотечі у випадку судинного ушкодження, тоді як під час патологічних станів це може призвести до оклюзії судин внаслідок порушеного стимулювання такого ж процесу в уражених судинах, що призводить до тромбозу, тромбоемболії або ішемії тканин життєво важливих органів. Головний етап активації тромбоцитів являє собою агоніст-індуковане підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} . Це відбувається, з одного боку, за допомогою вивільнення Ca^{2+} із внутрішньоклітинних депо та, з іншого боку, за допомогою припливу Ca^{2+} з позаклітинного простору. У тромбоцитах основний шлях припливу Ca^{2+} реалізується за допомогою депо-керованого входу Ca^{2+} (SOCE), індукованого виснаженням депо. STIM1 є сенсором Ca^{2+} у мембрані ендоплазматичного ретикулу (ER), тоді як Orai1 є основним депо-керованим каналом Ca^{2+} (SOC) у плазматичній мембрані, який відіграє ключову роль в SOCE у тромбоцитів.

"Виліковування тромбоцитопатії" у даному документі стосується введення сполуки або композиції згідно з даним винаходом окремо або в комбінації з іншими засобами суб'єктові, що має тромбоцитопатію, ознаку, або симптом, або ускладнення такого захворювання, або чинник ризику такого захворювання, з метою вилікувати, послабити, змінити, вплинути на або запобігти такому порушенню, або його ознаці або симптому, або схильності до нього.

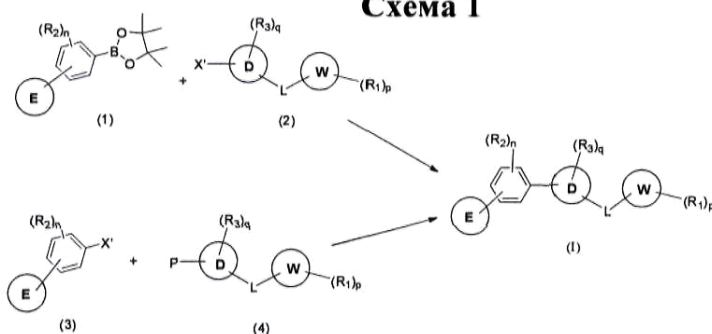
Загальні способи отримання

Сполуки згідно з даним винаходом, включаючи сполуки загальної формули (I) і конкретні приклади, отримують за допомогою послідовностей реакцій, проілюстрованих на схемах синтезу 1-5, де кільце E, кільце W, кільце D, L, R₁, R₂, R₃, "n", "p" та "q" визначені в даному документі вище. Вихідні матеріали є комерційно доступними або можуть бути отримані за допомогою способів, описаних у даному документі, або способів, відомих у даній галузі техніки. Крім того, на наступних схемах синтезу, де згадуються конкретні кислоти, основи, реагенти, засоби сполучення, розчинники тощо, зрозуміло, що інші основи, кислоти, реагенти, засоби сполучення, розчинники тощо, відомі в даній галузі техніки, також можна застосовувати, та, отже, їх включено до обсягу даного винаходу. Зміни умов реакцій та параметрів, таких як температура, тиск, тривалість реакції тощо, які можна застосовувати, як відомо в даній галузі техніки, також перебувають у межах обсягу даного винаходу. Усі ізомери сполук, описаних на цих схемах, якщо не визначено інше, також охоплено обсягом даного винаходу.

Сполуки, отримані за допомогою загальних послідовностей реакцій, можуть мати недостатню чистоту. Ці сполуки можна очистити за допомогою будь-якого зі способів очищення органічних сполук, відомих у даній галузі техніки, наприклад, кристалізації або колонкової хроматографії на силікагелі або оксиді алюмінію, застосовуючи різні розчинники в придатних співвідношеннях. Якщо не згадано інше, кімнатна температура стосується температури в діапазоні 22-27°C.

Спектри ¹H-NMR сполук згідно з даним винаходом реєстрували за допомогою приладу BRUCKNER (модель Avance-III), 400 МГц. Спектри сполук згідно з даним винаходом під час рідинної хроматографії - мас-спектрометрії (LCMS) реєстрували за допомогою йонного уловлювача Agilent моделі 6320 та приладу Thermo Scientific Single Quad моделі MSQ plus. Номенклатуру IUPAC для сполук згідно з даним винаходом застосовували відповідно до програмного забезпечення ChemBioDraw Ultra 12.0.

Схема 1



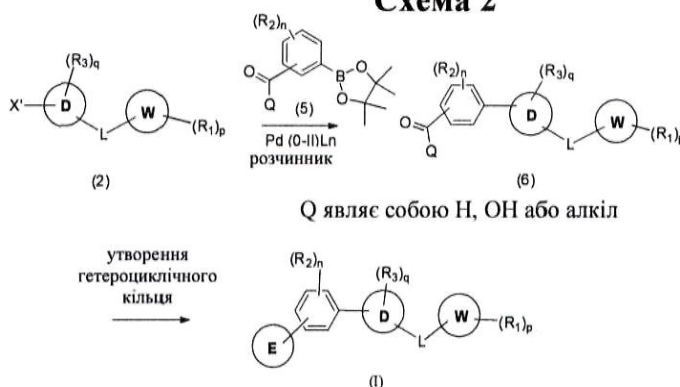
X' являє собою галоген; Р являє собою пінаколатоборонат або станан

Сполуки формули (I) можна отримати шляхом реакції боратної похідної формули (1) з різними галогенбензамідами формули (2), як зображено на схемі 1.

Як альтернатива, сполуки формули (I) також можна отримати шляхом реакції галогензаміщених похідних формули (3) з боратними/станановими похідними формули (4), як показано на схемі 1. Таке ж перетворення також можна провести за допомогою інших придатних способів сполучення, відомих у даній галузі техніки.

Зазначена реакція може бути опосередкованою придатним каталізатором, відомих у даній галузі техніки, таким як $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, Pd_2dba_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ або їхня суміш (суміші); придатним лігандом, відомих у даній галузі техніки, таким як 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (BINAP), ксантифос, трифенілфосфін або їхня суміш (суміші); у присутності придатної основи, переважно неорганічної основи, як, наприклад, карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат цезію, та фосфати, такі як фосфат калію, або їхня суміш (суміші). Як також відомо в даній галузі техніки, такі реакції є ефективними в розчинниках, таких як ефіри, як, наприклад, тетрагідрофуран, діоксан тощо; вуглеводні, такі як толуен; аміді, як, наприклад, DMA, DMF тощо; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид; галогенізовані вуглеводні, такі як DCM, або їхня суміш (суміші), для забезпечення сполук формули (I).

Схема 2

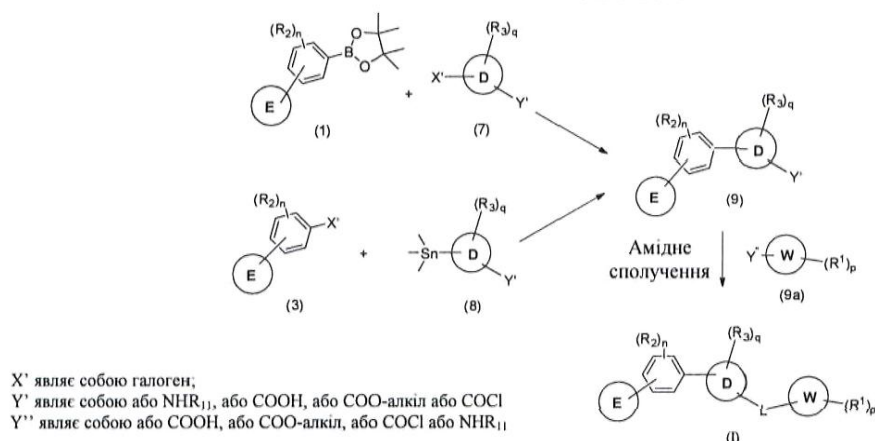


Q являє собою H, OH або алкіл

утворення
гетероциклічного
кільця

В альтернативному підході сполуки згідно з даним винаходом також можна отримати, як зображено на схемі 2. Таким чином, боратний комплекс формули (5) отримують з відповідних галогензаміщених похідних за допомогою каталізованої металом реакції борування. Як також відомо у даній галузі техніки, такі реакції проводять у присутності металевого каталізатора, наприклад, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, Pd_2dba_3 , $\text{PdCl}_2\text{.dppf}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, у придатному розчиннику (розчинниках), наприклад, ефірах, таких як THF, діоксан тощо; вуглеводнях, таких як толуен; аміді, як, наприклад, DMF, DMA тощо; сульфоксидах, таких як диметилсульфоксид. Реакцію сполучення галогенбензамідних похідних формули (2) з боратними похідними формули (5) проводять, дотримуючись способів, відомих у даній галузі техніки, або як описано на схемі 1, із забезпеченням сполук формули (6). Ці сполуки формули (6) можна перетворити на сполуки формули (I), дотримуючись способу, відомого в даній галузі техніки.

Схема 3



Інший альтернативний підхід показано на схемі 3, де сполуку формули (I) можна отримати шляхом реакції боратної похідної формули (1) з різними галогенідними похідними формули (7) з наступною реакцією амідного сполучення.

Як альтернатива, сполуки згідно з даним винаходом також отримують шляхом реакції галогензаміщених похідних формули (3) зі станановими похідними формули (8) з наступною реакцією амідного сполучення, як показано на схемі 3. Таку ж трансформацію також можна провести за допомогою інших придатних способів сполучення, відомих у даній галузі техніки. Реакцію сполучення галогенідних похідних формули (7) з боратними похідними формули (1) або галогензаміщених похідних формули (3) зі станановими похідними формули (8) проводять відповідно до способів, відомих у даній галузі техніки, або як показано на схемі 1, із забезпеченням сполук формули (9). Дані сполуки формули (9) трансформують у сполуку формули (I) за допомогою методик, відомих у даній галузі техніки.

Наприклад, сполуки формули (9) трансформують у сполуки згідно з даним винаходом шляхом сполучення з іншим проміжним продуктом (9a) за допомогою реакції амідного сполучення, тобто утворення амідного зв'язку. Таку реакцію амідного сполучення проводять за допомогою конденсації аміногрупи або захищеної аміногрупи з карбоксилатною групою, такою як група карбонової кислоти, або активованої карбонової кислоти, або складного ефіру, що присутня або в проміжному продукті (9), або в такому (9a). Такі групи представлено Y' та Y'' у проміжних продуктах (9) та (9a). Конденсацію аміногрупи або захищеної аміногрупи з карбоксилатною групою - такою як група карбонової кислоти, або активованої карбонової кислоти, або складного ефіру, представленою або як Y'-, або як Y''-група - проводять за допомогою методик, відомих у даній галузі техніки. Однак, у деяких переважних аспектах даного винаходу такі реакції амідного сполучення здійснюють за допомогою одного з наступних шляхів: якщо Y' являє собою аміногрупу або захищену аміногрупу, і Y'' являє собою карбоксилатну групу, таку як група карбонової кислоти, або група активованої карбонової кислоти, або група складного ефіру; або якщо Y' являє собою карбоксилатну групу, таку як група карбонової кислоти, або група активованої карбонової кислоти, або група складного ефіру, і Y'' - аміногрупу або захищену аміногрупу:

(а) конденсація Y'- та Y''-груп у присутності придатного активувального реагенту, застосовуваного в синтезі пептидних зв'язків, наприклад, гідроксибензотріазолу, 2-гідроксипіридину, ацетоноксиму, та реагенту сполучення, такого як карбодііміди, як, наприклад, EDC, DCC або їхня суміш (суміші); або

(b) галогенування кислотних похідних за Y' або Y'' сполук формули (9) або (9a) за допомогою тіонілхлориду, оксалілхлориду тощо з наступною конденсацією з аміногрупою або захищеною аміногрупою на Y'' або Y', відповідно; або

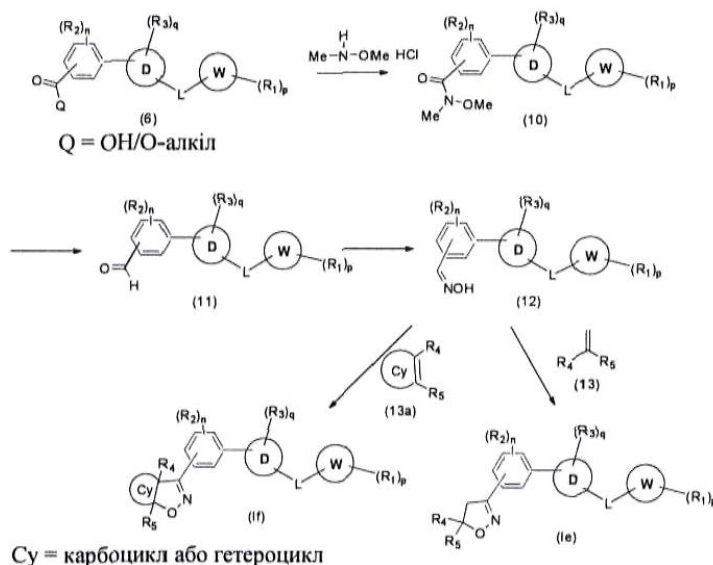
(c) утворення змішаного ангідриду кислотних похідних за Y' або Y'' сполук формули (9) або (9a) з ізобутилхлорформіатом, етилхлорформіатом тощо або їхньою сумішшю (сумішами) з наступною конденсацією з аміногрупою або захищеною аміногрупою на Y'' або Y' сполук формули (9a) або (9), відповідно; або

(d) реакція за Y' або Y'' сполук формули (9) або (9a) з відповідними амінопохідними за Y' або Y'' сполук формули (9a) або (9), відповідно, у присутності триметилалюмінію; або

(e) амідне сполучення амінопохідних за Y' або Y'' сполук формули (9) або (9a) з відповідними хлорангідридними похідними за Y'' або Y' сполук формули (9a) або (9), відповідно.

Такі реакції проводять в одному або декількох розчинниках, відомих у даній галузі техніки, наприклад, у хлоровмісних розчинниках; DCM, хлороформі тощо; ефірах, таких як діетиловий ефір, THF тощо; амідах, таких як DMF, DMA тощо; або їх суміші; у присутності придатної основи, такої як триетиламін, N-етилдіізопропіламін, 4-діалкіламінопіридини, такі як 4-диметиламінопіридин, піридин, або їх суміш (суміші).

Схема 4



В іншому варіанті здійснення сполуки згідно з даним винаходом, де кільце E являє собою дигідроізоксазоли, можна отримати, як описано на схемі синтезу 4. Сполуки формули (6), де Q=O-алкіл/OH, згодом перетворюють на амід Вайнреба формули (10) шляхом реакції з гідрохлоридом N, O-диметилгідроксиламіну в присутності активувального реагенту, такого як гідроксибензотриазол, 2-гідроксипіридин, ацетоноксим або їх суміш (суміші); та реагенту сполучення, такого як карбодііміди, як, наприклад, EDC, DCC або їх суміш (суміші). Такі реакції проводять в одному або декількох розчинниках, відомих у даній галузі техніки, наприклад, у хлоровмісних розчинниках; DCM, хлороформі тощо; ефірах, таких як діетиловий ефір, THF тощо; амідах, таких як DMF, DMA тощо; або їх суміші; і в присутності придатної основи, такої як триетиламін, N-етилдіізопропіламін, 4-діалкіламінопіридини, такі як 4-диметиламінопіридин або їх суміш.

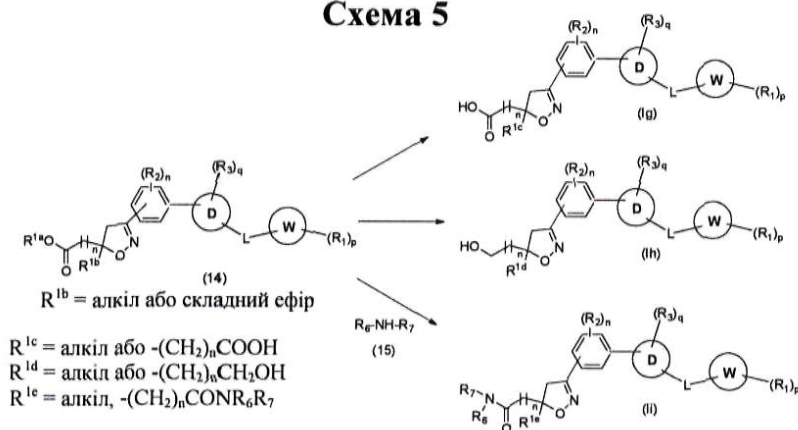
Сполуки формули (10) відновлюють до відповідних альдегідів формули (11) за допомогою відновника, відомого в даній галузі техніки. Такі відновники включають, без обмежень, гідриди алкіл- та алкоксиметалів, такі як біс(2-метоксіетокси)алюмогідрид натрію, алюмогідрид літію, гібрид діізобутилалюмінію або їхня суміш (суміші). Таке відновлення сполук формули (10) проводять в одному або декількох розчинниках, таких як ефіри, як, наприклад, діетиловий ефір, THF тощо; спирти, як, наприклад, метанол, етанол, ізопропанол тощо; аміди, як, наприклад, DMF, DMA тощо; хлоровмісні розчинники, як, наприклад, DCM, хлороформ тощо; або їх суміш (суміші).

Сполуки формули (11) перетворюють на відповідні оксими формули (12) за допомогою способів, відомих у даній галузі техніки. Переважно сполуки формули (11) обробляють гідрохлоридом гідроксиламіну в присутності основ. Будь-яку основу, відому в даній галузі техніки, можна застосовувати в зазначеній реакції, наприклад, ацетати лужних металів, такі як ацетат натрію; гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид калію, гідроксид натрію, або їх суміш (суміші). Таку реакцію можна виконувати в одному або декількох розчинниках, зазвичай застосовуваних у даній галузі техніки, таких як спирти, як, наприклад, метанол, етанол, ізопропанол, бутанол або їх суміш (суміші), за умов, зазвичай застосовуваних у даній галузі техніки.

Оксими формули (12) уводять до реакції із заміщеними алкенами формули (13) або циклічним алкеном (13a) із забезпеченням сполуки формули (1e) або (1f), відповідно. Цю реакцію можна проводити відповідно до способів, відомих в даній галузі техніки, у присутності одного або декількох галогенувальних реагентів або окисників. Не обмежено галогенувальні реагенти, такі як N-галогенсукцинімід, як, наприклад, N-бромсукцинімід або N-хлорсукцинімід, гіпохлорит

натрію. Окисники, такі як Magtrieve, застосовують, як відомо в даній галузі техніки. Такі реакції виконують в одному або декількох розчинниках, таких як нітрили, як, наприклад, ацетонітрил; кетони, як, наприклад, ацетон; спирти, як, наприклад, метанол, етанол, пропанол, бутанол тощо; ефіри, як, наприклад, діетиловий ефір, THF тощо; аміді: DMF, DMA тощо; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид; вуглеводні, як, наприклад, гексан, толуен тощо; галогеновані вуглеводні, як, наприклад, DCM, хлороформ тощо, або їх суміш (суміші).

Схема 5



Сполуку формули (Ig) можна отримати, дотримуючись способу, зображеного на схемі 5. Складноефірні похідні формули (14) перетворюють на сполуки формули (Ig) за допомогою способів гідролізу, відомих у даній галузі техніки. Таким чином, гідроліз можна проводити в присутності кислот, таких як трифтороцтова кислота, соляна кислота тощо або їх суміші, або основ, як, наприклад, гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію тощо; або гідроксиди лужноземельних металів, як, наприклад, гідроксид барію тощо, або їх суміші. Такі реакції гідролізу можна проводити в придатному розчиннику, такому як ефіри, як, наприклад, діетиловий ефір, тетрагідрофуран тощо; протонні розчинники, такі як вода, метанол, етанол, пропанол, ізобутанол; або їх суміші.

Таким чином, сполуку формули (Ih) можна отримати, дотримуючись способу, зображеного на схемі 5. Складноефірні похідні формули (14) перетворюють на сполуки формули (Ih) згідно зі способами відновлення, відовими у даній галузі техніки, за допомогою придатного відновника, такого як алюмогідрид літію, гідрид діізобутилалюмінію, боргідрид натрію, та в придатному розчиннику, такому як ефіри, як, наприклад, діетиловий ефір, THF тощо; спирти, як, наприклад, метанол, етанол, пропанол тощо; аміді, як, наприклад, диметилформамід, диметилацетамід тощо; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид; вуглеводні, як, наприклад, гексан, толуен тощо; хлоровмісні розчинники, такі як DCM або їх суміш (суміші).

Таким чином, сполуку формули (Ii) можна отримати, дотримуючись способу, зображеного на схемі 5. Сполуки формули (14) обробляють сполукою формули (15), де R_4 та R_5 визначені в даному документі вище, у належному розчиннику, такому як спирти, як, наприклад, метанол, етанол, ізопропанол тощо; ефіри, як, наприклад, діетиловий ефір, тетрагідрофуран тощо; вуглеводні, такі як бензен, толуен тощо; або їх суміш (суміші).

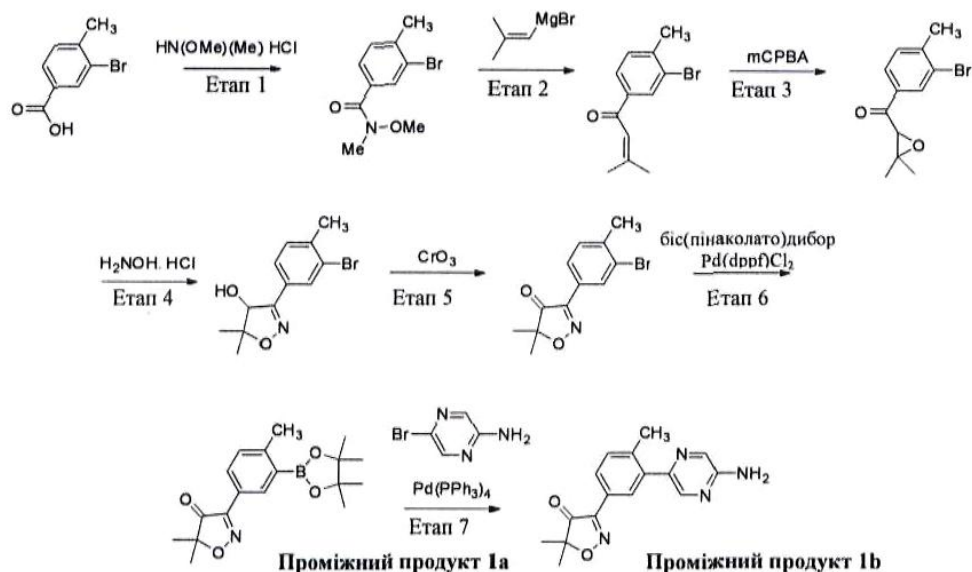
Даний винахід додатково проілюстровано наступними проміжними продуктами та прикладами з докладним способом їхнього отримання, які не слід тлумачити будь-яким чином як такі, що накладають обмеження на обсяг даного розкриття, однак які скоріше призначені бути тільки ілюстративними.

Проміжні продукти

Усі проміжні продукти, застосовувані для отримання сполук згідно з даним винаходом, отримували за допомогою підходів, про які повідомляли в літературних джерелах, або способів, відомих в галузі органічної хімії. Докладні експериментальні способи синтезу відповідних проміжних продуктів наведено нижче.

Проміжні продукти 1a та 1b

5,5-Диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ізоксазол-4(5H)-он (1a) та 3-(3-(5-амінопіразил-2-іл)-4-метилфеніл)-5,5-диметилізоксазол-4-(5H)-он (1b)



Етап 1: 3-бром-4-метил-[N-(метокси)-N'-(метил)]-бензамід. До розчину 3-бром-4-метилбензойної кислоти (10 г, 46,5 ммоль) в DCM послідовно додали гідрохлорид N-метил-N'-метоксіаміну (4,5 г, 46,5 ммоль, 1,0 екв.), EDC·HCl (9,80 г, 51,1 ммоль, 1,1 екв.), НОВТ (6,91 г, 51,15 ммоль, 1,1 екв.) та триетиламін (13 мл, 93 ммоль, 2 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. Реакційну суміш розвели етилацетатом (50 мл) та водою (50 мл). Шари розділили, і водний шар екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промили розсолем (50 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском із забезпеченням 6,80 г бажаного 3-бром-4-метил-[N-(метокси)-N'-(метил)]-бензаміду. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 258, 260 [(MH)⁺, Br^{79, 81}].

Етап 2: 1-(3-бром-4-метилфеніл)-3-метилбут-2-ен-1-он. До перемішаного та охолодженого (за -20 °C) розчину 3-бром-4-метил-[N-(метокси)-N'-(метил)]-бензаміду (600 мг, 2,32 ммоль, 1,0 екв.) в THF (5 мл) додали розчин броміду ізопропенілмагнію в THF (0,5 М, 5,6 мл, 2,79 ммоль, 1,2 екв.). Отриманій в результаті реакційної суміші дозволили нагрітися до кімнатної температури протягом періоду 15-20 хвилин, і згодом її перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Реакційну суміш охолодили до 0 °C перед тим, як загасити насиченим розчином хлориду амонію (3 мл). Отриману в результаті суміш екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промили розсолем (10 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму із забезпеченням 0,58 г бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=1,0, 8,0 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 253, 255 [(MH)⁺, Br^{79, 81}].

Етап 3: (3-бром-4-метилфеніл)(3,3-диметилоксиран-2-іл)метанон. До охолодженого розчину (за 0 °C) 1-(3-бром-4-метилфеніл)-3-метилбут-2-ен-1-ону (1,50 г, 5,92 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (100 мл) порційно додали м-хлорпербензойну кислоту (77 %, 4,30 г, 17,78 ммоль, 3,0 екв.) і згодом дозволили нагрітися до кімнатної температури. Після перемішування протягом 12 год. за кімнатної температури до реакційної суміші додали воду, і шари розділили. Органічний шар промили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (3×50 мл), а слідом за цим розсолем (50 мл), і згодом висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму. Неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 5 % етилацетат у гексані) із забезпеченням 1,60 г бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,13 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=1,5, 8,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,23 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 269, 271 [(MH)⁺, Br^{79, 81}].

Етап 4: 3-(3-бром-4-метилфеніл)-5,5-диметил-4,5-дигідроізоксазол-4-ол. Суміш (3-бром-4-метилфеніл)(3,3-диметилоксиран-2-іл)метанону (500 мг, 1,85 ммоль, 1,0 екв.) та гідрохлориду гідроксиаміну (500 мг, 7,19 ммоль, 3,9 екв.) у суміші 5:3 за об'ємом метанолу та піридину плавно нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12 год. Отриману в результаті суміш охолодили до кімнатної температури, і розчинник випарили під дією вакууму. Залишок взяли у

воді (10 мл), підкисленій крижаною оцтовою кислотою, і перемішували протягом 10 хв. До згаданої вище суміші додали етилацетат (50 мл), і шари розділили. Водний шар екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промили водою (20 мл), розсоллом (20 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат випарили під дією вакууму із забезпеченням 320 мг бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,97 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=1,0, 8,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 284, 286 [(MH)⁺, Br^{79,81}].

Етап 5: 3-(3-бром-4-метилфеніл)-5,5-диметилізоксазол-4(5H)-он. До розчину 3-(3-бром-4-метилфеніл)-5,5-диметил-4,5-дигідроізоксазол-4-олу (1,80 г, 6,42 ммоль) у крижаній оцтовій кислоті (70 мл) послідовно додали триоксид хрому (640 мг, 6,42 ммоль, 1,0 екв.), воду (4 мл) та концентровану сірчану кислоту (0,8 мл), і отриману в результаті суміш перемішували за 100 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, і влили у воду (10 мл), і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промили водою (10 мл), розсоллом (10 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму. Неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 2 % етилацетат у гексані) із забезпеченням 800 мг бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,29 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=1,0, 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 282, 284 [(MH)⁺, Br^{79,81}].

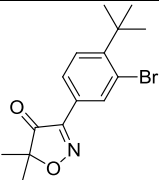
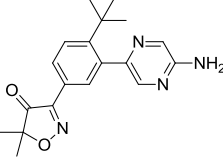
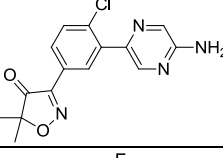
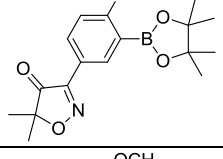
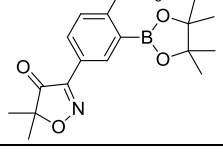
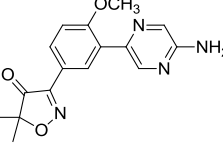
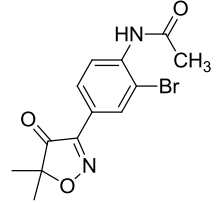
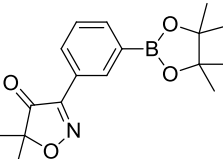
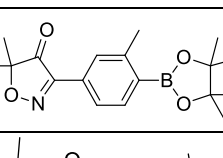
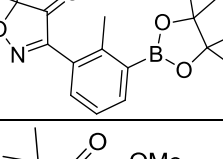
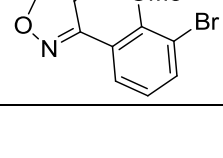
Етап 6: 5,5-диметил-3-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ізоксазол-4(5H)-он.

Загальний спосіб утворення пінаколатодинборолану. До розчину 3-(3-бром-4-метилфеніл)-5,5-диметилізоксазол-4(5H)-ону (180 мг, 0,64 ммоль, 1,0 екв.) в діоксані (10 мл) послідовно додали біс(пінаколато)дибор (243 мг, 0,95 ммоль, 1,5 екв.), ацетат калію (187 мг, 1,91 ммоль, 3 екв.) та Pd(dppf)Cl₂ (26 мг, 0,031 ммоль, 0,05 екв.). Отриманий у результаті розчин повністю дезоксигенували шляхом триразового піддавання дії циклу вакуум/азот і реакційну суміш згодом нагрівали за 100 °С протягом ночі в атмосфері азоту. Отриману в результаті суміш охолодили до кімнатної температури та відфільтрували крізь целіт. Фільтрат концентрували під дією вакууму і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 6 % етилацетат у гексані) із забезпеченням 140 мг проміжного продукту 1a у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,44 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,33 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 330 (MH)⁺.

Етап 7: 3-(3-(5-амінопіразин-2-іл)-4-метилфеніл)-5,5-диметилізоксазол-4(5H)-он. До розчину 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ізоксазол-4(5H)-ону (5,4 г, 16,4 ммоль, 1,0 екв.) та 5-бромпіразину (2,8 г, 16,4 ммоль, 1,0 екв.) в THF:H₂O (4:1, 100 мл) додали бікарбонат натрію (4,5 г, 54,1 ммоль, 3,3 екв.), а слідом за цим Pd(PPh₃)₄ (0,95 г, 0,82 ммоль, 0,05 екв.). Отриману в результаті суміш повністю дезоксигенували шляхом триразового піддавання дії циклу вакуум/азот і реакційну суміш нагрівали за 75 °С протягом 15 год. в атмосфері азоту. Отриману в результаті суміш охолодили до кімнатної температури та відфільтрували крізь целіт. Фільтрат концентрували під дією вакууму, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, етилацетат у гексані) із забезпеченням 1,5 г проміжного продукту 1b у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H, обмін з D₂O), 2,41 (s, 3H), 1,46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 297 (MH)⁺.

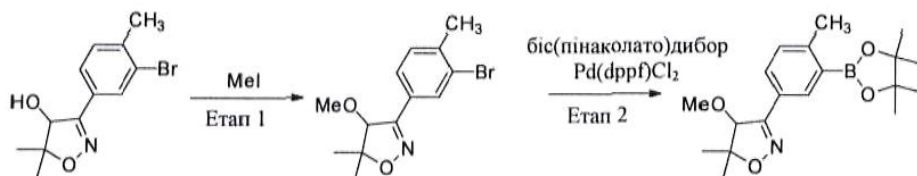
Зазначені нижче проміжні продукти 2-12b отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного стосовно проміжного продукту 1a або проміжного продукту 1b.

Проміжні продукти/назви за IUPAC	Структура	¹ H-ЯМР/ESI-MS (MH) ⁺
Проміжний продукт 2: 3-(4-етил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-5,5-диметилізоксазол-4(5H)-он		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,46 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,94 (q, J=7,5 Гц, 1H), 1,45 (s, 6H), 1,35 (s, 12H), 1,20 (t, J=7,5 Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 344 (MH) ⁺
Проміжний продукт 3: 3-(4-ізопропіл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-5,5-диметилізоксазол-4(5H)-он		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,43 (s, 1H), 8,08 (dd, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,15-3,08 (m, 1H), 1,45 (s, 6H), 1,35 (s, 12H), 1,23 (d, J=7,0 Гц, 6H); ESI-MS (m/z) 358 (MH) ⁺

Проміжний продукт 4a: 3-(3-бром-4-(трет-бутил)феніл)-5,5-диметилізоксазол-4(5H)-он		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,99 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 324, 326 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79, 81}]$
Проміжний продукт 4b: 3-(3-(5-амінопіразин-2-іл)-4-(трет-бутил)феніл)-5,5-диметилізоксазол-4(5H)-он		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,08 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 8,03-8,01 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,63 (s, 2H, обмін з D_2O), 1,44 (s, 6H), 1,24 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 339 $(\text{MH})^+$
Проміжний продукт 5: 3-(3-(5-амінопіразин-2-іл)-4-хлорфеніл)-5,5-диметилізоксазол-4(5H)-он		ESI-MS (m/z) 317, 319 $[(\text{MH})^+, \text{Cl}^{35, 37}]$
Проміжний продукт 6: 3-(4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-5,5-диметилізоксазол-4(5H)-он		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,49 (dd, $J=5,5, 2,5$ Гц, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,13 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,37 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 334 $(\text{MH})^+$
Проміжний продукт 7a: 3-(4-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-5,5-диметилізоксазол-4(5H)-он		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,41 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,15 (dd, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,36 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 346 $(\text{MH})^+$
Проміжний продукт 7b: 3-(3-(5-амінопіразин-2-іл)-4-метоксифеніл)-5,5-диметилізоксазол-4(5H)-он		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 8,07 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,65 (s, 2H, обмін з D_2O), 3,93 (s, 3H), 1,46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 313 $(\text{MH})^+$
Проміжний продукт 8: N-(4-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,52 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,08 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,75 (s, 1H, обмін з D_2O), 2,27 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 325, 327 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79, 81}]$
Проміжний продукт 9: 5,5-диметил-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ізоксазол-4(5H)-он		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,51 (s, 1H), 8,15 (td, $J=7,5, 1,0$ Гц, 1H), 7,90 (td, $J=7,5, 1,0$ Гц, 1H), 7,47 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,35 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 316 $(\text{MH})^+$
Проміжний продукт 10: 5,5-диметил-3-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ізоксазол-4(5H)-он		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,87-7,79 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,35 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 330 $(\text{MH})^+$
Проміжний продукт 11: 5,5-диметил-3-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ізоксазол-4(5H)-он		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,87 (dd, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,48 (dd, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,26 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,35 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 330 $(\text{MH})^+$
Проміжний продукт 12a: 3-(3-бром-2-метоксифеніл)-5,5-диметилізоксазол-4(5H)-он		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,68 (dd, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,57 (dd, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,09 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 298, 300 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79, 81}]$

Проміжний продукт 12b: 3-(3-(5-амінопіразин-2-іл)-2-метоксифеніл)-5,5-диметилізоксазол-4(5H)-он		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8,65 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (dd, $J=8,0$, 1,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, $J=8,0$, 1,5 Гц, 1H), 7,33 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,52 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 313 (MH^+)
---	--	--

Проміжний продукт 13
4-Метокси-5,5-диметил-3-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-4,5-дигідроізоксазол



Проміжний продукт 13

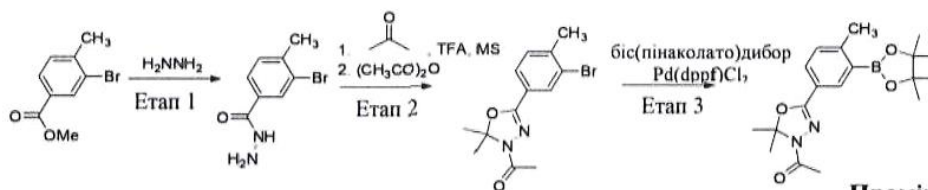
5

Етап 1: 3-(3-бром-4-метилфеніл)-4-метокси-5,5-диметил-4,5-дигідроізоксазол. До охолодженого до 0°C розчину 3-(3-бром-4-метилфеніл)-5,5-диметил-4,5-дигідроізоксазол-4-олу (240 мг, 0,84 ммоль, 1,0 екв., отриманому вище на етапі 4 стосовно проміжного продукту 1) в DMF (3 мл) додали одну порцію гідриду натрію (60 % дисперсія в олії, 43 мг, 1,09 ммоль, 1,3 екв.). Після перемішування за тієї самої температури протягом 20 хв. до вказаної вище суміші додали метилйодид (70 мкл, 1,09 ммоль, 1,09 екв.), і згодом продовжували перемішування за кімнатної температури протягом 1 год. До реакційної суміші додали воду (5 мл), а слідом за цим етилацетат (10 мл). Шари розділили, і водний шар екстрагували етилацетатом (2×10 мл), і об'єднані органічні шари промили водою (2×10 мл), розсолем (10 мл), висушили (Na_2SO_4) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму із забезпеченням 200 мг титульного продукту у формі сиропоподібної олії. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7,93 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 298, 300 [MH^+ , $\text{Br}^{79,81}$].

Етап 2: 4-метокси-5,5-диметил-3-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-4,5-дигідроізоксазол. Титульну сполуку отримали, дотримуючись загального способу, описаного в даному документі вище для етапу 6 стосовно проміжного продукту 1. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,73 (dd, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,21 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,34 (s, 12H), 1,31 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 346 (MH^+).

Проміжний продукт 14

1-(2,2-Диметил-5-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1,3,4-оксадіазол-3(2H)-іл)етанон



Проміжний продукт 14

Етап 1: 3-бром-4-метилбензогідрозид. Суміш метил-3-бром-4-метилбензоату (5,0 г, 21,8 ммоль, 1,0 екв.) та гідразингідрату (5 мл, 99 ммоль, 4,5 екв.) у метанолі (50 мл) нагрівали до 80°C протягом ночі. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та відфільтрували. Фільтрат випарили під дією вакууму. Залишок взяли в етилацетаті (100 мл) та промили водою (2×50 мл), розсолем (50 мл), висушили (Na_2SO_4) та відфільтрували. Фільтрат випарили під зниженим тиском із забезпеченням 2,5 г (50 %) бажаного продукту у формі білої твердої речовини. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,84 (s, 1H, обмін з D_2O), 8,02 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J=1,0$, 8,0 Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,35 (s, 2H, обмін з D_2O), 2,38 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 229, 231 [MH^+ , $\text{Br}^{79,81}$].

Етап 2: 1-(5-(3-бром-4-метилфеніл)-2,2-диметил-1,3,4-оксадіазол-3(2H)-іл)етанон. До суміші 3-бром-4-метилбензогідрозиду (2,0 г, 8,72 ммоль, 1,0 екв.) та ацетону (10 мл, 172 ммоль, 21 екв.) у гексані (10 мл) додали молекулярні сита (500 мг), а слідом за цим трифтороцтову кислоту (2 мл), і отриману в результаті суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3

год. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму, і залишок взяли в етилацетаті (100 мл), промили водою (50 мл), водним насиченим розчином бікарбонату натрію (50 мл), розсоллом (50 мл), висушили (Na_2SO_4) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском із забезпеченням

2,10 г 3-бром-4-метил-N'-(пропан-2-іліден)бензогідразиду. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,51 (s, 1H, обмін з D_2O), 8,02 (s, 1H), 7,75 (dd, $J=1,0$, 8,0 Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,94 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 269, 271 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79,81}]$.

Суміш 3-бром-4-метил-N'-(пропан-2-іліден)бензогідразиду (2,0 г, 7,46 ммоль), отриманого

вище, і оцтового ангідриду (30 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом однієї

години. Надлишок оцтового ангідриду видалили під дією вакууму після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, і отриманий неочищений залишок розтерли на порошок з гексаном для видалення слідів оцтового ангідриду, присутніх у реакційній суміші. Неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 100-200 меш, 13 % етилацетат у гексані) із забезпеченням 800 мг бажаного продукту у формі олії. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,97 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,85 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 311, 313 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79,81}]$.

Етап 3: 1-(2,2-диметил-5-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-

1,3,4-оксадіазол-3(2H)-іл)етанон. 1-(5-(3-бром-4-метилфеніл)-2,2-диметил-1,3,4-оксадіазол-

3(2H)-іл)етанон (400 мг, 1,28 ммоль, 1,0 екв.) увели до реакції з біс(пінаcolato)дибором (480 мг,

1,92 ммоль, 1,5 екв.) та $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (52 мг, 0,064 ммоль, 0,05 екв.), дотримуючись способу,

описаного в даному документі вище для етапу 6 стосовно проміжного продукту 1, із

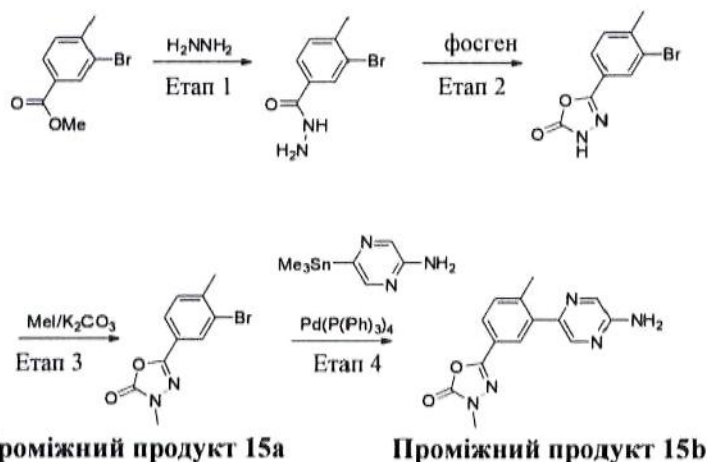
забезпеченням 120 мг проміжного продукту 2 у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц,

CDCl_3) δ 8,12 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,86

(s, 6H), 1,36 (s, 6H), 1,26 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 359 $(\text{MH})^+$.

Проміжні продукти 15a та 15b

5-(3-Бром-4-метилфеніл)-3-метил-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он (15a) та 5-(3-(5-амінопіразил-2-іл)-4-метилфеніл)-3-метил-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он (15b)



Етап 1: 3-бром-4-метилбензогідразид. Суміш метил-3-бром-4-метилбензоату (5,0 г, 21,8 ммоль, 1,0 екв.) та гідазингідрату (5 мл, 99 ммоль, 4,5 екв.) у метанолі (50 мл) нагрівали до 80 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та відфільтрували. Фільтрат випарили під дією вакууму. Залишок взяли в етилацетаті (100 мл) і промили водою (2×50 мл), розсоллом (50 мл), висушили (Na_2SO_4) та відфільтрували. Фільтрат випарили під зниженим тиском із забезпеченням 2,5 г (50 %) бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,83 (s, 1H, обмін з D_2O), 8,01 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,43 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,50 (s, 2H, обмін з D_2O), 2,37 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 229, 231 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79,81}]$.

Етап 2: 5-(3-бром-4-метилфеніл)-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он. До перемішаного та охолодженого (0 °C) розчину 3-бром-4-метилбензогідразиду (3,0 г, 13,1 ммоль, 1,0 екв.) та діізопропілетиламіну (4,6 мл, 26,8 ммоль, 2,0 екв.) в DCM (20 мл) додали розчин трифосгену (1,55 г, 5,2 ммоль, 0,4 екв.) в DCM (10 мл) протягом періоду 10 хв. Отриману в результаті суміш перемішували протягом 1 год. за тієї самої температури. Реакційну суміш розвели DCM (50 мл) і промили водою (50 мл), водним бікарбонатом натрію (10 %, 50 мл), розсоллом (50 мл), висушили (Na_2SO_4) та відфільтрували. Фільтрат випарили під дією вакууму із забезпеченням 3,0 г бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 12,66 (s, 1H,

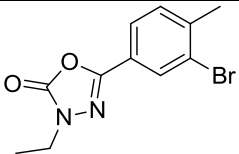
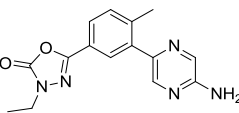
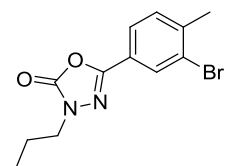
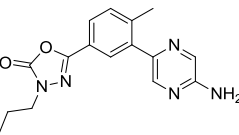
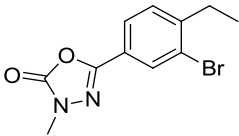
обмін з D₂O), 7,90 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 255, 257 [(MH)⁺, Br^{79, 81}].

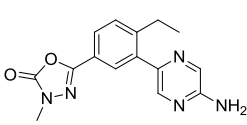
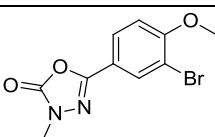
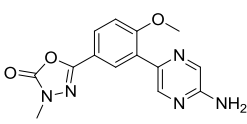
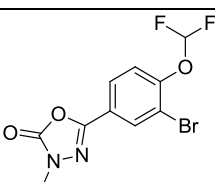
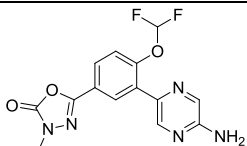
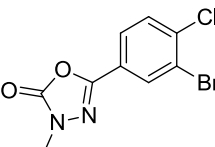
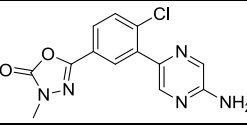
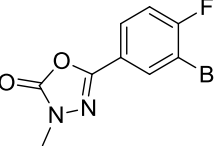
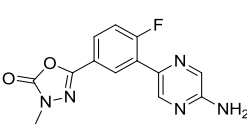
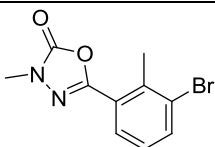
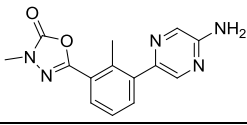
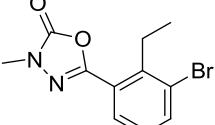
Етап 3: 5-(3-бром-4-метилфеніл)-3-метил-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он. Суміш 5-(3-бром-4-метилфеніл)-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-ону (400 мг, 1,57 ммоль, 1,0 екв.), метилйодиду (0,2 мл, 3,15 ммоль, 2,0 екв.) та карбонату калію (210 мг, 3,15 ммоль, 2,0 екв.) в DMF (10 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 24 год. До реакційної суміші додали воду (50 мл), а слідом за цим етилацетат (30 мл). Шари розділили, і водний шар екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промили водою (2×25 мл), розсолем (20 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму із забезпеченням 400 мг бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,90 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 269, 271 [(MH)⁺, Br^{79, 81}].

Етап 4: 5-(3-(5-амінопіразин-2-іл)-4-метилфеніл)-3-метил-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он. До розчину 5-(3-бром-4-метилфеніл)-3-метил-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-ону (500 мг, 1,76 ммоль) та 5-(триметилстаніл)піразин-2-аміну (683 мг, 2,65 ммоль, отриманого з 5-бромпіразину шляхом дотримання способу, описаного в Chem. Eur. J. 2000, 6, 4132) в THF (10 мл) додали Pd(PPh₃)₄ (100 мг, 0,088 ммоль). Отриману в результаті суміш повністю дезоксигенували шляхом триазового піддавання дії циклу вакуум/азот і реакційну суміш нагрівали за 75 °C протягом 15 год. в атмосфері азоту. Отриману в результаті суміш охолодили до кімнатної температури та відфільтрували крізь целіт. Фільтрат концентрували під дією вакууму, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, застосовуючи суміш етилацетат-гексан як елюент, із забезпеченням 250 мг проміжного продукту 15b у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,69 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,62 (s, 2H, обмін з D₂O), 3,36 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 284 (MH)⁺.

Наступні проміжні продукти отримували, дотримуючись вказаного вище способу, з відповідних вихідних матеріалів.

Зазначені нижче проміжні продукти 16a-24b отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного стосовно проміжного продукту 15a або проміжного продукту 15b.

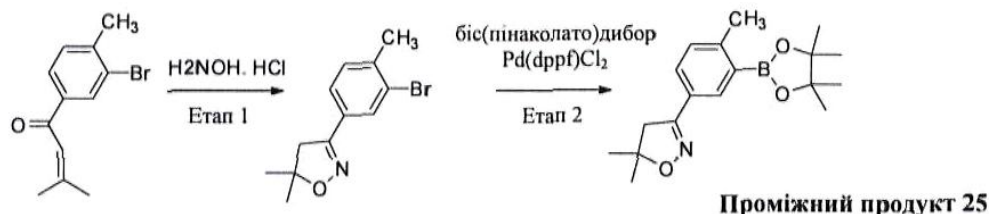
Проміжні продукти/назви за IUPAC	Структура	¹ H-ЯМР/ESI-MS (MH) ⁺
Проміжний продукт 16a: 5-(3-бром-4-метилфеніл)-3-етил-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,89 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,76 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,0 Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 283, 285 [(MH) ⁺ , Br ^{79, 81}]
Проміжний продукт 16b: 5-(3-(5-амінопіразин-2-іл)-4-метилфеніл)-3-етил-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,62 (s, 2H, обмін з D ₂ O), 3,76 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,0 Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 298 (MH) ⁺
Проміжний продукт 17a: 5-(3-бром-4-метилфеніл)-3-пропіл-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,91 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,69 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,75-1,70 (m, 2H), 0,90 (t, J=7,0 Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 296, 298 [(MH) ⁺ , Br ^{79, 81}]
Проміжний продукт 17b: 5-(3-(5-амінопіразин-2-іл)-4-метилфеніл)-3-пропіл-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,14 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,74 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,87-1,78 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,0 Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 312 (MH) ⁺
Проміжний продукт 18a: 5-(3-бром-4-етилфеніл)-метил-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,89 (s, 1H), 7,73 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,75 (q, J=7,5 Гц, 2H), 1,19 (t, J=7,5 Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 283, 285 [(MH) ⁺ , Br ^{79, 81}]

Проміжний продукт 18b: 5-(3-(5-амінопіразин-2-іл)-4-етилфеніл)-3-метил-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он		^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,07 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (dd, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,61 (s, 2H, обмін з D_2O), 3,40 (s, 3H), 2,75 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,08 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 298 (MH) $^+$
Проміжний продукт 19a: 5-(3-бром-4-метоксифеніл)-3-метил-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он		^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,91 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,93 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 285, 287 [$(\text{MH})^+$, $\text{Br}^{79, 81}$]
Проміжний продукт 19b: 5-(3-(5-амінопіразин-2-іл)-4-метоксифеніл)-3-метил-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он		^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,21 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,73 (dd, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,63 (s, 2H, обмін з D_2O), 3,94 (s, 3H), 3,39 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 300 (MH) $^+$
Проміжний продукт 20a: 5-(3-бром-4-(дифторметокси)феніл)-3-метил-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,60 (t, $J=72,5$ Гц, 1H), 3,45 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 321, 323 [$(\text{MH})^+$, $\text{Br}^{79, 81}$]
Проміжний продукт 20b: 5-(3-(5-амінопіразин-2-іл)-4-(дифторметокси)феніл)-3-метил-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он		^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 1H), 8,22 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (dd, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,45 (t, $J=72,5$ Гц, 1H), 6,78 (s, 2H, обмін з D_2O), 3,41 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 336 (MH) $^+$
Проміжний продукт 21a: 5-(3-бром-4-хлорфеніл)-3-метил-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,50 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 289, 291 [$(\text{MH})^+$, $\text{Cl}^{35, 37}$]
Проміжний продукт 21b: 5-(3-(5-амінопіразин-2-іл)-4-хлорфеніл)-3-метил-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он		ESI-MS (m/z) 304, 306 [$(\text{MH})^+$, $\text{Cl}^{35, 37}$]
Проміжний продукт 22a: 5-(3-бром-4-фторфеніл)-3-метил-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,05 (dd, $J=6,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,21 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,50 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 273, 275 [$(\text{MH})^+$, $\text{Br}^{79, 81}$]
Проміжний продукт 22b: 5-(3-(5-амінопіразин-2-іл)-4-фторфеніл)-3-метил-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он		^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 1H), 8,32 (dd, $J=7,0, 2,5$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,48 (dd, $J=8,5, 11,5$ Гц, 1H), 6,86 (s, 2H, обмін з D_2O), 3,41 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 288 (MH) $^+$
Проміжний продукт 23a: 5-(3-бром-2-метилфеніл)-3-метил-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он		^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,62 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 269, 271 [$(\text{MH})^+$, $\text{Br}^{79, 81}$]
Проміжний продукт 23b: 5-(3-(5-амінопіразин-2-іл)-2-метилфеніл)-3-метил-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он		ESI-MS (m/z) 284 (MH) $^+$
Проміжний продукт 24a: 5-(3-бром-2-етилфеніл)-3-метил-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,71 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,16 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,16 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,22 (t, $J=7,5$ Гц, 3H)

Проміжний продукт 24b: 5-(3-(5-амінопіразин-2-іл)-2-етилфеніл)-3-метил-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он		ESI-MS (m/z) 298 (MH ⁺)
--	--	-------------------------------------

Проміжний продукт 25

5,5-Диметил-3-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-4,5-дигідроізоксазол



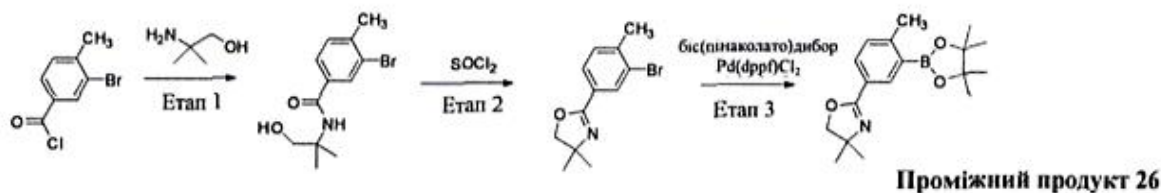
5

Етап 1: 3-(3-бром-4-метилфеніл)-5,5-диметил-4,5-дигідроізоксазол. До суміші 1-(3-бром-4-метилфеніл)-3-метилбут-2-ен-1-ону (отриманого вище на етапі 2 стосовно проміжного продукту 1; 1,0 г, 3,95 ммоль, 1,0 екв.) та гідрохлориду гідроксиламіну (330 мг, 4,74 ммоль, 1,2 екв.) в етанолі (10 мл) за 0 °С додавали водний розчин гідроксиду калію (1 н, 4 мл), допоки рН реакційної суміші не ставав основним. Отриману в результаті суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 год. Реакційну суміш розвели етилацетатом (20 мл), а слідом за цим водою (20 мл). Шари розділили, і органічний шар екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промили розсолем (20 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму. Неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 5 % EtOAc у гексані) із забезпеченням 250 мг бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,79 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,50 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 268, 270 [(MH)⁺, Br^{79, 81}].

Етап 2: 5,5-диметил-3-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-4,5-дигідроізоксазол. 3-(3-бром-4-метилфеніл)-5,5-диметил-4,5-дигідроізоксазол (250 мг, 0,93 ммоль, 1,0 екв.) увели до реакції з біс(пінаколато)дибором, дотримуючись способу, описаного в даному документі вище для етапу 6 стосовно проміжного продукту 1, із забезпеченням 200 мг бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,16 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,36 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 316 (MH)⁺.

Проміжний продукт 26

4,4-Диметил-2-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-4,5-дигідрооксазол



Етап 1: 3-бром-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-4-метилбензамід. До перемішаного, охолодженого до 0 °С розчину 3-бром-4-метилбензоїлхлориду (отриманого з відповідної карбонової кислоти; 1,40 г, 6,04 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (10 мл) по краплинах додавали розчин 2-метилпропанолу (1,44 мл, 15,11 ммоль, 2,5 екв.) в DCM (10 мл) протягом 15 хв. і згодом нагрівали до кімнатної температури. Після перемішування протягом 24 год. за кімнатної температури реакційну суміш розвели DCM (50 мл), і органічний шар промили водою (20 мл), а слідом за цим розсолем (20 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму із забезпеченням 1,7 г бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,00 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=1,0, 8,0 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H, обмін з D₂O), 7,40 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,85 (t, J=6,0 Гц, 1H, обмін з D₂O), 3,49 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,28 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 286, 288 [(MH)⁺, Br^{79, 81}].

Етап 2: 2-(3-бром-4-метилфеніл)-4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол. 3-бром-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-4-метилбензамід (1,7 г, 6,04 ммоль, 1,0 екв.) обробили тіонілхлоридом (0,9

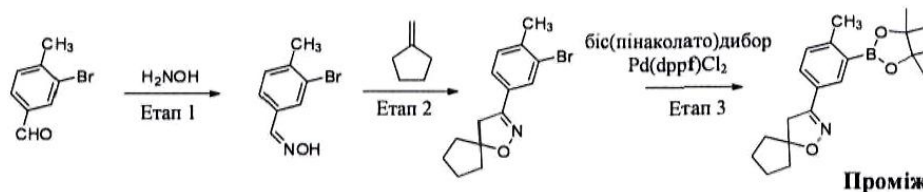
мл, 12,08 ммоль, 2,0 екв.), і чисту реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 12 год. Суміш розвели діетиловим ефіром (50 мл), і осаджену тверду речовину відфільтрували та промили діетиловим ефіром (20 мл). Зібрану тверду речовину розчинили в розчині гідроксиду натрію (1 н, 15 мл) і екстрагували діетиловим ефіром (2×20 мл). Об'єднані

5 органічні шари промили розсолон (20 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму із забезпеченням 1,0 г бажаного титульного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,12 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=1,0, 8,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,37 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 268, 270 [(MH)⁺, Br^{79, 81}].

10 Етап 3: 2-(3-бром-4-метилфеніл)-4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол (600 мг, 2,23 ммоль, 1,0 екв.) увели до реакції з біс(пінаколато)дибором (850 мг, 3,35 ммоль, 1,5 екв.) та Pd(dppf)Cl₂ (90 мг, 0,11 ммоль, 0,05 екв.), дотримуючись способу, описаного в даному документі вище для етапу 6 стосовно проміжного продукту 1, із забезпеченням 700 мг бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=1,0, 8,0 Гц, 1H), 7,18 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,36 (s, 6H), 1,33 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 316 (MH)⁺.

Проміжний продукт 27

3-(4-Метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксазоролан-2-іл)феніл)-1-окса-2-азаспіро[4.4]нон-2-ен



20 Етап 1: 3-бром-4-метилбензальдегідоксим. До перемішаної суспензії 3-бром-4-метилбензальдегіду (1,0 г, 5 ммоль, 1,0 екв.) в метанолі (50 мл) додали розчин гідрохлориду гідроксиламіну (434 мг, 6,3 ммоль, 1,2 екв.) у воді (2 мл) за кімнатної температури. Отриманий у результаті розчин охолодили до 0 °C і згодом обробили водним розчином карбонату натрію (2

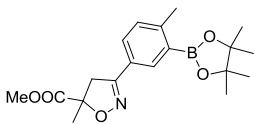
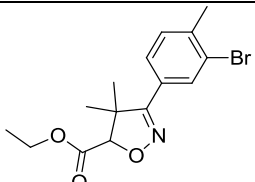
25 М, 2 мл). Після перемішування протягом 1 год. за кімнатної температури розчинник видалили під дією вакууму. Залишок взяли в етилацетаті (20 мл) та воді (10 мл). Шари розділили, і водний шар екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промили розсолон (15 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат випарили під дією вакууму із забезпеченням 0,85 г титульного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H, обмін з D₂O), 7,76 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 214, 216 [(MH)⁺, Br^{79, 81}].

30 Етап 2: 3-(3-бром-4-метилфеніл)-1-окса-2-азаспіро[4,4]нон-2-ен. До розчину 4-метилбензальдегідоксиму (0,85 г, 4 ммоль, 1,0 екв.) в THF (50 мл) додали піридин (0,2 мл, 2,4 ммоль, 0,6 екв.), а слідом за цим N-хлорсукцинімід (530 мг, 4 ммоль, 1,0 екв.), і отриману в результаті суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури перед додаванням розчину метиленциклопентану (0,42

35 мл, 4 ммоль, 1,0 екв.) в THF (5 мл), а слідом за цим триетиламіну (0,94 мл, 7 ммоль, 1,7 екв.). Отриманий у результаті розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Розчинник випарили під дією вакууму, і під час звичайного виділення продукту реакції забезпечувалося 690 мг титульного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,14-2,11 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 4H); ESI-MS (m/z) 294, 296 [(MH)⁺, Br^{79, 81}].

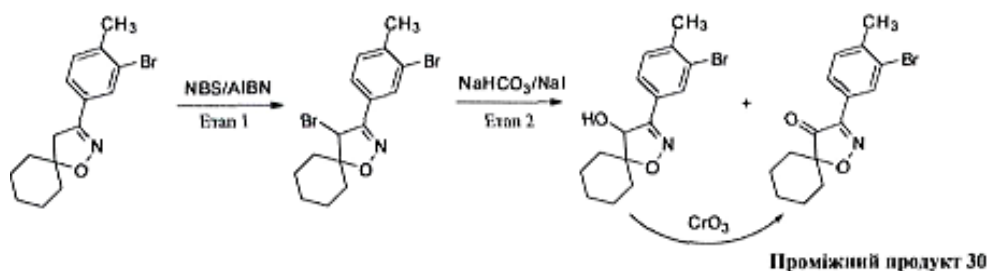
40 Етап 3: 3-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксазоролан-2-іл)феніл)-1-окса-2-азаспіро[4,4]нон-2-ен. 3-(3-Бром-4-метилфеніл)-1-окса-2-азаспіро[4,4]нон-2-ен (690 мг, 2 ммоль, 1,0 екв.) увели до реакції з біс(пінаколато)дибором (720 мг, 3 ммоль, 1,2 екв.) та Pd(dppf)Cl₂ (96 мг, 0,11 ммоль, 0,05 екв.), дотримуючись способу, описаного в даному документі вище для етапу 6 стосовно проміжного продукту 1, із забезпеченням 640 мг бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,88 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,11-2,09 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,74-1,70 (m, 4H); ESI-MS (m/z) 342 (MH)⁺.

50 Зазначені нижче проміжні продукти 28-29 отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного стосовно проміжного продукту 27.

Проміжні продукти/назви за IUPAC	Структура	^1H -ЯМР/ESI-MS (MH^+)
Проміжний продукт 28: метил-5-метил-3-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніл)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,87 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,92 (d, $J=17,0$ Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,26 (d, $J=17,0$ Гц, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,79 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 312, 314 [$(\text{MH})^+$, $\text{Br}^{79, 81}$]
Проміжний продукт 29: (\pm)-етил-3-(3-бром-4-метилфеніл)-4,4-диметил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,75 (d, 1,5 Гц, 1H), 7,52 (dd, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,10 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,15 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 340, 342 [$(\text{MH})^+$, $\text{Br}^{79, 81}$]

Проміжний продукт 30

3-(3-Бром-4-метилфеніл)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-4-он



5 Етап 1: 4-бром-3-(3-бром-4-метилфеніл)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен. До розчину 3-(3-бром-4-метилфеніл)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ену (2,0 г, 6,49 ммоль, 1,0 екв.) (отриманого шляхом дотримання способу, описаного для етапу 2 стосовно проміжного продукту 27, за допомогою реакції 4-метилбензальдегідоксиму з метиленциклогексаном) у хлороформі (20 мл) додали NBS (1,15 г, 6,49 ммоль, 1,0 екв.), а слідом за цим каталітичну кількість AIBN (21 мг, 0,13 ммоль, 0,02 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розвели хлороформом (50 мл) і промили водою (50 мл) і розсолем (50 мл). Органічний шар висушили (Na_2SO_4) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму. Неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, етилацетат і гексан) із забезпеченням 600 мг титульного продукту у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,97 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,65 (dd, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,14 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,13-2,10 (m, 1H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 4H), 1,65-1,62 (m, 1H), 1,52-1,45 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 386, 388, 390 [$(\text{MH})^+$ $\text{Br}^{79, 81}$].

20 Етап 2: 3-(3-бром-4-метилфеніл)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-4-он. До розчину 4-бром-3-(3-бром-4-метилфеніл)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ену (500 мг, 1,29 ммоль, 1,0 екв.) в ДМСО (8 мл) додали бікарбонат натрію (218 мг, 2,59 ммоль, 2,0 екв.), а слідом за цим йодид натрію (289 мг, 1,93 ммоль, 1,5 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували за 100 °C протягом 5 год. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, і до згаданої вище реакційної суміші додали воду (15 мл), а слідом за цим етилацетат (15 мл). Шари розділили, і водний шар екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні шари промили водою (2×10 мл), розсолем (15 мл), висушили (Na_2SO_4) та відфільтрували. Фільтрат випарили під дією вакууму.

25 Неочищений продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, етилацетат і гексан) із забезпеченням бажаного продукту, 170 мг титульного продукту разом з 100 мг 3-(3-бром-4-метилфеніл)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-4-олу. 3-(3-бром-4-метилфеніл)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-4-ол знову перетворили на титульний продукт шляхом окиснення за допомогою триоксиду хрому, дотримуючись способу, описаного для етапу 5 стосовно проміжного продукту 1.

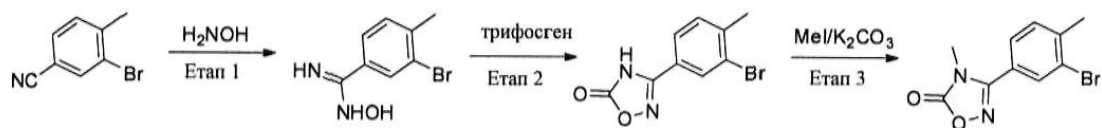
30 3-(3-Бром-4-метилфеніл)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-4-ол: ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,94 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,82 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,87-1,33 (m, 8H), 0,89-0,83 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 324, 326 [$(\text{MH})^+$ $\text{Br}^{79, 81}$].

35 3-(3-бром-4-метилфеніл)-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-4-он: ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,30 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,95 (dd, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,87-1,42 (m,

10Н); ESI-MS (m/z) 322, 324 [(MH)⁺ Br^{79, 81}].

Проміжний продукт 31

3-(3-Бром-4-метилфеніл)-4-метил-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он



Проміжний продукт 31

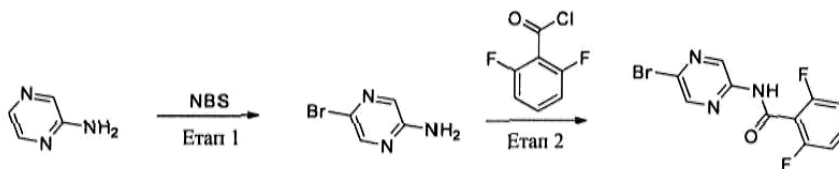
Етап 1: 3-бром-N-гідрокси-4-метилбензімідамід. До перемішаного розчину 3-бром-4-метилбензонітрилу (2,0 г, 10,2 ммоль, 1,0 екв.) в етанолі (20 мл) додали гідрохлорид гідроксиламіну (1,77 г, 25,5 ммоль, 2,5 екв.), а слідом за цим розчин карбонату натрію (2,70 г, 25,5 ммоль, 2,5 екв.) у воді (2 мл). Отриману в результаті суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6 год. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, і розчинник видалили під дією вакууму. Залишок взяли в DCM (100 мл) і промили водою (30 мл), розсоллом (30 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат випарили в роторному випарнику із забезпеченням 1,5 г титульної сполуки у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,70 (s, 1H), 7,86 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,86 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 229, 231 [(MH)⁺ Br^{79, 81}].

Етап 2: 3-(3-бром-4-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он. До охолодженого до 0 °С розчину 3-бром-N-гідрокси-4-метилбензімідаміду (500 мг, 2,18 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (10 мл) додали трифосген (250 мг, 0,87 ммоль, 0,4 екв.), а слідом за цим діізопропілетиламін (0,76 мл, 4,46 ммоль, 2 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. Реакційну суміш знову охолодили до кімнатної температури та загасили водою (5 мл) з наступним розведенням DCM. Шари розділили, і органічний шар промили розсоллом (10 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат випарили під дією вакууму із забезпеченням 250 мг титульного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,10 (s, 1H, обмін з D₂O), 8,01 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 255, 257 [(MH)⁺ Br^{79, 81}].

Етап 3: 3-(3-бром-4-метилфеніл)-4-метил-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он. До перемішаного розчину 3-(3-бром-4-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-ону (1,5 г, 5,92 ммоль, 1,0 екв.) в DMF (10 мл) додали метилйодид (0,73 мл, 11,85 ммоль, 2,0 екв.) та карбонат калію (1,6 г, 11,85 ммоль, 2,0 екв.), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. До реакційної суміші додали воду (20 мл), а слідом за цим етилацетат (20 мл). Шари розділили, і водний шар екстрагували етилацетатом (2×20 мл), і об'єднані органічні шари промили водою (2×20 мл), розсоллом (20 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат випарили в роторному випарнику, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, система "10 % етилацетат у гексані" як елюент) із забезпеченням 1,35 г титульного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,93 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,5 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,44 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 269, 271 [(MH)⁺ Br^{79, 81}].

Проміжний продукт 32

N-(5-бромпіразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід



Проміжний продукт 32

Етап 1: 2-аміно-5-бромпіразин. До охолодженого до 0 °С та перемішаного розчину 2-амінопіразину (10 г, 105 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (1000 мл) порційно додали N-бромсукцинімід (16,8 г, 94,6 ммоль, 0,9 екв.), і отриманий у результаті розчин перемішували за тієї самої температури протягом 30 хв. Реакційну суміш відфільтрували, витримуючи при цьому фільтрат за 0 °С, і до фільтрату додали холодну воду (500 мл). Шари розділили, і органічний шар промили розсоллом (200 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму. Неочищений продукт очистили шляхом перекристалізації за допомогою DCM та

гексану із забезпеченням 12 г бажаного продукту у формі блідо-жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,06 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,72 (brs, 2H, обмін з D_2O); ESI-MS (m/z) 174, 176 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.

Етап 2: N-(5-бромпіразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід. До охолодженого до 0°C та перемішаного розчину 2,6-дифторбензоїлхлориду (5,7 г, 36,2 ммоль, 0,9 екв.) в DCM (200 мл) по краплинах додали розчин 2-аміно-5-бромпіразину (7,0 г, 40,2 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (50 мл), а слідом за цим піридин (3,1 г, 36,2 ммоль, 0,9 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували за кімнатної температури протягом 15 год. Реакційну суміш розвели DCM (100 мл) і промили 10 % соляною кислотою (100 мл), висушили (Na_2SO_4) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 10 % етилацетат у гексані) із забезпеченням 6,0 г титульного продукту у формі жовтої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,47 (s, 1H), 8,62 (s, 1H, обмін з D_2O), 8,24 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,03 (t, J=8,0 Гц, 2H); ESI-MS (m/z) 314, 316 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.

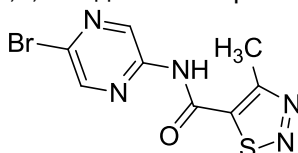
Зазначені нижче проміжні продукти 33-44 отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного стосовно проміжного продукту 32.

Проміжні продукти/назви за IUPAC	Структура	^1H -ЯМР/ESI-MS (MH) $^+$
Проміжний продукт 33: N-(5-бромпіразин-2-іл)-2-фторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,51 (s, 1H), 9,08 (d, J=15 Гц, 1H, обмін з D_2O), 8,40 (s, 1H), 8,17 (dt, J=1,5, 8,0 Гц, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,35 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=9,0, 12,5 Гц, 1H); ESI-MS (m/z) 296, 298 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$
Проміжний продукт 34: N-(5-бромпіразин-2-іл)-2,4-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO) δ 11,40 (s, 1H, обмін з D_2O), 9,23 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,80 (q, J=8,0 Гц, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 314, 316 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$
Проміжний продукт 35: N-(5-бромпіразин-2-іл)-2,5-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO) δ 11,52 (s, 1H, обмін з D_2O), 9,23 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 314, 316 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$
Проміжний продукт 36: N-(5-бромпіразин-2-іл)-2,3-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 11,57 (s, 1H, обмін з D_2O), 9,24 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 314, 316 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$
Проміжний продукт 37: N-(5-бромпіразин-2-іл)-3-фторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 11,43 (s, 1H, обмін з D_2O), 9,25 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 296, 298 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$
Проміжний продукт 38: N-(5-бромпіразин-2-іл)-4-фторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 11,37 (s, 1H, обмін з D_2O), 9,24 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,14-8,10 (m, 2H), 7,37 (t, J=8,5 Гц, 2H); ESI-MS (m/z) 296, 298 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$
Проміжний продукт 39: N-(5-бромпіразин-2-іл)-2,4,5-трифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 11,52 (s, 1H, обмін з D_2O), 9,22 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 332, 334 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$
Проміжний продукт 40: N-(5-бромпіразин-2-іл)-2,3-диметилбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,51 (s, 1H), 8,38 (s, 1H, обмін з D_2O), 8,14 (s, 1H), 7,33 (t, J=8,0 Гц, 2H), 7,19 (t, J=8,0 Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 306, 308 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$

Проміжний продукт 41: N-(5-бромпіразин-2-іл)-4-трифторметилбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,59 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 9,26 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,21 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,92 (d, J=8,0 Гц, 1H); ESI-MS (m/z) 346, 348 [(MH) ⁺ Br ^{79,81}]
Проміжний продукт 42: N-(5-бромпіразин-2-іл)-4-фтор-3-метилбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,48 (s, 1H), 8,40-8,37 (m, 2H), 7,80 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,14 (t, J=8,0 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 310, 312 [(MH) ⁺ Br ^{79,81}]
Проміжний продукт 43: N-(5-бромпіразин-2-іл)-2-метилбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,50 (s, 1H), 8,29 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,26 (s, 1H), 7,54 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 2,46 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 292, 294 [(MH) ⁺ Br ^{79,81}]
Проміжний продукт 44: N-(5-бромпіразин-2-іл)-3-фтор-5-трифторметилбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,69 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 9,25 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,17 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J=8,0 Гц, 1H); ESI-MS (m/z) 364, 366 [(MH) ⁺ Br ^{79,81}]

Проміжний продукт 45

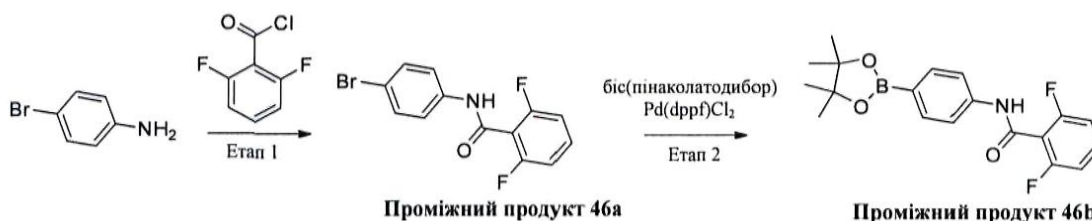
N-(5-бромпіразин-2-іл)-4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксамід



- 5 До розчину 2-аміно-5-бромпіразину (1,0 г, 5,74 ммоль, 1,2 екв.) та 4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-карбонової кислоти (690 мг, 4,79 ммоль, 1,0 екв.) в THF (20 мл) за кімнатної температури послідовно додали EDC.HCl (970 мг, 7,18 ммоль, 1,5 екв.), HOBT (1,37 г, 7,18 ммоль, 1,5 екв.) та діізопропілетиламін (1,23 мл, 9,58 ммоль, 2,0 екв.). Отриманий у результаті розчин перемішували за тієї самої температури протягом 24 год. До реакційної суміші додали воду (30
- 10 мл), а слідом за цим етилацетат (30 мл). Шари розділили, і водний шар екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промили 1 Н соляною кислотою (20 мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (20 мл), розсолон (20 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель) із забезпеченням 321 мг бажаного
- 15 продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H, обмін з D₂O), 9,20 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 2,83 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 300, 302 [(MH)⁺ Br^{79,81}].

Проміжні продукти 46а та 46б

N-(4-бромфеніл)-2,6-дифторбензамід (46а) та 2,6-дифтор-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)бензамід (46б)



20

25

Етап 1: N-(4-бромфеніл)-2,6-дифторбензамід. До перемішаного та охолодженого до 0 °С розчину 4-броманіліну (1,0 г, 5,8 ммоль, 1,0 екв.) та піридину (0,61 мл, 7 ммоль, 1,2 екв.) в DCM (20 мл) по краплинах додали розчин 2,6-дифторбензоїлхлориду (0,8 мл, 6,4 ммоль, 1,1 екв.) в DCM (5 мл). Після перемішування отриманої в результаті суміші за тієї самої температури протягом 1 год. розчинник видалили під дією вакууму. Залишок взяли в етилацетаті (20 мл) та воді (20 мл). Шари розділили. Водний шар екстрагували етилацетатом (2×20 мл), і об'єднані органічні шари промили розсолон (20 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму із забезпеченням 1,20 г бажаного продукту у формі білої

твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,78 (brs, 1H, обмін з D_2O), 7,53-7,37 (m, 5H), 7,02-6,95 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 312, 314 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.

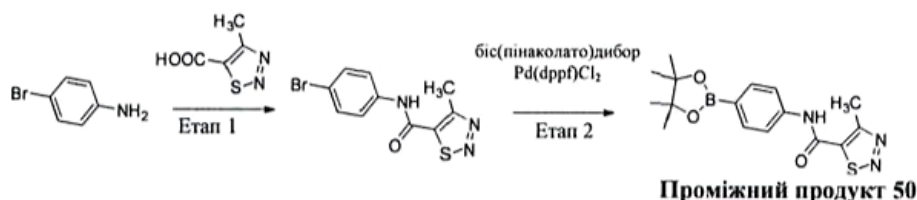
Етап 2: 2,6-дифтор-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)бензамід. N-(4-Бромфеніл)-2,6-дифторбензамід (5,0 г, 16,1 ммоль, 1,0 екв.) увели до реакції з біс(пінаколато)дибором (4,88 г, 19,2 ммоль, 1,2 екв.), дотримуючись способу, описаного для етапу 6 стосовно проміжного продукту 1, із забезпеченням 4,20 г бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,92 (brs, 1H, обмін з D_2O), 7,72-7,64 (m, 4H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,26 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,29 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 360 $(\text{MH})^+$.

Зазначені нижче проміжні продукти 47а-49 отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного стосовно проміжного продукту 46а або проміжного продукту 46b.

Проміжні продукти/назви за IUPAC	Структура	^1H -ЯМР/ESI-MS $(\text{MH})^+$
Проміжний продукт 47а: N-(4-бромфеніл)-2-хлор-6-фторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,95 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,68 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,59-7,53 (m, 3H), 7,46 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 327, 329 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$
Проміжний продукт 47b: 2-хлор-6-фтор-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)бензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,81 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,63 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,56 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,09 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 1,35 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 376 $(\text{MH})^+$
Проміжний продукт 48а: N-(4-бромфеніл)-2-фтор-6-метилбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,63 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,51 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,03 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,95 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,43 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 307, 309 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$
Проміжний продукт 48b: 2-фтор-6-метил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)бензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,81 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,64 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,54 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,05 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,97 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,34 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 356 $(\text{MH})^+$
Проміжний продукт 49: 4-етил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)бензамід		ESI-MS (m/z) 352 $(\text{MH})^+$

Проміжний продукт 50

4-Метил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксамід



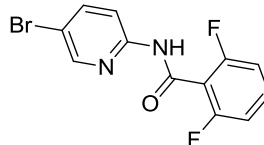
Етап 1: N-(4-бромфеніл)-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксамід. До розчину 4-броманіліну (820 мг, 4,79 ммоль, 1,0 екв.) та 4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-карбонової кислоти (690 мг, 4,79 ммоль, 1,0 екв.) в THF (20 мл) за кімнатної температури послідовно додали EDC.HCl (970 мг, 7,18 ммоль, 1,5 екв.), НОВТ (1,37 г, 7,18 ммоль, 1,5 екв.) та діізопропілетиламін (1,23 мл, 9,58 ммоль, 2,0 екв.). Отриманий у результаті розчин перемішували за тієї самої температури протягом 24 год.

До реакційної суміші додали воду (30 мл), а слідом за цим етилацетат (30 мл). Шари розділили, і водний шар екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промили 1 Н соляною кислотою (20 мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (20 мл), розсоллом (20 мл), висушили (Na_2SO_4) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель) із забезпеченням 321 мг бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,64 (brs, 1H, обмін з D_2O), 7,51-7,45 (m, 4H), 2,94 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 298, 300 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.

Етап 2: 4-метил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксамід. Титульну сполуку отримали за допомогою реакції N-(4-бромфеніл)-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксаміду з біс(пінаколато)дибором, дотримуючись способу, описаного для етапу 6 стосовно проміжного продукту 1. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,80 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,55 (d, J=8,5 Гц, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,32 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 346 $(\text{MH})^+$.

Проміжний продукт 51

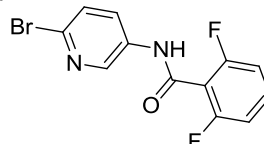
N-(5-бромпіридин-2-іл)-2,6-дифторбензамід



До суміші 2-хлор-5-бромпіридину (370 мг, 1,9 ммоль, 1,2 екв.) та 2,6-дифторбензаміду (250 мг, 1,5 ммоль, 1,0 екв.) в діоксані (10 мл) послідовно додали йодид міді (151 мг, 0,75 ммоль, 0,5 екв.), фосфат калію (670 мг, 3,15 ммоль, 2,1 екв.) та N,N-диметилетилендіамін (0,1 мл, 1,05 ммоль, 0,7 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували під час нагрівання зі зворотним холодильником протягом 15 год. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, відфільтрували з видаленням твердих компонентів, і фільтрат концентрували під дією вакууму. Залишок розчинили в етилацетаті (50 мл), промили водою (20 мл), розсоллом (20 мл), висушили (Na_2SO_4) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, етилацетат і гексан) із забезпеченням 300 мг твердого продукту у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, 1H, обмін з D_2O), 8,70 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,18 (dd, J=8,0, 2,5 Гц, 1H), 7,67-7,59 (m, 1H), 7,55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (t, J=8,0 Гц, 2H); ESI-MS (m/z) 313, 315 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.

Проміжний продукт 52

N-(6-бромпіридин-3-іл)-2,6-дифторбензамід



До охолодженого (0 °C) та перемішаного розчину 2-бром-5-амінопіридину (2,0 г, 11,56 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (25 мл) послідовно додали 2,6-дифторбензоїлхлорид (1,44 мл, 11,56 ммоль, 1,0 екв.) та піридин (1,19 мл, 13,87 ммоль, 1,2 екв.). Отриманої в результаті суміші дозволили нагрітися до кімнатної температури, і згодом її перемішували за тієї самої температури протягом 30 хв. Реакційну суміш розвели DCM (30 мл) і промили водою (20 мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (30 мл), розсоллом (20 мл), висушили (Na_2SO_4) та відфільтрували. Фільтрат випарили в роторному випарнику, і залишок розтерли на порошок з гексаном із забезпеченням 3,4 г бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,42 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,18 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,96 (brs, 1H, обмін з D_2O), 7,49 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,00 (t, J=8,0 Гц, 2H); ESI-MS (m/z) 313, 315 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.

$(\text{COCl})_2$ /кат. кількість DMF

Проміжний продукт 53a: 5-бром-N-(2,6-дифторфеніл)тіофен-2-карбоксамід та проміжний продукт 53b: N-(2,6-дифторфеніл)-5-(триметилстаніл)тіофен-2-карбоксамід



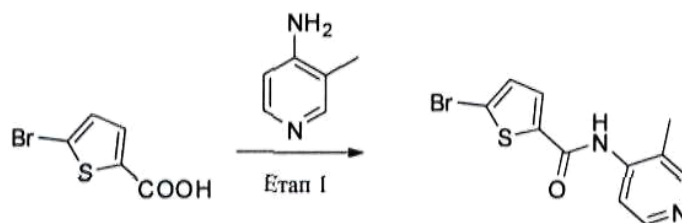
Етап 1: 5-бромтіофен-2-карбонова кислота. До 0 °С розчину 5-бромтіофен-2-карбоксальдегіду (5,0 г, 26,1 ммоль) в ацетоні (50 мл) по краплинах додали свіжоприготовлений реагент Джонса (25 мл) (25 г триоксиду хрому, розчиненого в 25 мл концентрованої сірчаної кислоти, повільно додають до 75 мл води, яку охолодили до 0 °С, та перемішують), і отриману в результаті суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 год. Згодом до вказаної вище суміші додали воду (50 мл), а слідом за цим етилацетат (50 мл). Шари розділили, і водний шар екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Об'єднані екстракти промили водою (50 мл), розсолон (50 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат випарили під дією вакууму із забезпеченням 5,2 г (95 %) бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,87 (brs, 1H, обмін з D₂O), 7,63 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J=4,0 Гц, 1H).

Етап 2: 5-бром-N-(2,6-дифторфеніл)тіофен-2-карбоксамід. До 0 °С розчину 5-бромтіофен-2-карбонової кислоти (5,20 г, 25 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (60 мл) по краплинах додали розчин оксалілхлориду (16 г, 125 ммоль, 5 екв.) в DCM (20 мл), а слідом за цим каталітичну кількість DMF (0,5 мл). Отриману в результаті суміш перемішували протягом 2 год. за кімнатної температури, і згодом розчинник, надлишок оксалілхлориду видалили під дією вакууму. Отриманий вище залишок взяли в DCM (50 мл), охолодили до 0 °С, згодом додали розчин 2,6-дифтораніліну (4,0 г, 31 ммоль, 1,2 екв.), а слідом за цим піридин (5 мл). Реакційної суміші дозволили поступово нагрітися до кімнатної температури, і згодом її перемішували протягом ночі за тієї самої температури. Реакційну суміш розвели DCM (100 мл) і промили водою (2×50 мл), 10 % HCl (50 мл), розсолон (50 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат випарили під дією вакууму із забезпеченням 5 г (65 %) бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,52 (s, 1H, обмін з D₂O), 7,43 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,06 (d, J=4,0 Гц, 1H), 6,94 (t, J=8,0 Гц, 2H); ESI-MS (m/z) 320, 322 [(MH)⁺, Br^{79,81}].

Етап 3: N-(2,6-дифторфеніл)-5-(триметилстаніл)тіофен-2-карбоксамід. До розчину 5-бром-N-(2,6-дифторфеніл)тіофен-2-карбоксаміду (2,50 г, 7,86 ммоль, 1,0 екв.) та гексаметилдіолова (1,63 мл, 7,86 ммоль, 1,0 екв.) у діоксані (40 мл) додали Pd(PPh₃)₄ (454 мг, 0,39 ммоль, 0,05 екв.). Отриману в результаті суміш повністю дезоксигенували шляхом триразового піддавання дії циклу вакуум/азот, і реакційну суміш нагрівали за 75 °С протягом 15 год. в атмосфері азоту. Отриману в результаті суміш охолодили до кімнатної температури та відфільтрували крізь целіт. Фільтрат концентрували під дією вакууму, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, суміш етилацетат-гексан як елюент) із забезпеченням 1,0 г (31 %) бажаного продукту у формі блідо-жовтої твердої речовини. ESI-MS (m/z) 404 [(MH)⁺].

Проміжний продукт 54

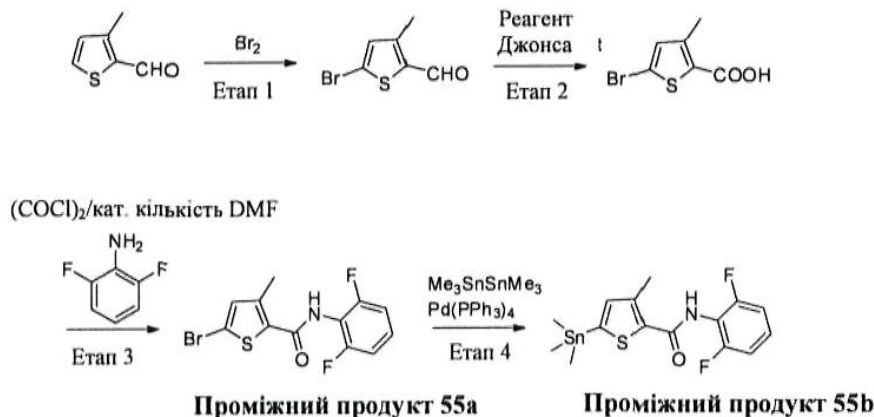
5-Бром-N-(3-метилпіридин-4-іл)тіофен-2-карбоксамід



До розчину 3-метилпіридин-4-аміну (1,23 г, 11,37 ммоль, 1,2 екв.) в DMF (5 мл) за 0 °С додали твердий гідрид натрію (60 % суспензія в мінеральній олії, 0,44 г, 18,49 ммоль, 2,0 екв.) і перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури. В окремій колбі до розчину 5-бромтіофен-2-карбонової кислоти (1,91 г, 9,25 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (10 мл) додали оксалілхлорид (4,0 мл, 46,2 ммоль, 5,0 екв.) за 0 °С і згодом перемішували за тієї самої температури протягом 2 год. Розчинник та надлишок оксалілхлориду видалили за допомогою випарювання під дією вакууму. Залишок розчинили в DMF (2 мл) і додали до вказаної вище суміші за 0 °С, і отриману в результаті суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. До реакційної суміші додали воду (10 мл), а слідом за цим етилацетат (10 мл). Шари розділили, і водний шар екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промили водою (2×20 мл), розсолон (20 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму та очистили за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, система DCM:MeOH) із забезпеченням 1,0 г бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,05 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H, обмін з D₂O), 7,40 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,09 (d, J=4,0 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 297, 299 [(MH)⁺ Br^{79,81}].

Проміжні продукти 55a та 55b

5-Бром-N-(2,6-дифторфеніл)-3-метилтіофен-2-карбоксамід (55a) та N-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-5-(триметилстаніл)тіофен-2-карбоксамід (55b)



5 Etap 1: 5-бром-3-метилтіофен-2-карбальдегід. До охолодженого до 0 °C розчину 3-метилтіофен-2-карбальдегіду (10,0 г, 79,3 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (100 мл) по краплинах додали розчин бром (12,6 г, 79,3 ммоль, 1,0 екв.), і отриману в результаті суміш перемішували за 70 °C протягом 4 год. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури й розвели DCM (100 мл). Отриманий у результаті органічний шар промили водою (100 мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (100 мл), розсол (100 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат випарили в роторному випарнику із забезпеченням 11 г бажаного продукту у формі коричневої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,87 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 2,51 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 205, 207 [(MH)⁺, Br^{79,81}].

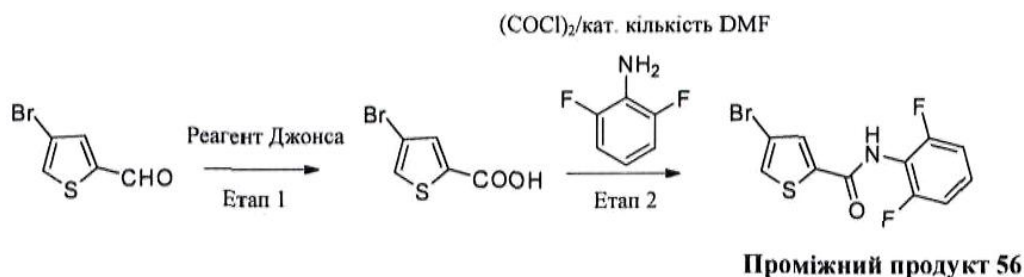
15 Etap 2: 5-бром-3-метилтіофен-2-карбонова кислота. Титульну сполуку отримали з 5-бром-3-метилтіофен-2-карбоксальдегіду, дотримуючись способу, описаного для етапу 1 стосовно проміжного продукту 53. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,20 (s, 1H, обмін з D₂O), 7,20 (s, 1H), 2,43 (s, 3H); SI-MS (m/z) 221, 223 [(MH)⁺, Br^{79,81}].

20 Etap 3: 5-бром-N-(2,6-дифторфеніл)-3-метилтіофен-2-карбоксамід. Титульну сполуку отримали, дотримуючись способу, описаного для етапу 2 стосовно проміжного продукту 53. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,78 (s, 1H, обмін з D₂O), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 3H), 2,43 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 332, 334 [(MH)⁺, Br^{79,81}].

25 Etap 4: N-(2,6-дифторфеніл)-3-метил-5-(триметилстаніл)тіофен-2-карбоксамід. Титульну сполуку отримали, дотримуючись способу, описаного в даному документі вище для етапу 3 стосовно проміжного продукту 53. ESI-MS (m/z) 418 (MH)⁺.

Проміжний продукт 56

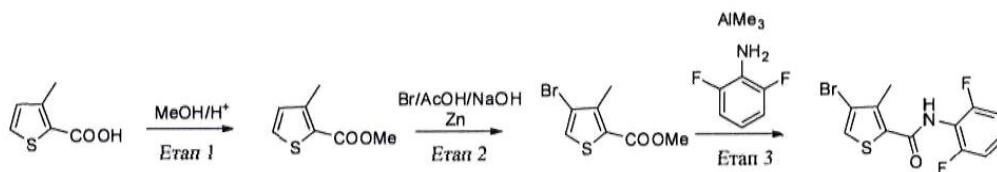
4-Бром-N-(2,6-дифторфеніл)тіофен-2-карбоксамід



30 Титульну сполуку отримали, дотримуючись способу, описаного стосовно проміжного продукту 53, з відповідних вихідних матеріалів. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,76 (s, 1H, обмін з D₂O), 7,60 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,46 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,93 (t, J=8,5 Гц, 2H); ESI-MS (m/z) 318, 320 [(MH)⁺, Br^{79,81}].

Проміжний продукт 57

4-бром-N-(2,6-дифторфеніл)-3-метилтіофен-2-карбоксамід



Проміжний продукт 57

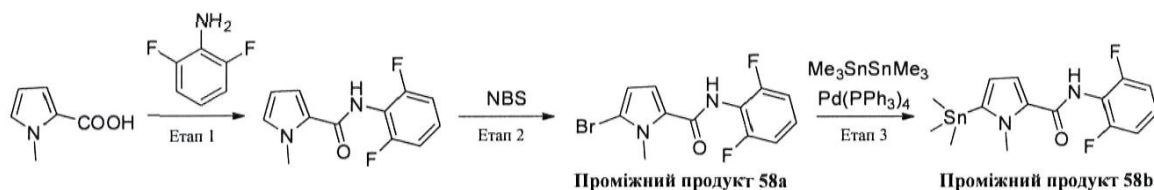
Етап 1: метил-3-метилтіофен-2-карбоксилат. До розчину 3-метилтіофен-2-карбонової кислоти (15 г, 105 ммоль, 1,0 екв.) в метанолі (150 мл) по краплинах додали концентровану сірчану кислоту (7,5 мл) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12 год. Розчинник випарили під дією вакууму, і залишок взяли в етилацетаті (200 мл), промили водою (2×50 мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2×50 мл), розсоллом (50 мл), висушили (Na_2SO_4) та відфільтрували. Фільтрат випарили під дією вакууму із забезпеченням 20 г (97 %) бажаного продукту у формі олії. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,38 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,55 (s, 3H); ESI-MS [(m/z) 157 (MH) $^+$].

Етап 2: метил-4-бром-3-метилтіофен-2-карбоксилат. Розчин метил-3-метилтіофен-2-карбоксилату (20 г, 103 ммоль, 1,0 екв.) та гідроксиду натрію (12,3 г, 307 ммоль, 3 екв.) в оцтовій кислоті (75 мл) нагріли до 60 °C. Бром (46,9 г, 294 ммоль, 2,85 екв.) додавали по краплинах з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру реакційної суміші на рівні <85 °C. Отриману в результаті суміш перемішували за 85 °C протягом 6 год. Розчину згодом дозволили охолотитися до 50 °C, і до реакційної суміші додавали цинковий пил у 3-грамових порціях (15,4 г, 236 ммоль, 2,3 екв.) таким чином, що екзотермічний ефект контролювали як такий, що зберігається за температур, нижчих за 85 °C. Отриману в результаті суміш перемішували за 85 °C протягом 1 год, і згодом відфільтрували гарячою крізь невеликий шар целіту. Додали воду (300 мл), і суміш екстрагували гексаном (300 мл). Органічну фазу промили водою, згодом концентрували досуха з отриманням 27 г (89 %) брудно-білої олії, яка повільно кристалізувалася, перебуваючи за кімнатної температури. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,43 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

Етап 3: 4-бром-N-(2,6-дифторфеніл)-3-метилтіофен-2-карбоксамід. До 0 °C розчину 2,6-дифтораніліну (1,10 г, 8,58 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (20 мл) по краплинах додали триметилалюміній (2 М у толуені, 4,3 мл, 1,0 екв.), а слідом за цим розчин метил-4-бром-3-метилтіофен-2-карбоксилату (2,0 г, 8,58 ммоль, 1,0 екв.). Реакційної суміші дозволили досягти кімнатної температури, і згодом її перемішували протягом 2 год. за тієї самої температури. Реакційну суміш загасили водою (10 мл) з наступним додаванням DCM (20 мл). Шари розділили, і органічний шар промили розсоллом (15 мл), висушили (Na_2SO_4) та відфільтрували. Фільтрат випарили в роторному випарнику, і залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (сілікагель, 30 % етилацетат у гексані) із забезпеченням 1,0 г (35 %) бажаного продукту у формі коричневої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,42 (s, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,15 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,03-6,94 (m, 2H), 2,56 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 332, 334 [(MH) $^+$, Br 79,81].

Проміжні продукти 58a та 58b

5-Бром-N-(2,6-дифторфеніл)-1-метил-1H-пірол-2-карбоксамід (58a) та N-(2,6-дифторфеніл)-1-метил-5-(триметилстаніл)-1H-пірол-2-карбоксамід (58b)



Етап 1: N-(2,6-дифторфеніл)-1-метил-1H-пірол-2-карбоксамід. Суміш 1-метилпірол-2-карбонової кислоти (1,0 г, 7,99 ммоль, 1,0 екв.) та тіонілхлориду (9,5 г, 80 ммоль, 10 екв.) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, і надлишок тіонілхлориду видалили під дією вакууму. Отриманий у результаті залишок піддали спільній перегонці з бенzenом для видалення слідів тіонілхлориду. Залишок розчинили в DCM (10 мл), охолодили до 0 °C, і по краплинах додали розчин 2,6-дифтораніліну (1,0 г, 7,99 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (2 мл) з наступним додаванням піридину (1,0 г, 12,79 ммоль, 1,5 екв.). Реакційну суміш нагріли до кімнатної температури та перемішували протягом 12 год. Реакційну суміш розвели DCM (50 мл), і до реакційної суміші додали воду (30 мл). Шари

розділили, і органічний шар промили 1 Н HCl (20 мл), розсолем (20 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму. Неочищений продукт застосовували на наступному етапі. ESI-MS (m/z) 237 (MH)⁺.

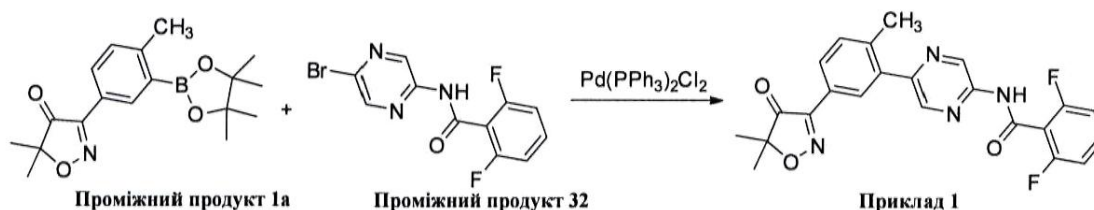
Етап 2: 5-бром-N-(2,6-дифторфеніл)-1-метил-1H-пірол-2-карбоксамід. Суміш N-(2,6-дифторфеніл)-1-метил-1H-пірол-2-карбоксаміду (3,40 г, 14,39 ммоль, 1,0 екв.) та NBS (2,70 г, 15,11 ммоль, 1,05 екв.) в DCM (30 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 12 год. До реакційної суміші додали воду (50 мл), а слідом за цим DCM (100 мл), і шари розділили. Органічний шар промили водою (50 мл), розсолем (50 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат випарили в роторному випарнику, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, система "етилацетат у гексані" як елюент) із забезпеченням 3,30 г титульного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,25-7,18 (m, 1H), 6,98 (t, J=8,0 Гц, 2H), 6,82 (d, J=4,0 Гц, 1H), 6,27 (d, J=4,0 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 315, 317 [(MH)⁺, Br^{79,81}].

Етап 3: N-(2,6-дифторфеніл)-1-метил-5-(триметилстаніл)-1H-пірол-2-карбоксамід. До розчину 5-бром-N-(2,6-дифторфеніл)-1-метил-1H-пірол-2-карбоксаміду (1,20 г, 3,81 ммоль, 1,0 екв.) та гексаметилдіолова (1,25 г, 3,81 ммоль, 1,0 екв.) у діоксані (15 мл) додали Pd(PPh₃)₄ (220 мг, 0,19 ммоль, 0,05 екв.). Отриману в результаті суміш повністю дезоксигенували шляхом триазового піддавання дії циклу вакуум/азот, і реакційну суміш нагрівали за 75 °C протягом 15 год. в атмосфері азоту. Отриману в результаті суміш охолодили до кімнатної температури та відфільтрували крізь целіт. Фільтрат концентрували під дією вакууму, і неочищений продукт застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. ESI-MS (m/z) 400 (MH)⁺.

Приклади

Приклад 1

N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід



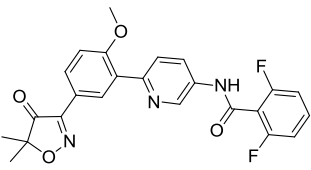
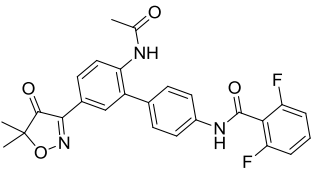
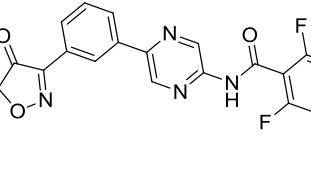
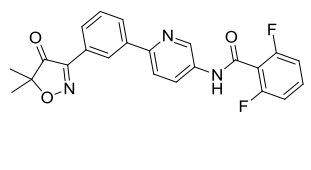
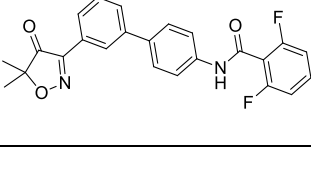
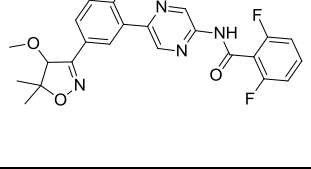
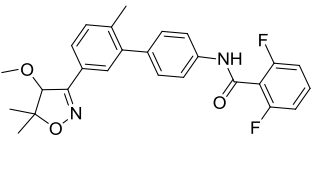
До перемішаного розчину N-(5-бромпіразин-2-іл)-2,6-дифторбензаміду, проміжного продукту 32 (400 мг, 1,27 ммоль, 1,0 екв.), у діоксані (10 мл) послідовно додали 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ізоксазол-4(5H)-он, проміжний продукт 1a (419 мг, 1,27 ммоль, 1,0 екв.), водний розчин карбонату натрію (2 н, 4 мл) та Pd(PPh₃)₂Cl₂ (44 мг, 0,063 ммоль, 0,05 екв.). Отриману в результаті суміш повністю дезоксигенували шляхом триазового піддавання дії циклу вакуум/азот і згодом нагрівали за 100 °C протягом 24 год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та відфільтрували крізь целіт. Фільтрат концентрували під дією вакууму, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 30 % етилацетат у гексані) із забезпеченням 200 мг бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,82 (s, 1H, обмін з D₂O), 9,53 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,11 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=1,0, 8,0 Гц, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,54 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 437 (MH)⁺.

Зазначені нижче сполуки згідно з прикладами 2-75 отримали з відповідних проміжних продуктів, дотримуючись способу, подібного до описаного в прикладі 1.

№ прикладу: назва за IUPAC	Структура	¹ H-ЯМР/ESI-MS (MH) ⁺
Приклад 2: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,82 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 9,48 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,44 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 423 (MH) ⁺

Приклад 3: N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,00-7,98 (m, 2H), 7,70 (d, J=8,0 Гц, 3H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 3H), 7,02 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 435 (MH) ⁺
Приклад 4: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піридин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,2 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,94 (s, 1H), 8,28 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,49 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,0 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,42 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436 (MH) ⁺
Приклад 5: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-етилфеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,82 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 9,51 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,03-8,01 (m, 3H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,56 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,76 (q, J=7,5 Гц, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,09 (t, J=7,5 Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 451 (MH) ⁺
Приклад 6: N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-етил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,94 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,94 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,81-7,78 (m, 3H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,51 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,28 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,62 (q, J=7,5 Гц, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,06 (t, J=7,5 Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 449 (MH) ⁺
Приклад 7: N-(6-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-етилфеніл)піридин-3-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,19 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,93 (s, 1H), 8,27 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,58 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,0 Гц, 2H), 2,75 (q, J=7,5 Гц, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,07 (t, J=7,5 Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 450 (MH) ⁺
Приклад 8: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-ізопропілфеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,54 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,34 (s, 1H), 8,16 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,05 (t, J=8,5 Гц, 2H), 3,25-3,18 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,22 (d, J=7,0 Гц, 6H); ESI-MS (m/z) 465 (MH) ⁺
Приклад 9: N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-ізопропіл-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,07 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,0 Гц, 2H+1H, обмін з D ₂ O), 7,49 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,02 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,15-3,08 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,18 (d, J=7,0 Гц, 6H); ESI-MS (m/z) 463 (MH) ⁺

Приклад 10: N-(2'-(трет-бутил)-5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,01 (dd, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,74 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,68 (brs, обмін з D ₂ O, 1H), 7,63 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,62 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,27 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,02 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,22 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 477 (MH) ⁺
Приклад 11: N-(2'-хлор-5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,99 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,83 (dd, J=8,5, 1,5 Гц, 2H), 7,76 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,28 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,43 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 455, 457 [(MH) ⁺ , C ^{35, 37}]
Приклад 12: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-фторфеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,89 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 9,58 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,65 (dd, J=7,5, 2,5 Гц, 1H), 8,15-8,11 (m, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,27 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,45 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 441 (MH) ⁺
Приклад 13: N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,98 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,12 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,83 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,63-7,59 (m, 3H), 7,51 (dd, J=11,0, 8,5 Гц, 1H), 7,27 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 439 (MH) ⁺
Приклад 14: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метоксифеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,62 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,17 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,10 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,04 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 453 (MH) ⁺
Приклад 15: N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,14-8,11 (m, 3H), 7,77 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,72 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,60 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,07 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 451 (MH) ⁺
Приклад 16: N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,84 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,99 (dd, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,92 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,52 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,29 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,41 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 437 (MH) ⁺
Приклад 17: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метоксифеніл)піридин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,68 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,51 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,42 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 8,12 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,88 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,08 (d,

		J=8,5 Гц, 1H), 7,02 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 452 (MH) ⁺
Приклад 18: N-(6-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метоксифеніл)піридин-3-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,67 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,49 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,39 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 8,10 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,84 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,06 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,70 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,44 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 452 (MH) ⁺
Приклад 19: N-(2'-ацетамідо-5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,95 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 9,34 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,82-7,78 (m, 3H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,42 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,26 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,42 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 478 (MH) ⁺
Приклад 20: N-(5-(3-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)феніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,75 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,73 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,20-8,14 (m, 2H), 7,62 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,06 (t, J=8,5 Гц, 2H), 1,55 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 423 (MH) ⁺
Приклад 21: N-(6-(3-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)феніл)піридин-3-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,71-8,69 (m, 2H), 8,45 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 8,13 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 2H), 7,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,58 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,03 (t, J=8,5 Гц, 2H), 1,49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 422 (MH) ⁺
Приклад 22: N-(3'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,33 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,07 (td, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,74-7,63 (m, 6H), 7,53 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,01 (t, J=8,5 Гц, 2H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 421 (MH) ⁺
Приклад 23: 2,6-дифтор-N-(5-(5-(4-метокси-5,5-диметил-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)бензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,36 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (dd, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,57 (s, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 453 (MH) ⁺
Приклад 24: 2,6-дифтор-N-(5'-(4-метокси-5,5-диметил-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,73 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,70 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,65 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,36 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,02 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 451 (MH) ⁺

Приклад 25: N-(4'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,04 (s, 1H), 8,00 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,79 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,74 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,37 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,04 (t, $J=8,5$ Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,51 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 435 (MH) $^+$
Приклад 26: N-(5-(4-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,78 (s, 1H), 8,56 (s, 1H, обмін з D_2O), 8,38 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,06 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,05 (t, $J=8,5$ Гц, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,50 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 437 (MH) $^+$
Приклад 27: N-(5-(4-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піридин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,71 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,44 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,51-7,42 (m, 3H), 7,04 (t, $J=8,5$ Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436 (MH) $^+$
Приклад 28: N-(5-(3-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 11,82 (s, 1H, обмін з D_2O), 9,48 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,64-7,56 (m, 3H), 7,49 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 437 (MH) $^+$
Приклад 29: N-(3'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,73 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,70 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 4H), 7,02 (t, $J=8,5$ Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,50 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 435 (MH) $^+$
Приклад 30: N-(5-(3-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піридин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 11,18 (s, 1H, обмін з D_2O), 8,93 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,26 (dd, $J=9,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,67-7,42 (m, 5H), 7,30 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436 (MH) $^+$
Приклад 31: N-(3'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,79 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,72 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,62 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,52 (dd, $J=7,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,48 (dd, $J=7,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,27 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,01 (t, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,50 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 451 (MH) $^+$
Приклад 32: N-(5-(5-(4-ацетил-5,5-диметил-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,78 (s, 1H), 8,53 (s, 1H, обмін з D_2O), 8,41 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,38 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,06 (t, $J=8,5$ Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,86 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 466 (MH) $^+$

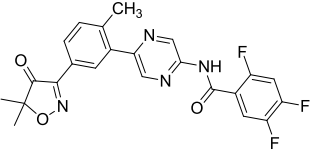
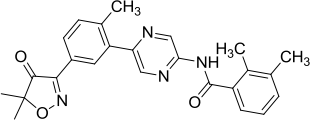
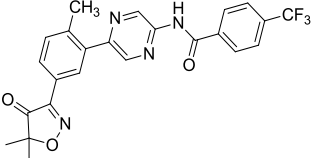
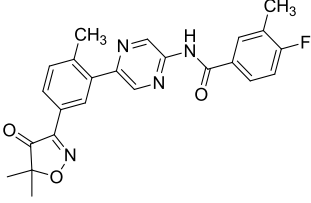
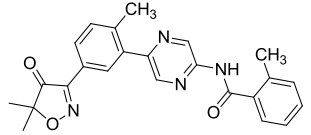
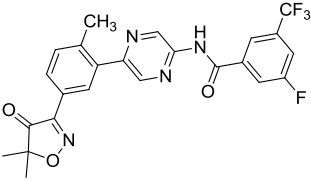
Приклад 33: 2,6-дифтор-N-(2'-метил-5'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,95 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,81 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,70 (dd, $J=8,0$, 1,5 Гц, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,59 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,28 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 422 (MH) $^+$
Приклад 34: N-(5'-(4-етил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2'-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,95 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,80 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,70 (dd, $J=8,0$, 1,5 Гц, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,58 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,28 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,77 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,29 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 436 (MH) $^+$
Приклад 35: 2,6-дифтор-N-(2'-метил-5'-(5-оксо-4-пропіл-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,95 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,76 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,65 (dd, $J=8,0$, 1,5 Гц, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,53 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,22 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,65 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,68 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 0,86 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 450 (MH) $^+$
Приклад 36: N-(2'-етил-5'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,74 (dd, $J=8,5$, 2,0 Гц, 1H), 7,71 (d, $J=8,0$ Гц, 2H+1H, обмін з D_2O), 7,67 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,41 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,03 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,65 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,12 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 436 (MH) $^+$
Приклад 37: 2-хлор-N-(2'-етил-5'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-6-фторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,77 (dd, $J=8,0$, 1,5 Гц, 1H), 7,73 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,69 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,62 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,42 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,35 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,30 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,14 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,66 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,15 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 452, 454 [(MH) $^+$, $\text{Cl}^{35, 37}$]
Приклад 38: N-(2'-етил-5'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-6-метилбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,76 (dd, $J=8,5$, 2,0 Гц, 1H), 7,73 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,42 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,36-7,31 (m, 3H), 7,10 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,02 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,68 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,15 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 432 (MH) $^+$

Приклад 39: N-(2'-етил-5'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,78 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,70-7,64 (m, 4H), 7,43 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,03 (s, 3H) 2,66 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,14 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 422 (MH) $^+$
Приклад 40: 2,6-дифтор-N-(2'-метокси-5'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,81-7,77 (m, 2H), 7,72 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,67 (brs, 1H, обмін з D_2O), 7,56 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,05 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,03 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,49 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 438 (MH) $^+$
Приклад 41: 2-хлор-6-фтор-N-(2'-метокси-5'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,81-7,76 (m, 2H), 7,71 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,28 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,11 (dt, $J=8,5, 1,0$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,49 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 454, 456 [(MH) $^+$, ($\text{Cl}^{35}, ^{37}$)]
Приклад 42: 2-фтор-N-(2'-метокси-5'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-6-метилбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,81-7,77 (m, 2H), 7,72 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,56-7,54 (m, 3H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,08-6,97 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,49 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 434 (MH) $^+$
Приклад 43: 4-етил-N-(2'-метокси-5'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,85 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,83-7,81 (m, 3H), 7,77 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,04 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,73 (q, $J=7,5$ Гц, 1H), 1,28 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 430 (MH) $^+$
Приклад 44: N-(2'-(дифторметокси)-5'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,89 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,81-7,73 (m, 4H), 7,52 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,33 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,02 (t, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,44 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,49 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 474 (MH) $^+$
Приклад 45: N-(2'-(дифторметокси)-5'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,91 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,84 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,71 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,47 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,02 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 460 (MH) $^+$
Приклад 46: N-(2'-хлор-5'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,82 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,76-7,71 (m, 4H), 7,58 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,03 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,50 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 442, 444 [(MH) $^+$, ($\text{Cl}^{35}, ^{37}$)]

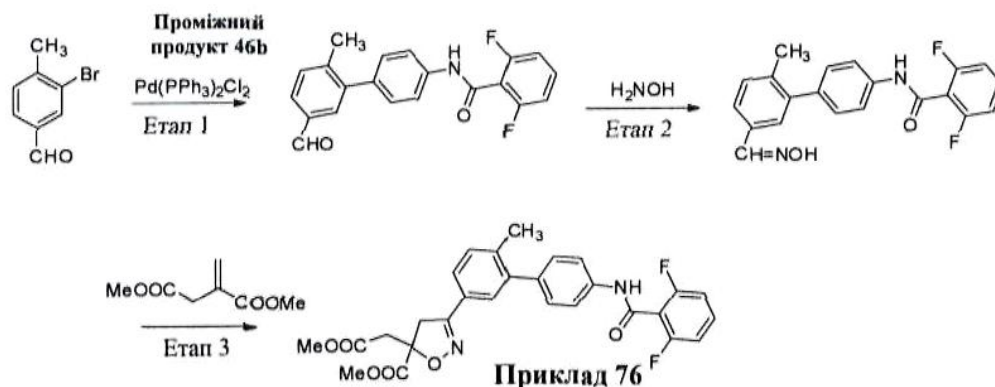
Приклад 47: N-(2'-хлор-5'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,81 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,41 (dd, $J=8,5$, 2,0 Гц, 1H), 7,69 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,63 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,59 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,00 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 428, 430 $[(\text{MH})^+, (\text{Cl}^{35, 37})]$
Приклад 48: 2,6-дифтор-N-(2'-метил-3'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,94 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,79 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,72 (dd, $J=7,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,36 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,26 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 422 $(\text{MH})^+$
Приклад 49: 2-хлор-6-фтор-N-(2'-метил-3'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,93 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,79 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,72 (dd, $J=7,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,48-7,37 (m, 4H), 7,36 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 438, 440 $[(\text{MH})^+, \text{Cl}^{35, 37}]$
Приклад 50: 4-метил-N-(2'-метил-3'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксамід		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,87 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,78 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,72 (dd, $J=7,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,48-7,49 (m, 1H), 7,43-7,42 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 408 $(\text{MH})^+$
Приклад 51: N-(2'-етил-3'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,78 (dd, $J=7,0$, 2,5 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,67 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,37-7,32 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,92 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,01 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 422 $(\text{MH})^+$
Приклад 52: N-(2'-етил-3'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,93-7,76 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 3H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,04 (t, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,94 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,02 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 435 $(\text{MH})^+$
Приклад 53: N-(5-(5,5-диметил-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,80 (brs, 1H, обмін з D_2O), 9,50 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,42 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,26 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,38 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 423 $(\text{MH})^+$
Приклад 54: метил-3-(3-(5-(2,6-дифторбензамідо)піразин-2-іл)-4-метилфеніл)-5-метил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H, обмін з D_2O), 8,35 (s, 1H), 7,68 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,65 (dd, $J=8,0$, 1,5 Гц, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,36 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,02 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,90 (d, $J=17,0$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,25 (d, $J=17,0$ Гц, 1H), 2,43 (s, 3H),

		1,72 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 467 (MH) ⁺
Приклад 55: метил-3-(4'-(2,6-дифторбензамідо)-6-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-5-метил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,70 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,58 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 3H), 7,03 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,88 (d, J=17,0 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,22 (d, J=17,0 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,72 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 465 (MH) ⁺
Приклад 56: 2,6-дифтор-N-(2'-метил-5'-(1-окса-2-азаспіро[4.4]нон-2-ен-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,17 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,92 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,26 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,66-7,59 (m, 4H), 7,38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (t, J=8,5 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 6H); ESI-MS (m/z) 448 (MH) ⁺
Приклад 57: 2,6-дифтор-N-(5-(2-метил-5-(1-окса-2-азаспіро[4.4]нон-2-ен-3-іл)феніл)піразин-2-іл)бензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,81 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 9,51 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (t, J=8,5 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 6H); ESI-MS (m/z) 449 (MH) ⁺
Приклад 58: 2,6-дифтор-N-(2'-метил-5'-(4-оксо-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,99-7,97 (m, 2H), 7,70 (d, J=8,5 Гц, 2H+1H, обмін з D ₂ O), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,35 (d, J=7,5 Гц, 3H), 7,01 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,85-0,82 (m, 10H); ESI-MS (m/z) 475 (MH) ⁺
Приклад 59: N-(5-(5-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,75 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,34 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,98 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,39 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 423 (MH) ⁺
Приклад 60: N-(5-(5-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)-2-метилфеніл)піридин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,70 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,39 (dd, J=2,0, 8,5 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,31 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,02 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,35 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 422 (MH) ⁺
Приклад 61: N-(5'-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)-2'-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,82-7,80 (m, 2H), 7,77 (brs, 1H, обмін з D ₂ O), 7,68 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,02 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,37 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 421 (MH) ⁺

Приклад 62: 2,6-дифтор-N-(2'-метил-5'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,95 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,81 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,55-7,41 (m, 3H), 7,43 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,28 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 422 (MH) $^+$
Приклад 63: 4-метил-N-(2'-метил-5'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксамід		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,88 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,8 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,64 (dd, $J=8,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 406 (MH) $^+$
Приклад 64: етил-3-(4'-(2,6-дифторбензамідо)-6-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,4-диметил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,71 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,52 (dd, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,31 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,28 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,03 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,22 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,21 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 493 (MH) $^+$
Приклад 65: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2-фторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,79 (s, 1H), 9,13 (d, $J=15$ Гц, 1H, обмін з D_2O), 8,47 (s, 1H), 8,23-8,19 (m, 2H), 8,07 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,42 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,36 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 419 (MH) $^+$
Приклад 66: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,4-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 11,36 (s, 1H, обмін з D_2O), 9,52 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,83 (q, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,26 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 437 (MH) $^+$
Приклад 67: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,5-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 11,46 (s, 1H, обмін з D_2O), 9,51 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,11 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,99 (dd, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,54 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,26 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 437 (MH) $^+$
Приклад 68: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,3-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 11,52 (s, 1H, обмін з D_2O), 9,52 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (dd, $J=8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,67 (q, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 437 (MH) $^+$
Приклад 69: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-4-фторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 11,33 (s, 1H, обмін з D_2O), 9,52 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,16 (dd, $J=8,4, 11,0$ Гц, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (d,

фторбензамід		J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (t, J=10,0 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 419 (MH) ⁺
Приклад 70: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,4,5-трифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,47 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 9,50 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,54 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 455 (MH) ⁺
Приклад 71: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,3-диметилбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,26 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 9,55 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 429 (MH) ⁺
Приклад 72: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-4-трифторметилбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,56 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 9,55 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,25 (d, J=8,0 Гц, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,94 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 469 (MH) ⁺
Приклад 73: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-4-фтор-3-метилбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,50 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,44 (s, 1H), 8,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,08 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,84 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,42 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,14 (t, J=8,5 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 433 (MH) ⁺
Приклад 74: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2-метилбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,26 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 9,54 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,10 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 415 (MH) ⁺
Приклад 75: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-3-фтор-5-трифторметилбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,78 (s, 1H), 8,73 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,50 (s, 1H), 8,23 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,12 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,5 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 487 (MH) ⁺

Приклад 76
Метил-3-(4'-(2,6-дифторбензамідо)-6-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-5-(2-метокси-2-оксоетил)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат



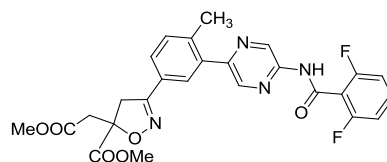
Етап 1: 2,6-дифтор-N-(5'-форміл-2'-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензамід. До перемішаного розчину 3-бром-4-метилбензальдегіду (1,40 г, 7,0 ммоль, 1,0 екв.) у діоксані (20 мл) послідовно додали боратний проміжний продукт 46b (2,52 г, 1,27 ммоль, 1,0 екв.), водний розчин карбонату натрію (2 Н, 10 мл) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (246 мг, 0,35 ммоль, 0,05 екв.). Отриману в результаті суміш повністю дезоксигенували шляхом триразового піддавання дії циклу вакуум/азот і згодом нагрівали за 100 °С протягом 24 год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та відфільтрували крізь целіт. Фільтрат концентрували під дією вакууму, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, система "етилацетат у гексані" як елюент) із забезпеченням 1,70 г бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,98 (s, 1H), 7,86 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,77-7,71 (m, 4H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,34 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,00 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,36 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 352 (MH^+).

Етап 2: 2,6-дифтор-N-(5'-((гідроксиіміно)метил)-2'-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензамід. До охолодженого до 0 °С розчину 2,6-дифтор-N-(5'-форміл-2'-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензаміду (683 мг, 1 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (30 мл) та гідрохлориду гідроксиламіну (168 мг, 2,4 ммоль, 2,5 екв.) у воді (1 мл) по краплинах додали розчин карбонату натрію (123 мг, 1,14 ммоль, 1,1 екв.) у воді (1,0 мл). Отриману в результаті суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник випарили під дією вакууму, і залишок розвели водою (10 мл) та екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари висушили (Na_2SO_4) та відфільтрували. Фільтрат випарили в роторному випарнику із забезпеченням 650 мг титульної сполуки у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,13 (s, 1H), 7,71-7,68 (m, 3H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,03 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,29 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 367 (MH^+).

Етап 3: метил-3-(4'-(2,6-дифторбензамідо)-6-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-5-(2-метокси-2-оксоетил)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат. До розчину 2,6-дифтор-N-(5'-((гідроксиіміно)метил)-2'-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензаміду (400 мг, 1,0 ммоль, 1,0 екв.) в THF (15 мл) додали NCS (173 мг, 1,3 ммоль, 1,3 екв.), а слідом за цим піридин (60 мкл, 0,6 ммоль, 0,6 екв.). Отриману в результаті суміш нагрівали до 70 °С протягом 1 год. Реакційну суміш згодом охолодили до кімнатної температури, і до вказаної вище суміші додали диметил-2-метилєнсуцинат (0,14 мл, 1,0 ммоль, 1,0 екв.), а слідом за цим триетиламін (0,27 мл, 1,7 ммоль, 1,7 екв.). Отриману в результаті суміш згодом додатково нагрівали до 70 °С протягом 2 год. Реакційну суміш знову охолодили до кімнатної температури, і згодом додали воду (30 мл), а слідом за цим етилацетат (20 мл). Шари розділили, і водний шар екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні шари промили розсолем (10 мл), висушили (Na_2SO_4) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, система етилацетату та гексану як елюент) із забезпеченням 510 мг бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,76 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,70 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,58 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 3H), 7,02 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,02 (d, $J=17,0$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,49 (d, $J=17,0$ Гц, 1H), 3,26 (d, $J=17,5$ Гц, 1H), 2,98 (d, $J=17,5$ Гц, 1H), 2,30 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 523 (MH^+).

Приклад 77

Метил-3-(3-(5-(2,6-дифторбензамідо)піразин-2-іл)-4-метилфеніл)-5-(2-метокси-2-оксоетил)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат

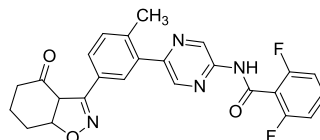


Титульну сполуку отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного в прикладі 76. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,82 (s, 1H, обмін з D₂O), 9,51 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,75 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,46 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,96 (d, J=17,0 Гц, 1H), 3,71 (d, J=17,0 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,20 (d, J=17,0 Гц, 1H), 3,13 (d, J=17,0 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 525 (MH)⁺.

Приклад 77A

2,6-Дифтор-N-(5-(2-метил-5-(4-оксо-3а,

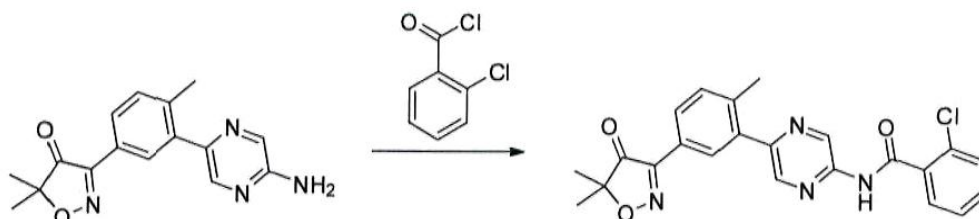
4,5,6,7,7а-гексагідробензо[d]ізоксазол-3-іл)феніл)піразин-2-іл)бензамід



Титульну сполуку отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного в прикладі 76, застосовуючи на етапі 3 циклогекс-2-ен-1-он замість диметил-2-метиленсукцинату. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,56 (s, 1H, обмін з D₂O), 8,40 (s, 1H), 7,83 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,07 (t, J=7,5 Гц, 2H), 5,14-5,13 (m, 1H), 4,29 (d, J=9,5 Гц, 1H), 2,50-2,39 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 463 (MH)⁺.

Приклад 78

2-Хлор-N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)бензамід



Проміжний продукт 1b

Приклад 78

До охолодженого до 0 °C та перемішаного розчину 2-хлорбензоїлхлориду (43 мкл, 0,34 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (2 мл) по краплинах додали розчин проміжного продукту 1b (100 мг, 0,34 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (5 мл), а слідом за цим піридин (47 мкл, 0,44 ммоль, 1,3 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували за кімнатної температури протягом 15 год. Реакційну суміш розвели DCM (10 мл) та промили 10 % соляною кислотою (5 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, етилацетат у гексані як елюент) із забезпеченням 50 мг титульного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,78 (s, 1H), 8,80 (s, 1H, обмін з D₂O), 8,39 (s, 1H), 8,19 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,09 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=7,0, 1,5 Гц, 1H), 7,52-7,40 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 435, 437 [(MH)⁺, Cl^{35,37}].

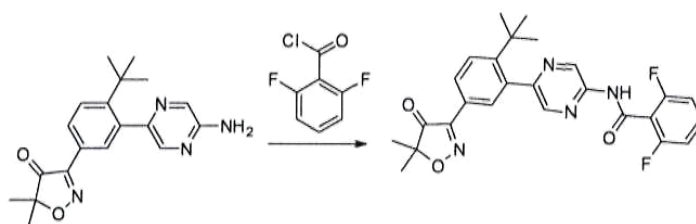
Зазначені нижче сполуки згідно з прикладами 79-83 отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного в прикладі 78.

№ прикладу: назва за IUPAC	Структура	¹ H-ЯМР/ESI-MS (MH) ⁺
Приклад 79: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2-фтор-6-(трифторметил)бензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,74 (s, 1H), 8,40 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,37 (s, 1H), 8,17 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,09 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 487 (MH) ⁺

№ прикладу: назва за IUPAC	Структура	¹ H-ЯМР/ESI-MS (МН) ⁺
Приклад 80: 2-хлор-N-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-6-фторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,79 (s, 1H), 8,56 (s, 1H, обмін з D ₂ ПРО), 8,32 (s, 1H), 8,16 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,10 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,31 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,14 (t, J=8,0 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 453, 455 [(MH) ⁺ , (Cl ^{35, 37})]
Приклад 81: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2-метоксибензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,48 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 9,83 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (dd, J=1,5, 7,5 Гц, 1H), 8,20 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,08 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,57 (ddd, J=1,5, 7,5, 9,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (dt, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 431 (MH) ⁺
Приклад 82: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-циклогексанкарбоксамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,81 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 9,44 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,06 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,85-1,64 (m, 5H), 1,46-1,37 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,39-1,18 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 407 (MH) ⁺
Приклад 83: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-циклопентанкарбоксамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,62 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,16 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,07 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,91 (brs, 1H, обмін з D ₂ O), 7,40 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 4H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 393 (MH) ⁺

Приклад 84

N-(5-(2-(трет-бутил)-5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)феніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід



Проміжний продукт 4b

Приклад 84

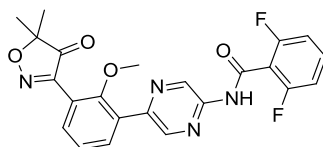
5

До охолодженого до 0 °С та перемішаного розчину 2,6-дифторбензоїлхлориду (0,083 мл, 0,66 ммоль, 1,5 екв.) в DCM (200 мл) по краплинах додали розчин 3-(3-(5-амінопіразин-2-іл)-4-(трет-бутил)феніл)-5,5-диметилізоксазол-4(5H)-ону, проміжного продукту 4b (150 мг, 0,44 ммоль, 1,0 екв.), в DCM (50 мл), а слідом за цим піридин (0,053 мл, 0,66 ммоль, 1,5 екв.).

10 Отриману в результаті суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Реакційну суміш розвели DCM (100 мл) та промили 10 % соляною кислотою (100 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, 10 % етилацетат у гексані) із забезпеченням 40 мг титульного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1H, обмін з D₂O), 8,28 (s, 1H), 8,14 (dd, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,07 (t, J=8,5 Гц, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,23 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 479 (MH)⁺.

Приклад 85

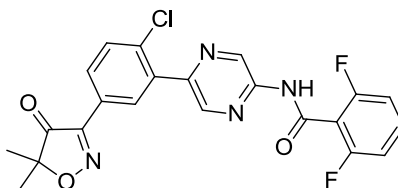
20 N-(5-(3-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метоксифеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід



Титульну сполуку отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного в прикладі 84, шляхом застосування проміжного продукту 12b та 2,6-дифторбензоїлхлориду. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,81 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,55 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,98 (dd, $J=7,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=7,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,39 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,07 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,54 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 453 (MH) $^+$.

Приклад 86

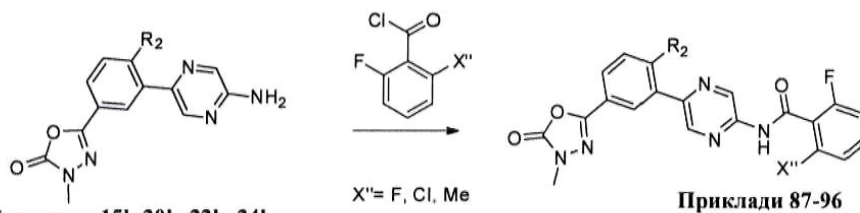
N-(5-(2-хлор-5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)феніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід



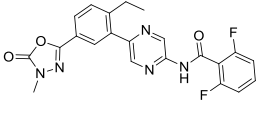
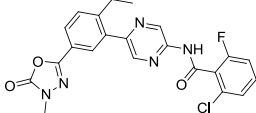
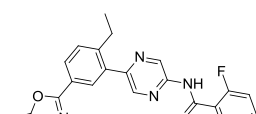
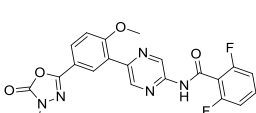
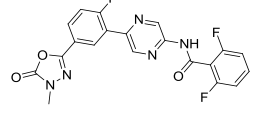
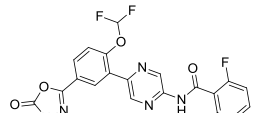
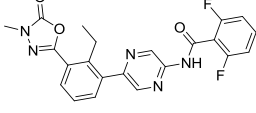
Титульну сполуку отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного в прикладі 84, шляхом застосування проміжного продукту 5 та 2,6-дифторбензоїлхлориду. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,78 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,58 (s, 1H, обмін з D_2O), 8,29 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,15 (dd, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,04 (t, $J=8,5$ Гц, 2H), 1,49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 457, 459 [MH] $^+$, $\text{Cl}^{35, 37}$.

Приклади 87-96

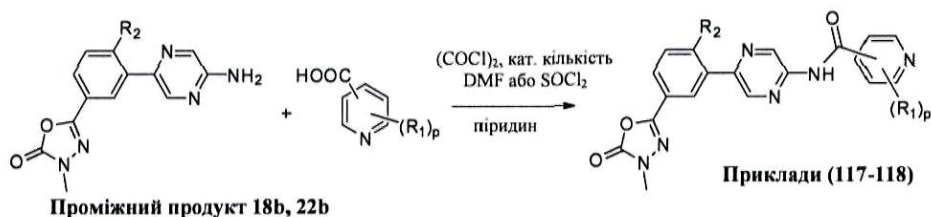
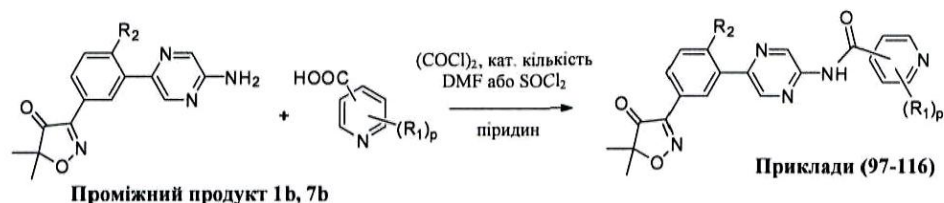
Зазначені нижче сполуки згідно з прикладами 87-96 отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного в прикладі 84, шляхом узяття відповідного проміжного продукту та відповідним чином заміщеного бензоїлхлориду, як показано на схемі нижче.



Приклад: назва за IUPAC	Структура	^1H -ЯМР/ESI-MS (MH) $^+$
Приклад 87: 2,6-дифтор-N-(5-(2-метил-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)піразин-2-іл)бензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,84 (s, 1H, обмін з D_2O), 9,53 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,56 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 424 (MH) $^+$
Приклад 88: N-(5-(5-(4-етил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,84 (s, 1H, обмін з D_2O), 9,53 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,56 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,78 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,30 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 438 (MH) $^+$
Приклад 89: 2,6-дифтор-N-(5-(2-метил-5-(5-оксо-4-пропіл-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)піразин-2-іл)бензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,84 (s, 1H, обмін з D_2O), 9,53 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,90 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,56 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,71 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,74 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 0,91 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 452 (MH) $^+$

Приклад: назва за IUPAC	Структура	¹ H-ЯМР/ESI-MS (MH) ⁺
Приклад 90: N-(5-(2-етил-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,78 (s, 1H), 8,62 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,39 (s, 1H), 7,86-7,83 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,07 (t, J=8,5 Гц, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,80 (q, J=7,0 Гц, 2H), 1,18 (t, J=7,5 Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 438 (MH) ⁺
Приклад 91: 2-хлор-N-(5-(2-етил-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)піразин-2-іл)-6-фторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,78 (s, 1H), 8,38 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,37 (s, 1H), 7,86 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,32 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,18-7,14 (td, J=8,5, 1,0 Гц, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,82-2,78 (q, J=7,5 Гц, 2H), 1,18 (t, J=7,5 Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 454, 456 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}]
Приклад 92: N-(5-(2-етил-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)піразин-2-іл)-2-фтор-6-метилбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,78 (s, 1H), 8,45 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,31 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,47 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,10 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,02 (t, J=8,5 Гц, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,80 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,17 (t, J=7,5 Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 434 (MH) ⁺
Приклад 93: 2,6-дифтор-N-(5-(2-метокси-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)піразин-2-іл)бензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,78 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 9,53 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,28 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (t, J=8,5 Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,41 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 440 (MH) ⁺
Приклад 94: 2,6-дифтор-N-(5-(2-фтор-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)піразин-2-іл)бензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,80 (s, 1H), 8,83 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,62 (dd, J=7,0, 2,0 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,31 (dd, J=11,0, 9,0 Гц, 1H), 7,07 (t, J=8,5 Гц, 2H), 3,52 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 428 (MH) ⁺
Приклад 95: N-(5-(2-(дифторметокси)-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,82 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,48 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,43 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (t, J=8,5 Гц, 2H), 6,64 (t, J=7,3 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 476 (MH) ⁺
Приклад 96: N-(5-(2-етил-3-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,78 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,54-7,41 (m, 3H), 7,08 (t, J=8,5 Гц, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,03 (q, J=7,5 Гц, 2H), 1,10 (t, J=7,5 Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 438 (MH) ⁺

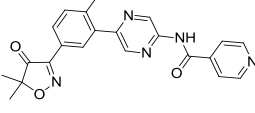
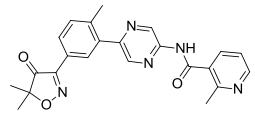
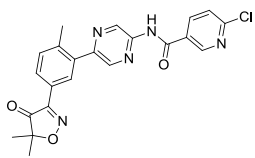
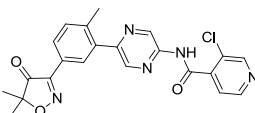
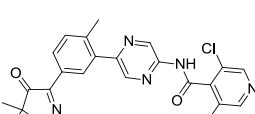
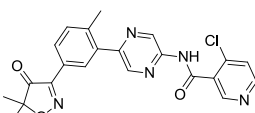
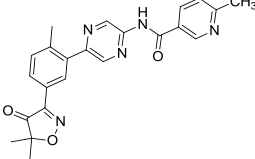
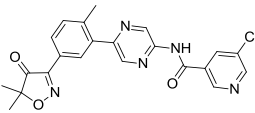
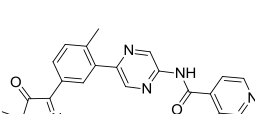
Приклади 97-118

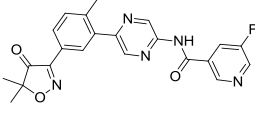
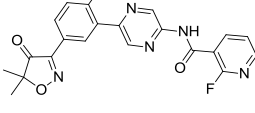
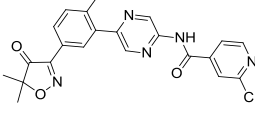
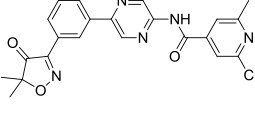
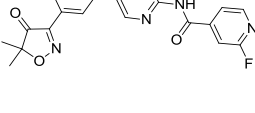
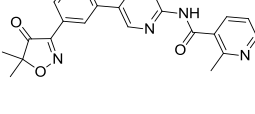
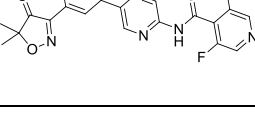
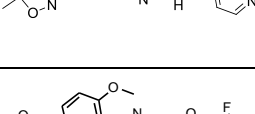
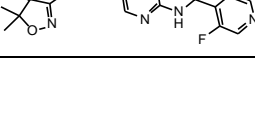


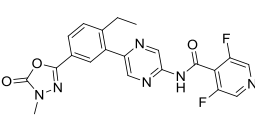
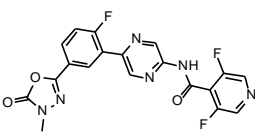
- Спосіб А. До перемішаного та охолодженого (0 °С) розчину відповідної заміщеної піридинкарбонової кислоти (0,44 ммоль, 1,3 екв.) в DCM (5 мл) додали оксалілхлорид (1,5 екв.), а слідом за цим каталітичну кількість DMF. Отриману в результаті суміш перемішували за тієї самої температури протягом 2 год. Розчинник і надлишок оксалілхлориду видалили під дією вакууму, і залишок розчинили в DCM. Отриманий у результаті розчин хлорангідриду охолодили до 0 °С, і додали розчин амінопіразинового проміжного продукту (1,0 екв.) в DCM, а слідом за цим піридин (1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 15 год. Реакційну суміш розвели DCM (10 мл), і органічний шар промили водою (5 мл), розсоллом (5 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, етилацетат у гексані) із забезпеченням бажаного продукту у формі твердої речовини.
- Спосіб В. Суміш відповідної заміщеної піридинкарбонової кислоти (0,37 ммоль, 1,3 екв.) та тіонілхлориду (2 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Надлишок тіонілхлориду видалили за допомогою випарювання під зниженим тиском. Отриманий у результаті хлорангідрид в DCM (3 мл) по краплинах додали до перемішаного та охолодженого (0 °С) розчину амінопіразинового проміжного продукту (1,0 екв.) та піридину (1,5 екв.) в DCM (5 мл). Отриману в результаті суміш перемішували за кімнатної температури протягом 15 год. Під час виділення та відділення продукту реакції, як описано в способі А, забезпечувався бажаний продукт у формі білої твердої речовини.

Зазначені нижче сполуки згідно з прикладами 97-118 отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного в способі А або способі В, шляхом застосування відповідних проміжних продуктів 1b, 7b, 18b або 22b.

№ прикладу: назва за IUPAC	Структура	¹ H-ЯМР/ESI-MS (МН) ⁺
Приклад 97: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)піколінамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,75 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 9,61 (s, 1H), 8,80 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,26 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,15 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,77 (t, J=5,0 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 402 (МН) ⁺
Приклад 98: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)нікотинамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 9,22 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,86 (dd, J=4,5, 1,5 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,49 (s, 1H), 8,31 (td, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 8,21 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,10 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,53 (ddd, J=8,0, 4,5, 1,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 402 (МН) ⁺

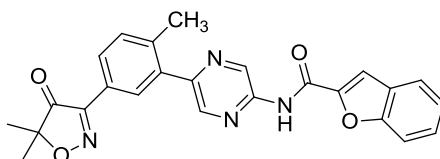
Приклад 99: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)ізонікотинамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,87 (dd, J=1,5, 4,5 Гц, 2H), 8,63 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,47 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=1,5, 4,5 Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 402 (MH) ⁺
Приклад 100: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2-метилнікотинамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,65 (dd, J=5,0, 1,5 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,39 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 416 (MH) ⁺
Приклад 101: 6-хлор-N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)нікотинамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,75 (s, 1H), 8,98 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,48 (s, 1H), 8,26 (dd, J=8,0, 2,5 Гц, 1H), 8,20 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,10 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436, 438 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}]
Приклад 102: 6-хлор-N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)ізонікотинамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,75 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,75 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,70 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,19 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,10 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,74 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436, 438 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}]
Приклад 103: 3,5-дихлор-N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)ізонікотинамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,74 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,19 (s, 1H+1H, обмін з D ₂ O), 8,10 (d, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 470, 472, 474 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}]
Приклад 104: 4-хлор-N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)нікотинамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,67 (d, J=5,5 Гц, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,48 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436, 438 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}]
Приклад 105: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-6-метилнікотинамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,77 (s, 1H), 9,09 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,47 (s, 1H), 8,20 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,18 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 8,09 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 416 (MH) ⁺
Приклад 106: 5-хлор-N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)нікотинамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,77 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,83 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,52 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,33 (t, J=2,0 Гц, 1H), 8,23 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,12 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436, 438 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}]
Приклад 107: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-3-фторізонікотинамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 9,07 (d, J=12,5 Гц, 1H), 8,73 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,69 (dd, J=5,0, 1,0 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,09 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=6,5, 5,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 420 (MH) ⁺

Приклад 108: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-5-фторнікотинамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,77 (s, 1H), 9,19 (d, $J=13,5$ Гц, обмін з D_2O , 1H), 8,71 (dt, $J=7,5$, 2,0 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47-8,45 (m, 1H), 8,21 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,10 (dd, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,43 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 420 (MH) $^+$
Приклад 109: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2-фторнікотинамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,79 (s, 1H), 9,23 (d, $J=14$ Гц, обмін з D_2O , 1H), 8,72 (dt, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,48 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 (dd, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,45 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,50 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 420 (MH) $^+$
Приклад 110: 2-хлор-N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)ізонікотинамід		436 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,77 (s, 1H), 8,67 (dd, $J=1,0$, 5,0 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H, обмін з D_2O), 8,52 (s, 1H), 8,23 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,13 (dd, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,90 (dd, $J=1,5$, 1,0 Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=5,0$, 1,0 Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436, 438 [$(\text{MH})^+$, $\text{Cl}^{35, 37}$]
Приклад 111: 2-хлор-N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-6-метилізонікотинамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,74 (s, 1H), 8,56 (s, 1H, обмін з D_2O), 8,49 (s, 1H), 8,20 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,10 (dd, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 450, 452 [$(\text{MH})^+$, $\text{Cl}^{35, 37}$]
Приклад 112: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2-фторізонікотинамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,75 (s, 1H), 8,66 (s, 1H, обмін з D_2O), 8,48 (s, 1H), 8,47 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 420 (MH) $^+$
Приклад 113: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2-метилнікотинамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,76 (s, 1H), 8,66 (dd, $J=1,5$, 5,0 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,39 (s, 1H, обмін з D_2O), 8,19 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,09 (dd, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,90 (dd, $J=1,5$, 7,5 Гц, 1H), 7,43 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 416 (MH) $^+$
Приклад 114: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-3,5-дифторізонікотинамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,75 (s, 1H), 8,57 (s, 2H+1H, обмін з D_2O), 8,49 (s, 1H), 8,21 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,12 (dd, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,45 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 438 (MH) $^+$
Приклад 115: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-3-метилізонікотинамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,77 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,65 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,29 (s, 1H, обмін з D_2O), 8,21 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,12 (dd, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 416 (MH) $^+$
Приклад 116: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метоксифеніл)піразин-2-іл)-3,5-		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,71 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,63 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,41 (s, 1H, обмін з D_2O), 8,17 (dd, $J=8,5$, 2,5 Гц, 1H), 7,10 (d, $J=8,5$ Гц, 1H),

дифторізонікотинамід		3,95 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 454 (MH) ⁺
Приклад 117: N-(5-(2-етил-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)піразин-2-іл)-3,5-дифторізонікотинамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,73 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,45 (d, J=1,0 Гц, 1H+1H, обмін з D ₂ O), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,49 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,80 (q, J=7,5 Гц, 2H), 1,18 (t, J=7,5 Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 439 (MH) ⁺
Приклад 118: 3,5-дифтор-N-(5-(2-фтор-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)піразин-2-іл)ізонікотинамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,77 (s, 1H), 8,87 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,62 (dd, J=7,0, 2,0 Гц, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,48 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,32 (dd, J=11,0, 9,0 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 429 (MH) ⁺

Приклад 119

N-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)бензофуран-2-карбоксамід



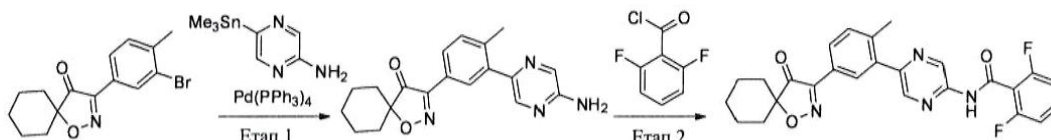
5

Титульну сполуку отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного в способі В стосовно прикладів 97-118, шляхом застосування проміжного продукту 1b та бензофуран-2-карбонової кислоти. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,79 (s, 1H), 9,04 (s, 1H, обмін з D₂O), 8,50 (s, 1H), 8,21 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,09 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,74 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (dd, J=8,5, 1,0 Гц, 1H), 7,51 (dt, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,36 (dt, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 441 (MH)⁺.

10

Приклад 120

2,6-Дифтор-N-(5-(2-метил-5-(4-оксо-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)феніл)піразин-2-іл)бензамід



Проміжний продукт 30

Приклад 120

15

Етап 1: 3-(3-(5-амінопіразин-2-іл)-4-метилфеніл)-1-окса-2-азаспіро[4,5]дец-2-ен-4-он. До розчину проміжного продукту 30 (100 мг, 0,311 ммоль, 1,0 екв.) та 5-(триметилстаніл)піразин-2-аміну (отриманого з 2-аміно-5-бромпіразину шляхом дотримання способу, описаного в Chem. Eur. J. 2000, 6, 4132) (241 мг, 0,93 ммоль, 3 екв.) у діоксані (5 мл) додали Pd(PPh₃)₄ (18 мг, 0,015 ммоль, 0,05 екв.). Отриману в результаті суміш повністю дезоксигенували шляхом триразового піддавання дії циклу вакуум/азот, і реакційну суміш нагрівали за 75 °C протягом 15 год. в атмосфері азоту. Отриману в результаті суміш охолодили до кімнатної температури та відфільтрували крізь целіт. Фільтрат концентрували під дією вакууму, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, із застосуванням суміші етилацетат-гексан як елюента) із забезпеченням 44 мг титульної сполуки у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1H, обмін з D₂O), 8,16 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,64 (s, 2H, обмін з D₂O), 2,42 (s, 3H), 1,86-1,65 (m, 10H); ESI-MS (m/z) 337 (MH)⁺.

25

Етап 2: 2,6-дифтор-N-(5-(2-метил-5-(4-оксо-1-окса-2-азаспіро[4,5]дец-2-ен-3-іл)феніл)піразин-2-іл)бензамід. До охолодженого до 0 °C та перемішаного розчину 2,6-дифторбензоїлхлориду (0,013 мл, 0,11 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (3 мл) по краплинах додали розчин 3-(3-(5-амінопіразин-2-іл)-4-метилфеніл)-1-окса-2-азаспіро[4,5]дец-2-ен-4-ону (40 мг, 0,11 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (2 мл), а слідом за цим піридин (0,01 мл, 0,11 ммоль, 1,0 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розвели DCM (5 мл) та промили 10 % соляною кислотою (5 мл), висушили (Na₂SO₄) та

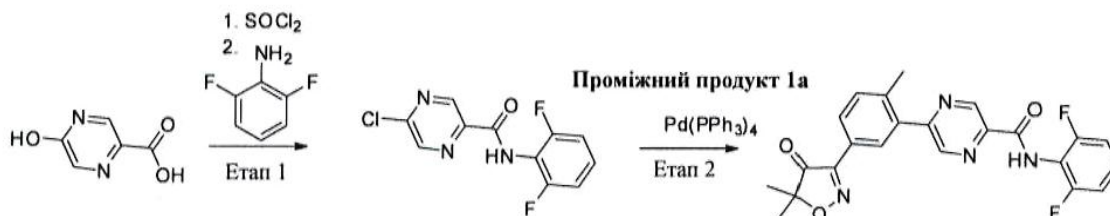
30

35

відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, етилацетат у гексані) із забезпеченням 8 мг титульного продукту у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,76 (s, 1H), 8,51 (s, 1H, обмін з D_2O), 8,41 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,42 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,06 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,82-0,87 (m, 10H); ESI-MS (m/z) 477 (MH^+).

Приклад 121

N-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-карбоксамід



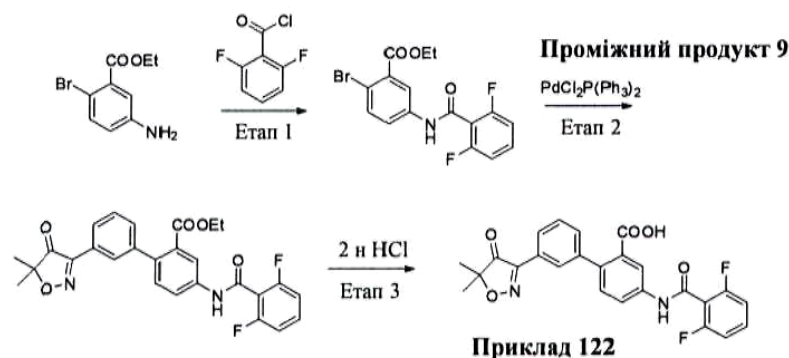
Приклад 121

Етап 1: 5-хлор-N-(2,6-дифторфеніл)піразин-2-карбоксамід. Суміш 5-гідроксипіразин-2-карбонової кислоти (500 мг, 3,57 ммоль, 1,0 екв.), тіонілхлориду (5 мл) та DMF (0,3 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 15 год. Надлишок тіонілхлориду видалили під дією вакууму, і залишок взяли в THF (5 мл). Отриману в результаті суміш охолодили до 0 °C, і до вказаної вище суміші додали розчин 2,6-дифтораніліну (0,58 мл, 5,35 ммоль, 1,5 екв.), а слідом за цим триетиламін (0,75 мл, 5,35 ммоль, 1,5 екв.). Після перемішування протягом 3 год. за кімнатної температури реакційну суміш розвели етилацетатом (15 мл). Органічний шар промили водою (10 мл), 2 н HCl (10 мл), висушили (Na_2SO_4) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму. Неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, система етилацетату та гексану як елюент) із забезпеченням 500 мг титульного продукту у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,67 (s, 1H, обмін з D_2O), 9,11 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 270, 272 [MH^+ , $\text{Cl}^{35,37}$].

Етап 2: N-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-карбоксамід. До розчину проміжного продукту 1a (100 мг, 0,30 ммоль, 1,0 екв.) та 5-хлор-N-(2,6-дифторфеніл)піразин-2-карбоксаміду (61 мг, 0,30 ммоль, 1,0 екв.) в THF: H_2O (4:1, 5 мл) додали бікарбонат натрію (38 мг, 0,45 ммоль, 1,5 екв.), а слідом за цим $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (17 мг, 0,015 ммоль, 0,05 екв.). Отриману в результаті суміш повністю дезоксигенували шляхом триразового піддавання дії циклу вакуум/азот, і реакційну суміш нагрівали за 75 °C протягом 15 год. в атмосфері азоту. Отриману в результаті суміш охолодили до кімнатної температури та відфільтрували крізь целіт. Фільтрат концентрували під дією вакууму, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, етилацетат у гексані) із забезпеченням 50 мг титульного продукту у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,59 (s, 1H), 9,26 (s, 1H, обмін з D_2O), 8,82 (s, 1H), 8,29 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,18 (dd, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,07 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,51 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 437 (MH^+).

Приклад 122

4-(2,6-Дифторбензамідо)-3'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-2-карбонова кислота



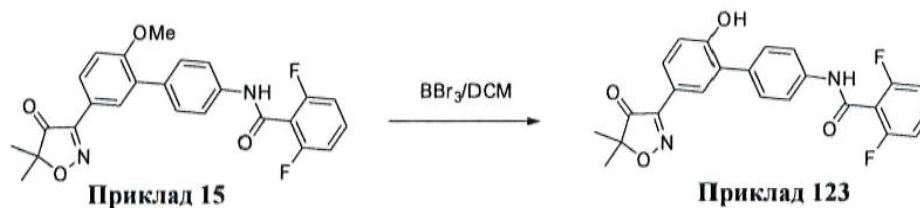
Етап 1: етил-2-бром-5-(2,6-дифторбензамідо)бензоат. До охолодженого до 0 °С та перемішаного розчину 2,6-дифторбензоїлхлориду (0,5 мл, 4,11 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (5 мл) по краплинах додали розчин етил-2-бром-5-амінобензоату (1,0 г, 4,11 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (5 мл), а слідом за цим піридин (0,43 мл, 4,93 ммоль, 1,2 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували за кімнатної температури протягом 15 год. Реакційну суміш розвели DCM (15 мл) та промили 10 % соляною кислотою (10 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, етилацетат у гексані як елюент) із забезпеченням 500 мг титульного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H, обмін з D₂O), 7,97 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 6,92 (t, J=8,0 Гц, 2H); ESI-MS (m/z) 384, 386 [(MH)⁺ Br^{79,81}].

Етап 2: етил-4-(2,6-дифторбензамідо)-3'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-2-карбоксилат. До розчину етил-2-бром-5-(2,6-дифторбензамідо)бензоату (180 мг, 0,47 ммоль, 1,0 екв.) у діоксані (5 мл) послідовно додали проміжний продукт 9 (150 мг, 0,47 ммоль, 1,0 екв.), карбонат натрію (100 мг, 0,95 ммоль, 2 екв.) та Pd(PPh₃)₂Cl₂ (33 мг, 0,047 ммоль, 0,1 екв.). Отриманий у результаті розчин повністю дезоксигенували шляхом триразового піддавання дії циклу вакуум/азот, і реакційну суміш згодом нагрівали за 120 °С у мікрохвильовому реакторі (Biotage) протягом 30 хв. Отриману в результаті суміш охолодили до кімнатної температури, розвели етилацетатом (10 мл) та відфільтрували крізь целіт. Фільтрат концентрували під дією вакууму, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, система "етилацетат у гексані" як елюент) із забезпеченням 90 мг титульної сполуки у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,13-8,09 (m, 2H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,88 (s, 1H, обмін з D₂O), 7,52-7,42 (m, 4H), 7,04 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,14 (q, J=7,0 Гц, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,09 (t, J=7,0 Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 493 (MH)⁺.

Етап 3: 4-(2,6-дифторбензамідо)-3'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-2-карбонова кислота. Розчин етил-4-(2,6-дифторбензамідо)-3'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-2-карбоксилату (80 мг, 0,16 ммоль) у суміші діоксану та 2 N HCl (5 мл, 1:1 (об'єм/об'єм)) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 15 год. Розчинник видалили під дією вакууму, і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, DCM:MeOH як елюент) із забезпеченням 30 мг бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,12-8,09 (m, 3H), 8,06 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H, обмін з D₂O), 7,51-7,41 (m, 4H), 7,03 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 465 (MH)⁺.

Приклад 123

N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-гідрокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід

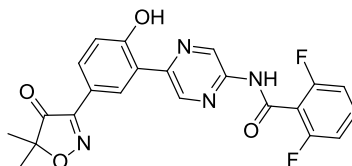


До охолодженого до 0 °С та перемішаного розчину сполуки згідно з прикладом 15 (60 мг, 0,13 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (2 мл) по краплинах додали трибромід бору (1 M в DCM, 0,20 мл, 1,5 екв.), і згодом йому дозволили нагрітися до 10 °С. Після перемішування протягом 1 год.

трибромід бору (1 М в DCM, 0,20 мл, 1,5 екв.) знову додали до реакційної суміші, і згодом продовжили перемішування за 10 °С протягом ще 2 год. Реакційну суміш загасили метанолом (1 мл) за 0 °С, і розчинник видалили під дією вакууму. Залишок розчинили в етилацетаті (5 мл) та промили водою (3 мл), розсолон (3 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат випарили під дією вакууму, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, етилацетат і гексан як елюент) із забезпеченням 45 мг бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,89 (s, 1H, обмін з D₂O), 10,29 (s, 1H, обмін з D₂O), 7,93 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,57 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,27 (t, J=8,0 Гц, 2H), 7,09 (d, J=8,0 Гц, 1H), 1,40 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 437 (MH)⁺.

Приклад 124

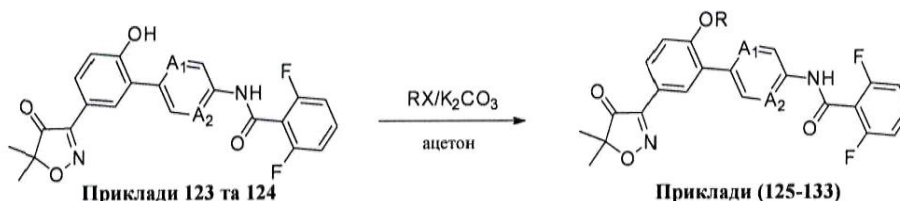
N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-гідроксифеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід



Титульну сполуку отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного в прикладі 123, шляхом застосування сполуки згідно з прикладом 14. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,13 (s, 1H, обмін з D₂O), 9,60 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,61 (s, 1H, обмін з D₂O), 8,11 (dd, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,58-7,43 (m, 1H), 7,14 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,06 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 439 (MH)⁺.

Приклади 125-133

Загальний спосіб О-алкілювання сполук згідно з прикладами 123 та 124

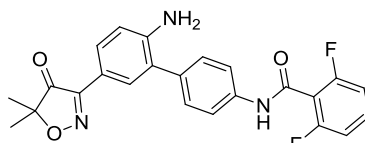


До перемішаного розчину гідроксильної сполуки згідно з прикладом 123 або прикладом 124 (1,0 екв.) в ацетоні (5 мл) додали карбонат калію (1,0 екв.) та відповідний алкілгалогенід (1,0-3,0 екв.), і отриману в результаті суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури й згодом відфільтрували. Твердий залишок промили ацетоном, і об'єднані фільтрати випарили під дією вакууму. Неочищений залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, етилацетат:гексан як елюент) із забезпеченням бажаного продукту у формі білої твердої речовини.

№ прикладу: назва за IUPAC	Структура	¹ H-ЯМР/ESI-MS (MH) ⁺
Приклад 125: N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-ізопропокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,12 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,07 (dd, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,71-7,68 (m, 2H+1H, обмін з D ₂ O), 7,61 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,06 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,03 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,65-4,61 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,33 (d, J=6,0 Гц, 6H); ESI-MS (m/z) 479 (MH) ⁺
Приклад 126: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-ізопропоксибеніл)-піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,66 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,13 (dd, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,10 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,05 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,78-4,72 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,40 (d, J=6,0 Гц, 6H); ESI-MS (m/z) 481 (MH) ⁺

Приклад 127: N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-ізобутоксид-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,06 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H+1H, обмін з D_2O), 7,59 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,02 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,00 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,79 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 0,98 (d, $J=6,5$ Гц, 6H); ESI-MS (m/z) 493 (MH) $^+$
Приклад 128: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-ізобутоксифеніл)-піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,75 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,63 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,47 (s, 1H, обмін з D_2O), 8,12 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,07 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,00 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,88 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,01 (d, $J=6,5$ Гц, 6H); ESI-MS (m/z) 495 (MH) $^+$
Приклад 129: N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-етоксид-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,07 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,71-7,68 (m, 2H+1H, обмін з D_2O), 7,61 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,03 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,02 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,12 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,40 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 465 (MH) $^+$
Приклад 130: N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-етоксифеніл)-піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,76 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,67 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,44 (s, 1H, обмін з D_2O), 8,14 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,09 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,05 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,21 (q, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,48 (t, $J=6,5$ Гц, 3H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 467 (MH) $^+$
Приклад 131: N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-пропоксид-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,09 (dd, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,72-7,69 (m, 3H), 7,62 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 3H), 4,02 (q, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,02 (t, $J=6,5$ Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 479 (MH) $^+$
Приклад 132: N-(2'-(алілокси)-5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,07 (dd, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,71-7,68 (m, 3H), 7,61 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 3H), 6,05-5,95 (m, 1H), 5,39-5,24 (m, 2H), 4,63-4,61 (m, 2H), 1,46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 477 (MH) $^+$
Приклад 133: N-(2'-(циклопентилокси)-5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,06 (dd, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,58 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 3H), 4,87-4,85 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 4H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,59-1,64 (m, 2H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 505 (MH) $^+$

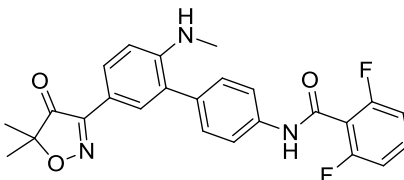
Приклад 134
N-(2'-аміно-5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід



Розчин сполуки згідно з прикладом 19 (50 мг, 0,10 ммоль) у суміші діоксану та метанолу (5 мл, 1:1 (об'єм/об'єм)) нагрівали до 70 °С протягом 12 год. Розчинник видалили під дією вакууму, і залишок взяли у воді (5 мл) та етилацетаті (5 мл). Основність суміші підвищили за допомогою насиченого водного розчину бікарбонату натрію (5 мл). Шари розділили, і водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл). Об'єднані органічні шари промили розсолем (5 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат випарили в роторному випарнику, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, DCM:MeOH як елюент) із забезпеченням 20 мг бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,92 (s, 1H, обмін з D₂O), 7,80 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,71 (dd, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,64-7,56 (m, 1H), 7,41 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,26 (t, J=8,0 Гц, 2H), 6,84 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,48 (s, 2H, обмін з D₂O), 1,35 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436 (MH)⁺.

Приклад 135

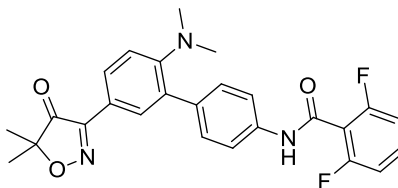
N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-(метиламіно)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід



До 0 °С розчину сполуки згідно з прикладом 134 (50 мг, 0,11 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (5 мл) додали формальдегід (37 % водний розчин) (10 мкл, 0,12 ммоль, 1,1 екв.). Після перемішування протягом 30 хв. за кімнатної температури до вказаної вище реакційної суміші додали ціаноборгідрид натрію (8 г, 0,14 ммоль, 1,2 екв.), а слідом за цим каталітичну кількість оцтової кислоти. Отриману в результаті суміш перемішували за кімнатної температури протягом 12 год. Розчинник видалили під дією вакууму, і залишок розчинили в етилацетаті (10 мл) та промили водою (5 мл), розсолем (5 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат випарили під дією вакууму, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, DCM:MeOH як елюент) із забезпеченням 8 мг титульної сполуки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (dd, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,87 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,45-7,09 (m, 3H), 7,46-7,43 (m, 3H), 7,04 (t, J=8,0 Гц, 2H), 6,72 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,33 (s, 1H, обмін з D₂O), 2,86 (s, 3H), 1,45 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 450 (MH)⁺.

Приклад 136

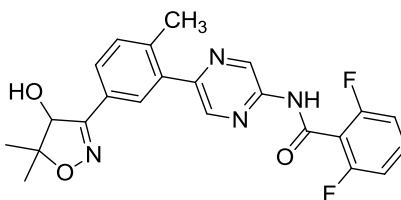
N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-(диметиламіно)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід



Титульну сполуку отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного в прикладі 135, шляхом застосування сполуки згідно з прикладом 134 (вихід - 10 мг). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,01 (dd, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,65 (s, 1H, обмін з D₂O), 7,61 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 3H), 2,64 (s, 6H), 1,45 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 464 (MH)⁺.

Приклад 137

(R/S)-N-(5-(5-(5,5-диметил-4-гідрокси-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід

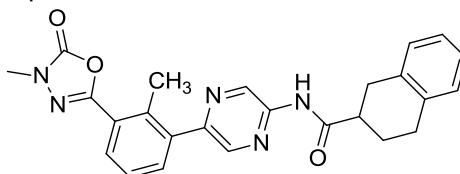


До розчину сполуки згідно з прикладом 1 (100 мг, 0,23 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (5 мл) за кімнатної температури порційно додали боргідрид натрію (13 мг, 0,34 ммоль, 1,5 екв.). Після перемішування протягом 10 хв. за тієї самої температури розчинник видалили під дією вакууму.

До вказаного вище отриманого залишку додали воду (3 мл), а слідом за цим етилацетат. Шари розділили, і водний шар екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні шари промили розсолем (10 мл), висушили (Na_2SO_4) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму. Неочищений продукт розтерли на порошок з гексаном та висушили із забезпеченням 90 мг бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,81 (s, 1H, обмін з D_2O), 9,51 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,86 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,44 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,95 (d, $J=8,0$ Гц, 1H, обмін з D_2O), 4,92 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,18 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 439 (MH^+).

Приклад 138

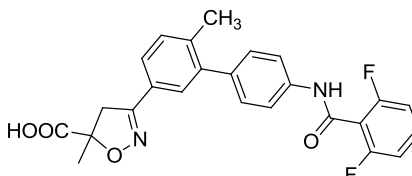
(R/S)-N-(5-(2-метил-3-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)піразин-2-іл)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-карбоксамід



Титульну сполуку отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного в способі В стосовно прикладів 97-118, шляхом застосування проміжного продукту 23b та 1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-карбонової кислоти. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,71 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,87 (dd, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,54 (dd, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,19-7,14 (m, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,24-2,81 (m, 5H), 2,56 (s, 3H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 442 (MH^+).

Приклад 139

3-(4'-(2,6-Дифторбензамідо)-6-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-5-метил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбонова кислота



До розчину сполуки згідно з прикладом 55 (50 мг, 0,1 ммоль, 1,0 екв.) у THF (2 мл) додали розчин гідроксиду літію (13 мг, 0,32 ммоль, 3,0 екв.) у воді (1 мл) за кімнатної температури. Отриманий у результаті розчин згодом перемішували за тієї самої температури протягом 4 год. Розчинник видалили під дією вакууму, і залишок взяли у воді (3 мл) та підкислили 10 % водною соляною кислотою до $\text{pH}=2,0$, а згодом екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні шари промили розсолем (10 мл), висушили (Na_2SO_4) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму із забезпеченням 35 мг бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,74 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,71 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,32 (d, $J=8,5$ Гц, 3H), 7,02 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,87 (d, $J=17,5$ Гц, 1H), 3,31 (d, $J=17,5$ Гц, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,77 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 451 (MH^+).

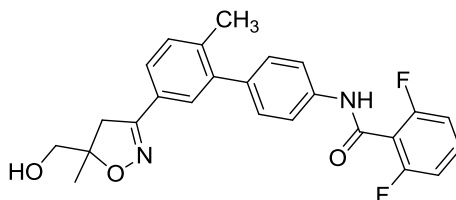
Приклади 140-142

Сполуки згідно із зазначеними нижче прикладами отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного в прикладі 139, шляхом застосування сполуки згідно з прикладом 54 з отриманням сполуки згідно з прикладом 140, сполуки згідно з прикладом 76 з отриманням сполуки згідно з прикладом 141, сполуки згідно з прикладом 77 з отриманням сполуки згідно з прикладом 142.

№ прикладу: назва за IUPAC	Структура	¹ H-ЯМР/ESI-MS (MH) ⁺
Приклад 140: 3-(3-(5-(2,6-дифторбензамідо)піразин-2-іл)-4-метилфеніл)-5-метил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбонова кислота		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,79 (s, 1H), 9,09 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,37 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,04 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,88 (d, J=17,0 Гц, 1H), 3,29 (d, J=17,0 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,74 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 453 (MH) ⁺
Приклад 141: 5-карбоксиметил-3-(4'-(2,6-дифторбензамідо)-6-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбонова кислота		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,22 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 12,56 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 10,91 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,77 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,40-7,37 (m, 3H), 7,26 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,87 (d, J=17,5 Гц, 1H), 3,58 (d, J=17,5 Гц, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,28 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 495 (MH) ⁺
Приклад 142: 5-(карбоксиметил)-3-(3-(5-(2,6-дифторбензамідо)піразин-2-іл)-4-метилфеніл)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбонова кислота		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,29 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 12,58 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 11,82 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 9,51 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,45 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,92 (d, J=17,0 Гц, 1H), 3,61 (d, J=17,0 Гц, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,42 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 495 (MH) ⁺

Приклад 143

2,6-Дифтор-N-(5'-(5-(гідроксиметил)-5-метил-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензамід



До розчину сполуки згідно з прикладом 55 (50 мг, 0,10 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (5 мл) порційно додали боргідрид натрію (11 мг, 0,3 ммоль, 3 екв.). Отриманий у результаті розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видалили під дією вакууму, і залишок взяли в етилацетаті (10 мл) та воді (5 мл). Шари розділили, і водний шар екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні шари промили розсолем (10 мл), висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Фільтрат концентрували під дією вакууму із забезпеченням 40 мг бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,74 (s, 1H, обмін з D₂O), 7,70 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,57 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,32 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,30 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,02 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,72 (d, J=12 Гц, 1H), 3,57 (d, J=12 Гц, 1H), 3,48 (d, J=17,0 Гц, 1H), 3,02 (d, J=17,0 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,23 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 437 (MH)⁺.

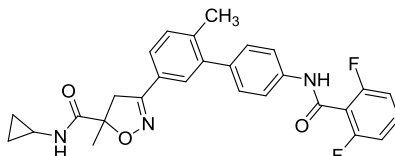
Приклади 144-146

Сполуки згідно із зазначеними нижче прикладами отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного в прикладі 143, шляхом застосування сполуки згідно з прикладом 54 з отриманням сполуки згідно з прикладом 144, сполуки згідно з прикладом 76 з отриманням сполуки згідно з прикладом 145, сполуки згідно з прикладом 77 з отриманням сполуки згідно з прикладом 146.

№ прикладу: назва за IUPAC	Структура	¹ H-ЯМР/ESI-MS (MH) ⁺
Приклад 144: 2,6-дифтор-N-(5-(5-(5-(гідроксиметил)-5-метил-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)бензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,35 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,34 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,50 (d, J=17,0 Гц, 1H), 3,04 (d, J=17,0 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,43 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 439 (MH) ⁺
Приклад 145: 2,6-дифтор-N-(5'-(5-(2-гідроксіетил)-5-(гідроксиметил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,92 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,78 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,65-7,53 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 4H), 7,27 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,04 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,51 (t, J=5,0 Гц, 1H), 3,52 (dd, J=6,5, 5,0 Гц, 2H), 3,42 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,90-1,82 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 467 (MH) ⁺
Приклад 146: N-(5-(5-(5,5-біс(гідроксиметил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,80 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 9,51 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,73 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,01 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,49 (dd, J=6,0, 1,0 Гц, 4H), 3,48 (s, 4H), 3,27 (s, 2H), 2,41 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 469 (MH) ⁺

Приклад 147

5 N-циклопропіл-3-(4'-(2,6-дифторбензамідо)-6-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-5-метил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксамід



10 До розчину сполуки згідно з прикладом 139 (200 мг, 0,44 ммоль, 1,0 екв.) в ацетонітрилі (10 мл) додали тіонілхлорид (0,3 мл, 4,4 ммоль, 10 екв.), і отриманий у результаті розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Розчинник та надлишок тіонілхлориду видалили під дією вакууму та висушили. Залишок розчинили в DCM (10 мл), охолодили до 0 °C, і послідовно додали циклопропіламін (30 мкл, 0,44 ммоль, 1,0 екв.) та триетиламін (0,6 мл, 3,52 ммоль, 8 екв.). Отриманий у результаті розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (сілікагель, 40 % етилацетат у гексані) із забезпеченням 90 мг

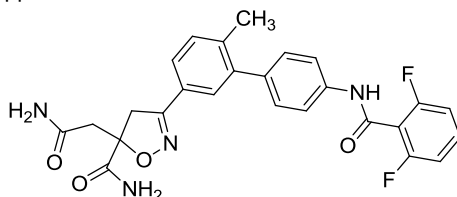
15 бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,78 (s, 1H, обмін з D₂O), 7,71 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,52 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,48 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 3H), 7,02 (t, J=8,0 Гц, 2H), 6,91 (d, J=3,0 Гц, 1H, обмін з D₂O), 3,82 (d, J=17,5 Гц, 1H), 3,22 (d, J=17,5 Гц, 1H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 0,89-0,74 (m, 2H), 0,54-0,50 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 490 (MH)⁺.

20 Приклади 148-153

Сполуки згідно із зазначеними нижче прикладами 148-153 отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного в прикладі 147, шляхом застосування сполуки згідно з прикладом 139 або прикладом 140 та належного аміну.

№ прикладу: назва за IUPAC	Структура	¹ H-ЯМР/ESI-MS (МН) ⁺
Приклад 148: 3-(4'-(2,6-дифторбензамідо)-6-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-5-метил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,76 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,71 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,53 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,48 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 3H), 7,02 (t, J=8,0 Гц, 2H), 6,82 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 5,52 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 3,84 (d, J=17,0 Гц, 1H), 3,24 (d, J=17,0 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,74 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 450 (MH) ⁺
Приклад 149: 3-(3-(5-(2,6-дифторбензамідо)-піразин-2-іл)-4-метилфеніл)-N, диметил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,46 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,39 (s, 1H), 7,70 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,06 (t, J=8,0 Гц, 2H), 6,91-6,89 (m, 1H, обмін з D ₂ O), 3,85 (d, J=17,0 Гц, 1H), 3,25 (d, J=17,0 Гц, 1H), 2,82 (d, J=5,0 Гц, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,72 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 466 (MH) ⁺
Приклад 150: 3-(4'-(2,6-дифторбензамідо)-6-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-N, N,5-триметил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,76 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,70 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,57 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,51 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 3H), 7,02 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,34 (d, J=17,0 Гц, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,14 (d, J=17,0 Гц, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,69 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 478 (MH) ⁺
Приклад 151: N-циклопропіл-3-(3-(5-(2,6-дифторбензамідо)-піразин-2-іл)-4-метилфеніл)-5-метил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,52 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,38 (s, 1H), 7,69 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,06 (t, J=8,0 Гц, 2H), 6,91-6,89 (m, 1H, обмін з D ₂ O), 3,85 (d, J=17,0 Гц, 1H), 3,24 (d, J=17,0 Гц, 1H), 2,74-2,70 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 0,81-0,75 (m, 2H), 0,55-0,52 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 492 (MH) ⁺
Приклад 152: 2,6-дифтор-N-(2'-метил-5'-(5-метил-5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,91 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,71 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,55 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,51 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 3H), 7,02 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,42-4,35 (m, 2H), 4,20-4,17 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,17-3,08 (m, 3H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,69 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 533 (MH) ⁺
Приклад 153: 2,6-дифтор-N-(5-(2-метил-5-(5-метил-5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)феніл)піразин-2-іл)бензамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,55 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,38 (s, 1H), 7,72 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,06 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,41 (d, J=17,0 Гц, 1H), 4,08-4,04 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,15 (d, J=17,0 Гц, 1H), 2,49-2,43 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,69 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 535 (MH) ⁺

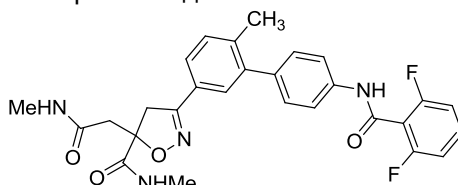
Приклад 154
 5-(2-Аміно-2-оксоетил)-3-(4'-(2,6-дифторбензамідо)-6-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксамід



Розчин сполуки згідно з прикладом 76 (200 мг, 0,4 ммоль, 1,0 екв.) та водного аміаку (33 %, 5 мл) в THF (5 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 12 год. Розчинник видалили під дією вакууму, і неочищений залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ із забезпеченням 30 мг бажаного продукту у формі білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,22 (s, 1H, обмін з D₂O), 12,56 (s, 1H, обмін з D₂O), 10,92 (s, 1H, обмін з D₂O), 7,70 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 3,70 (d, J=17,5 Гц, 1H), 3,57 (d, J=17,5 Гц, 1H), 2,86 (d, J=15,0 Гц, 1H), 2,67 (d, J=15,0 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 493 (MH)⁺.

Приклад 155

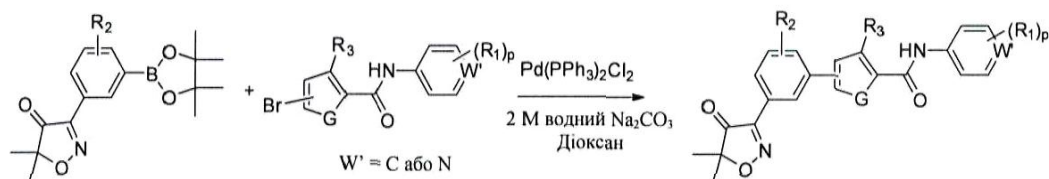
3-(4'-(2,6-Дифторбензамідо)-6-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-N-метил-5-(2-(метиламіно)-2-оксоетил)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксамід



Титульну сполуку отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного в прикладі 154, шляхом застосування сполуки згідно з прикладом 76 та метиламіну. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,92 (s, 1H, обмін з D₂O), 7,98 (q, J=4,5 Гц, 1H, обмін з D₂O), 7,84 (q, J=4,5 Гц, 1H, обмін з D₂O), 7,78 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,57 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,27 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,84 (d, J=17,5 Гц, 1H), 3,61 (d, J=17,5 Гц, 1H), 2,75 (d, J=15,0 Гц, 1H), 2,69 (d, J=15,0 Гц, 1H), 2,59 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,52 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,28 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 521 (MH)⁺.

Приклади 156-169

Загальний спосіб синтезу сполук згідно з даним винаходом



Проміжний продукт 1a, 2, 6, 7a, 9, 11

Проміжний продукт 53a, 54-58

Приклади 156-169

До перемішаного розчину будь-якої з боронатних похідних проміжних продуктів 1a, 2, 6, 7a, 9 або 11 (1,0 екв.) у діоксані (10 мл) послідовно додали будь-який з галогензаміщених проміжних продуктів 53a, 54, 55, 56, 57 або 58 (1,0 екв.), водний розчин карбонату натрію (2 М, 4 мл) та Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,05 екв.). Отриману в результаті суміш повністю дезоксигенували шляхом триазового піддавання дії циклу вакуум/азот і згодом нагрівали за 130 °C протягом 30 хвилин у мікрохвильовому реакторі (Biotage). Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та відфільтрували крізь целіт. Фільтрат концентрували під дією вакууму, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, етилацетат у гексані) із забезпеченням бажаного продукту у формі твердої речовини.

Сполуки згідно із зазначеними нижче прикладами отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного в зазначеному вище загальному способі.

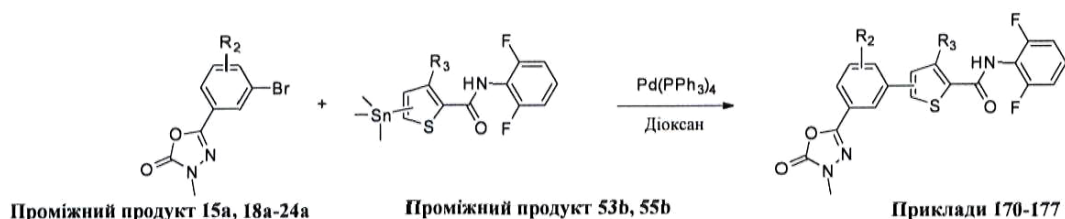
№ прикладу: назва за IUPAC	Структура	¹ H-ЯМР/ESI-MS (MH) ⁺
Приклад 156: N-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,20 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,72 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,16 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,00 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,50 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 441 (MH) ⁺

Приклад 157: N-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-етилфеніл)тіофен-2-карбоксамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,13 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,09 (dd, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,10 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,00 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,80 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,21 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 455 (MH) $^+$
Приклад 158: 5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-етилфеніл)-N-(3-метилпіридин-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,48 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,25 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,12 (dd, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,68 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,14 (t, $J=4,0$ Гц, 1H), 2,82 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,23 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 434 (MH) $^+$
Приклад 159: N-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-фторфеніл)тіофен-2-карбоксамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,51 (dd, $J=7,5, 5,0$ Гц, 1H), 8,15-8,11 (m, 1H), 7,74 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,33 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,03 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,52 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 445 (MH) $^+$
Приклад 160: N-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метоксифеніл)тіофен-2-карбоксамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,53 (s, 1H), 8,13 (dd, $J=9,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,36 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,11 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,03 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 1,50 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 457 (MH) $^+$
Приклад 161: N-(2,6-дифторфеніл)-5-(3-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)тіофен-2-карбоксамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,70 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,52 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,36 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,32 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,08 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,03 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,51 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 441 (MH) $^+$
Приклад 162: N-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)-3-метилтіофен-2-карбоксамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,18 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,03 (dd, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,13 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,03-6,98 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 455 (MH) $^+$
Приклад 163: N-(2,6-дифторфеніл)-5-(3-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)феніл)-3-метилтіофен-2-карбоксамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,40 (t, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,52 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,13 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,00 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,50 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 441 (MH) $^+$
Приклад 164: N-(2,6-дифторфеніл)-4-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метоксифеніл)тіофен-2-карбоксамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,27 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,10 (dd, $J=9,0, 2,0$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,41 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,08 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,02 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 457 (MH) $^+$

Приклад 165: N-(2,6-дифторфеніл)-4-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)-3-метилтіофен-2-карбоксамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,05 (dd, $J=7,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,19 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,01 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 455 (MH) $^+$
Приклад 166: N-(2,6-дифторфеніл)-4-(3-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)феніл)-3-метилтіофен-2-карбоксамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,16-8,13 (m, 2H), 7,56 (td, $J=7,5, 1,0$ Гц, 1H), 7,49 (dt, $J=7,5, 1,0$ Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,21 (s, 1H, обмін з D_2O), 7,03 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,51 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 441 (MH) $^+$
Приклад 167: N-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)-1-метил-1H-пірол-2-карбоксамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,09 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,02 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 6,92 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,18 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 438 (MH) $^+$
Приклад 168: N-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метоксифеніл)-1-метил-1H-пірол-2-карбоксамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,21 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 7,08 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,03 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 6,92 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,25 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 1,49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 453 (MH) $^+$
Приклад 169: N-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-етилфеніл)-1-метил-1H-пірол-2-карбоксамід		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,13 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,30-7,19 (m, 2H), 7,03 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 6,92 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,18 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,56 (q, $J=7,5$ Гц, 2), 1,48 (s, 6H), 1,42 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 452 (MH) $^+$

Приклади 170-177

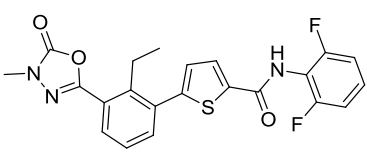
Загальний спосіб синтезу сполук згідно з даним винаходом



- 5 До перемішаного розчину будь-якого з бромозаміщених проміжних продуктів 15a або 18a-24a (1,0 екв.) у діоксані (10 мл) послідовно додали будь-яку зі стананових похідних проміжного продукту 53b або 55b (1,0 екв.) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,05 екв.). Отриману в результаті суміш повністю дезоксигенували шляхом триразового піддавання дії циклу вакуум/азот і згодом нагрівали за 130 °C протягом 30 хвилин у мікрохвильовому реакторі (Biotage). Реакційну суміш охолодили до
- 10 кімнатної температури та відфільтрували крізь целіт. Фільтрат концентрували під дією вакууму, і неочищений продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (сілікагель, етилацетат і гексан) із забезпеченням бажаного продукту у формі твердої речовини.

Сполуки згідно із зазначеними нижче прикладами отримали, дотримуючись способу, подібного до описаного в зазначеному вище загальному способі.

№ прикладу: назва за IUPAC	Структура	¹ H-ЯМР/ESI-MS (MH) ⁺
Приклад 170: N-(2,6-дифторфеніл)-5-(2-метил-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)тіофен-2-карбоксамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,88 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,70 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,13 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,00 (t, J=8,5 Гц, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,50 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 428 (MH) ⁺
Приклад 171: N-(2,6-дифторфеніл)-5-(2-етил-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)тіофен-2-карбоксамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,84 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,70 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,10 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,00 (t, J=8,5 Гц, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,81 (q, J=7,5 Гц, 2H), 1,22 (t, J=7,5 Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 442 (MH) ⁺
Приклад 172: N-(2,6-дифторфеніл)-5-(2-фтор-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)тіофен-2-карбоксамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,34 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 8,18 (dd, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 8,08 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,60 (dd, J=11,0, 8,5 Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,24 (t, J=8,5 Гц, 2H), 3,43 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 432 (MH) ⁺
Приклад 173: 5-(2-(диформетокси)-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)-N-(2,6-дифторфеніл)тіофен-2-карбоксамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,18 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,54 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,02 (t, J=8,5 Гц, 2H), 6,66 (t, J=7,3 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 480 (MH) ⁺
Приклад 174: N-(2,6-дифторфеніл)-5-(2-метокси-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)-3-метилтіофен-2-карбоксамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,17 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,18 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,10 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,03 (t, J=8,5 Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,64 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 458 (MH) ⁺
Приклад 175: 5-(2-хлор-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)-N-(2,6-дифторфеніл)тіофен-2-карбоксамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,04 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,45 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,03 (t, J=8,5 Гц, 2H), 3,53 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 448 (MH) ⁺
Приклад 176: N-(2,6-дифторфеніл)-5-(2-метил-3-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)тіофен-2-карбоксамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,84 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,72 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,53 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,38 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,08 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,03 (t, J=8,5 Гц, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,62 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 428 (MH) ⁺

№ прикладу: назва за IUPAC	Структура	¹ H-ЯМР/ESI-MS (МН) ⁺
Приклад 177: N-(2,6-дифторфеніл)-5-(2-етил-3-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)тіофен-2-карбоксамід		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,85 (dd, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H, обмін з D ₂ O), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,08 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,03 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,06 (q, J=7,0 Гц, 2H), 1,16 (t, J=7,0 Гц, 3H); ESI-MS (m/z) 442 (МН) ⁺

Біологічні аналізи та корисність

Модульовальну активність сполук стосовно CRAC-каналів, таким чином, оцінили за допомогою обмірювання секреції IL-2 антиген-стимульованими Т-клітинами *in vitro*. Як альтернатива, таку активність можна також оцінити за допомогою аналітичних способів, відомих фахівцям в даній галузі.

Аналіз *in vitro*

Приклад 178

Інгібування секреції IL-2. Здійснили посів Т-клітин Jurkat за щільності 0,5-1 мільйон клітин на лунку на середовище RPMI. До клітин додали тестові сполуки згідно з даним винаходом в різних концентраціях. За цим слідувало додавання РНА, Т-клітинного мітогена, за 10 хвилин. Клітини згодом інкубували протягом 20-24 годин в CO₂-інкубаторі за 37°C. Після інкубації зі сполуками клітини центрифугували, надосадову рідину збирали й піддавали аналізу за типом ELISA для кількісного визначення секретованого IL-2. Комерційний набір для ELISA (R&D Systems, Inc., Міннеаполіс, Міннесота, США) застосовували для оцінки концентрацій IL-2. Кількість IL-2, секретованого клітинами, стимульованими РНА, розглядали як 100 % максимального сигналу, і зменшення кількості IL-2, секретованого клітинами, обробленими тестовими сполуками, виражали як відсоткове інгібування максимального сигналу. Дані про залежність "доза-відповідь" аналізували за допомогою підбору 4-параметричної сигмоїдальної кривої залежності "доза-відповідь" (зі змінним кутом нахилу).

В описаному вище аналізі IL-2 виявили, що сполуки згідно з даним винаходом мають такі значення IC₅₀ (нМ), як показано нижче.

IC ₅₀ (нМ)	Приклади
<100 нМ	3, 16, 19, 29, 33, 34, 40, 46, 80, 87, 93, 114, 135, 157, 158, 160, 171, 173, 176
100 нМ - 1000 нМ	4, 7, 8, 11, 18, 23, 24, 31, 113, 53, 58, 61, 67, 78, 103, 107, 121, 126, 132, 136, 138
> 1000 нМ	10, 17, 69, 145

Таким чином, показано, що сполуки згідно з даним винаходом інгібують секрецію IL-2.

Приклад 179

Інгібування SOCE. Здійснили посів клітин Jurkat E6.1 за щільності 1-2 × 10⁵ клітин на лунку в барвнику Calcium-4, отриманому в HBSS, що не містить кальцій (Sigma, США). До клітин додали тестові сполуки згідно з даним винаходом в різних концентраціях. За цим слідувало додавання тапсигаргіну (TG), інгібітора SERCA, для спорожнювання депо кальцію. За 10-30 хвилин до клітин додали хлорид кальцію для індукування припливу кальцію, і флуоресценцію обмірювали протягом 10 хвилин за допомогою системи детекції FLIPR-Tetra. Флуоресценцію також обмірювали за допомогою планшет-рідера із збудженням 485 нм та випромінюванням 520 нм (Synergy2, Biotek, США) за 30-90 хвилин після додавання кальцію. Флуоресценцію, спостережувану в клітинах, оброблених тапсигаргіном та розчином хлориду кальцію, розглядали як 100 % максимального сигналу, і послаблений сигнал флуоресценції, спостережуваний у присутності тестових сполук, виражали як відсоткове інгібування максимального сигналу. Дані про залежність "доза-відповідь" аналізували за допомогою підбору 4-параметричної сигмоїдальної кривої залежності "доза-відповідь" (зі змінним кутом нахилу).

В описаному вище аналізі інгібування SOCE сполуки згідно з даним винаходом показали активність проти SOCE, як наведено нижче.

IC ₅₀ (нМ)	Приклади
<1000 нМ	15, 41, 135, 160, 176

Таким чином, показано, що сполуки згідно з даним винаходом мають активність стосовно модуляції CRAC-каналів за допомогою інгібування SOCE.

Приклад 180

5 Транскрипційна активність NFAT. Клітини HEK 293 піддали стабільній трансфекції за допомогою гена-репортера NFAT-Luc. Здійснили посів 30000-80000 клітин на лунку. До клітин додали тестові сполуки згідно з даним винаходом в різних концентраціях. За 10 хвилин додали тапсигаргін (TG), і клітини інкубували протягом 4-8 год. Транскрипційну активність NFAT обміряли за допомогою реагенту BrightGlo (Promega, США). Люмінесценцію, спостережувану в

10 клітинах, оброблених тапсигаргіном, розглядали як 100 % максимального сигналу, і послаблений сигнал флуоресценції, спостережуваний у присутності тестових сполук, виражали як відсоткове інгібування максимального сигналу. Дані аналізували за допомогою підбору 4-параметричної сигмоїдальної кривої залежності "доза-відповідь" (зі змінним кутом нахилу).

15 В описаному вище аналізі транскрипційної активності NFAT сполуки згідно з даним винаходом показали активність, як наведено нижче.

IC ₅₀ (нМ)	Приклади
<500 нМ	29, 50, 135, 176

Таким чином, показано, що сполуки згідно з даним винаходом інгібують транскрипційну активність NFAT.

20 Таким чином, скринінгові аналізи in vitro показали, що сполуки згідно з даним винаходом інгібують активність CRAC-каналу.

Приклад 181

Ефект сполук згідно з даним винаходом стосовно моделі овальбумін-індукованої DTH (гіперчутливості сповільненого типу).

25 Інтрадермальні ін'єкції емульсій, які містять повний ад'ювант Фройнда (FCA), термоінактивовані *Mycobacterium tuberculosis* (4 мг/мл) у повному ад'юванті Фройнда та овальбумін (10 мг/мл), вводили самицям щурів Льюїса (n=6 у кожній групі) на день 0 в основу хвоста. На день 7 у праві вуха тварин ін'єктували овальбумін (20 мг/мл). Набрякання вух, індуковане завдяки антигенному стимулу, оцінювали за 24 години після ін'єкції овальбуміну за

30 допомогою штангенциркулів з ноніусами. Тварин обробляли або сполуками середовища, або тестовими сполуками перорально один раз на день від дня 0 до дня 8.

Сполуки згідно з даним винаходом показали ефективність у придушенні набрякання вух у тварин під час дії антигенного стимулу.

Приклад 182

35 Ефект сполук згідно з даним винаходом стосовно колаген-індукованого артриту (CIA)

Самицям щурів Льюїса (n=6 у кожній групі) вводили інтрадермальні ін'єкції (в основу хвоста) емульсій, які містять свинячий колаген-II (2 мг/мл) і неповний ад'ювант Фройнда, на день 0 та день 7. Тварин спостерігали стосовно до розвитку захворювання від дня 10 і далі до дня 35. Захворювання оцінювали в балах як: 0 - нормальний стан, 1 - набрякання та почервоніння, обмежені тільки одним або двома пальцями, 2 - набрякання та почервоніння на більш ніж двох пальцях або почервоніння та легке набрякання, що поширюються з гомілково-ступневого суглоба на передплесно, 3 - почервоніння та помірне набрякання, що поширюються з гомілково-ступневого суглоба на плесно, 4 - почервоніння та сильне набрякання, що охоплюють гомілково-ступневий суглоб, ступню та пальці, та/або анкілоз кінцівок. Тваринам дозували або

45 сполуки середовища, або тестові сполуки перорально один раз на день від дня 0 до дня 35.

Виявлено, що сполуки згідно з даним винаходом послаблюють артрит у цих тварин.

Як згадано в даному документі вище, CRAC-канал залучено до численних біологічних відповідей за допомогою різних сигнальних шляхів Ca²⁺. Сполуки згідно з даним винаходом, отже, є застосовними у виліковуванні та/або профілактиці, без обмежень, запальних станів, раку, ревматоїдного артриту, алергійних порушень, імунних порушень, серцево-судинних захворювань, форм тромбоцитопатії та усіх пов'язаних станів, на які можна чинити сприятливий вплив за допомогою модулювальних властивостей сполук, описаних у даному документі, стосовно до CRAC-каналів.

55 Сполуки згідно з даним винаходом можна вводити теплокровній тварині, включаючи людину, для виліковування та/або профілактики одного або декількох захворювань або порушень, згаданих у даному документі вище, на які можна чинити сприятливий вплив за

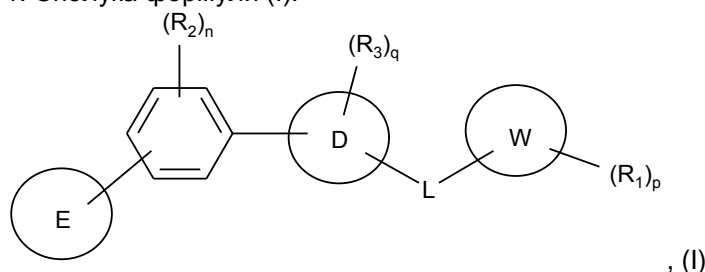
допомогою модульовальних властивостей сполук, описаних у даному документі, стосовно до CRAC-каналів. Сполуки можна скласти згідно зі способами, відомими в даній галузі техніки, а також згідно з новими способами, і можна вводити в систему органів через шлунково-кишковий тракт, а також за допомогою інших шляхів, відомих фахівцеві в даній галузі. Таким чином, введення сполук згідно з даним винаходом за допомогою перорального шляху, парентерального шляху, інгаляції та/або шляхів місцевого нанесення перебуває в межах обсягу даної заявки. Будь-яку комбінацію сполуки згідно з даним винаходом з наповнювачами та/або іншими терапевтичними засобами, відомими в даній галузі техніки стосовно зазначених станів, захворювань та/або порушень, також охоплено даним винаходом.

Усі патентні документи, заявки на патенти та публікації, наведені в даній заявці, таким чином, включено за допомогою посилання у всій їхній повноті з усіх поглядів тією самою мірою, як коли б кожний окремий патентний документ, заявку на патент або публікацію було в такий спосіб зазначено окремо.

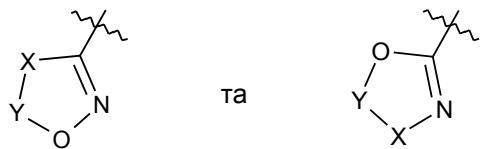
Хоча деякі варіанти здійснення та приклади було докладно описано вище, середній фахівець у даній галузі зможе чітко зрозуміти, що у варіантах здійснення й прикладах, без відступу від їхніх ідей, є можливими багато модифікацій. Усі такі модифікації призначено бути охопленими в межах наведеної нижче формули даного винаходу.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



де
кільце E являє собою 5-членне неароматичне гетероциклічне кільце, вибране з



(a)

(b)

X у кожному випадку незалежно вибирають з -C(O)-, -CR₄R₅- та -NR-;

Y у кожному випадку незалежно вибирають з -C(O)- та -CR₄R₅-;

R вибирають з алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -C(O)NR₆R₇, -C(O)OR₆ та -C(O)R₆;

кільце W вибирають з арилу, гетероарилу, циклоалкілу та гетероциклілу;

R₁, який може бути однаковим або різним у кожному випадку, незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, гідроксилу, алкілу, галогеналкілу, алкокси, галогеналкокси, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -S(O)_nR₆, -NR₆S(O)₂R₇, -NR₆(CR₈R₉)_nC(O)OR₆, -NR₆(CR₈R₉)_nC(O)R₆, -NR₆(CR₈R₉)_nC(O)NR₆R₇, -C(O)NR₆R₇, -C(O)(O)R₆, -C(O)R₆, -OC(O)R₆ та -OC(O)NR₆R₇;

R₂, який може бути однаковим або різним у кожному випадку, незалежно вибирають з водню, галогену, гідроксилу, ціано, нітро, алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, галогеналкокси, алкенілокси, алкінілокси, циклоалкілу, циклоалкокси, -C(O)OR₆, -NR₆R₇, -C(O)R₆, -NHS(O)₂R₇ та -NHC(O)R₆;

R₃, який може бути однаковим або різним у кожному випадку, незалежно вибирають з водню, галогену, гідроксилу, алкілу, алкокси, галогеналкілу, галогеналкокси, -NR₆R₇, -NR₆S(O)₂R₇, -C(O)NR₆R₇ та -C(O)OR₆;

R₄ та R₅, які можуть бути однаковими або різними в кожному випадку, незалежно вибирають з водню, галогену, -OR₁₀, алкілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -(CR₈R₉)_nC(O)NR₆R₇, -C(O)R₆ та -(CR₈R₉)_nC(O)OR₆;

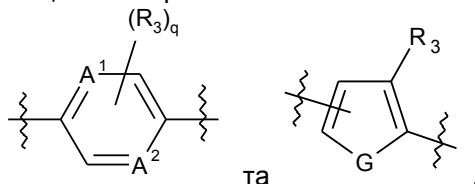
за умови, що, якщо будь-який з R₄ або R₅ в Y являє собою -OR₁₀, тоді R₁₀ не являє собою водень; або

R_4 та R_5 , узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати заміщене або незаміщене 3-7-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце; або будь-який з R_4 та R_5 в X та будь-який з R_4 та R_5 в Y, об'єднані разом, якщо вони приєднані до атомів вуглецю, можуть утворювати 4-7-членне заміщене або незаміщене гетероциклічне кільце з отриманням біциклічного гетероциклічного кільця;

за умови, що

як X, так і Y одночасно не являють собою $-C(O)-$;

кільце D вибирають з



та

де A^1 та A^2 незалежно вибирають з C та N;

G вибирають з S, NR_{12} або O;

L являє собою $-C(O)NR_{11}$ або $-NR_{11}C(O)-$;

R_{11} у кожному випадку незалежно вибирають з водню, алкілу та арилу;

R_{12} вибирають з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу та гетероциклілу;

R_{10} вибирають з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу та гетероциклілу;

R_6 та R_7 , які можуть бути однаковими або різними в кожному випадку, незалежно вибирають з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу та гетероциклілу; або R_6 та R_7 , узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати заміщене або незаміщене 3-14-членне гетероциклічне кільце;

R_8 та R_9 , які можуть бути однаковими або різними в кожному випадку, незалежно вибирають з водню, галогену, алкілу та алкокси; або R_8 і R_9 , узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-6-членне циклічне кільце, де циклічне кільце може бути карбоциклічним або гетероциклічним;

n являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 2, що включає обидва крайні значення; p являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 5, що включає обидва крайні значення;

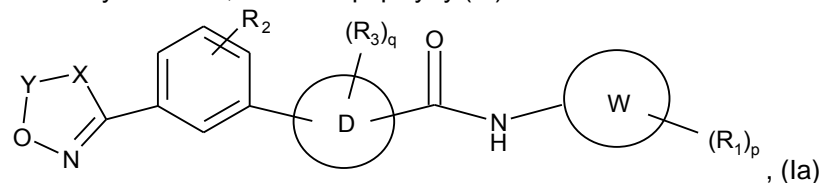
q являє собою ціле число в діапазоні від 1 до 4, що включає обидва крайні значення; та

де алкіл, галогеналкіл, гідроксialкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, галогеналкокси, алкенілокси, алкінілокси, циклоалкіл, циклоалкокси, арил, гетероарил, гетероцикліл, де б вони не мали місце, можуть необов'язково бути заміщеними одним або декількома замісниками, незалежно

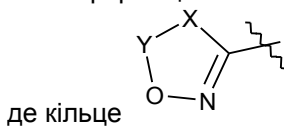
вибраними з гідрокси, галогену, ціано, нітро, оксо ($=O$), тіо ($=S$), алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, арилалкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу, циклоалкенілу, гетероарилу, гетероциклічного кільця, гетероциклілалкілу, гетероарилалкілу, $-C(O)OR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-NR^xC(O)NR^yR^z$, $-N(R^x)S(O)R^y$, $-N(R^x)S(O)_2R^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-S(O)_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^y$, $-SR^x$ та $-S(O)_2R^x$; де в кожному випадку R^x , R^y та R^z незалежно вибрані з водню, алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, арилалкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероарилу, гетероциклічного кільця, гетероциклілалкільного кільця та гетероарилалкілу;

або її фармацевтично прийнятна сіль, або її стереоізомер.

2. Сполука за п. 1, яка має формулу (Ia):



або її фармацевтично прийнятна сіль,



де кільце

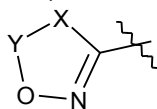
вибирають з формул (i)-(iv):

*C1=CN2C(OR10)C(R4)(R5)O2RN1C(=O)OC(=N1)C2(C)C

(i) (ii) (iii)
 кільце W, кільце D, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₁₀, "p" та "q" визначені в п. 1.
 3. Сполука за п. 1, яка має формулу (Ib):

$$\text{Y}-\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{D}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{W} \quad (1b)$$

або її фармацевтично прийнятна сіль,



5 де кільце

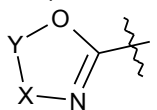
вибирають з формул (i)-(iv):

*C1=C(R1)N(C2=CC=CC=C2)O1C(R3)C(R4)C(R5)O1RN1C(=O)OC(=N1)C2(C)C(C)C(C)C2

(i) кільце W , кільце D , R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{10} , "p" та "q" визначені в п. 1.
(ii) (iii)
4. Сполука за п. 1, яка має формулу (Ic):

Chemical structure (1c) is shown, which is a substituted benzene ring. The benzene ring is connected to a 1,3,4-oxadiazole ring (a five-membered ring with two nitrogen atoms and one oxygen atom). The benzene ring is also connected to a group D (represented by a circle), which is further connected to a carbonyl group (C=O). The carbonyl group is connected to a group W (represented by a circle). The structure is labeled (1c).

або її фармацевтично прийнятна сіль,

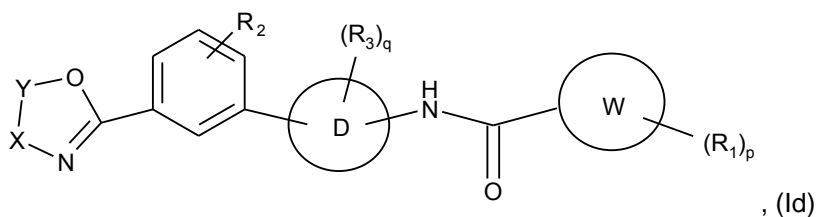


10 де кільце

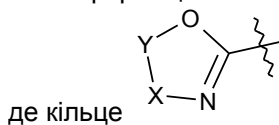
вибирають з формул (v)-(vii):

R4C(R5)(O=C1N(R)C(=N1)C2(C)C(C)C(C)C2)C3(C)C(C)C(C)C3O=C1N(R)C(=N1)C2(C(C)C)C(C)C2*C1=NC2(C1)C(R4)C(R5)OC2(R4)R

(v) (vi) (vii)
 кільце W , кільце D , R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , "р" та "q" визначені в п. 1.
 5. Сполука за п. 1, яка має формулу (Id):

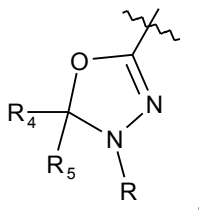


або її фармацевтично прийнятна сіль,

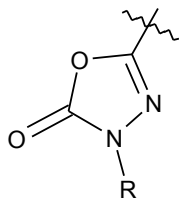


де кільце

вибирають з формул (v)-(vii):

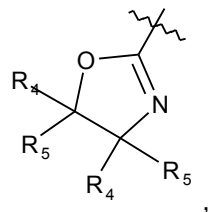


(v)



(vi)

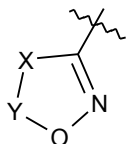
або



(vii)

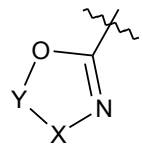
кільце W, кільце D, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, "p" та "q" визначені в п. 1.

5 6. Сполука за п. 1, де кільце E являє собою неароматичне гетероциклічне кільце, вибране з



(a)

або



(b)

X у кожному випадку незалежно вибирають з -C(O)-, -CR₄R₅- та -NR-;

Y у кожному випадку незалежно вибирають з C(O) та -CR₄R₅-;

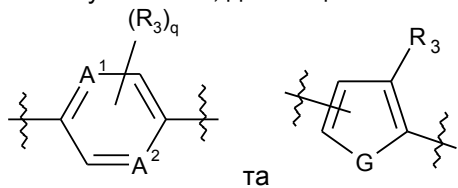
R вибирають з алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу, арилу та гетероарилу;

10 R₄ та R₅, які можуть бути однаковими або різними в кожному випадку, незалежно вибирають з водню, галогену, OR₁₀, алкілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -(CR₈R₉)_nC(O)NR₆R₇, -C(O)R₆ та -(CR₈R₉)_nC(O)OR₆; або

R₄ та R₅, узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати заміщене або незаміщене 3-7-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце; або

15 будь-який з R₄ та R₅ в X та будь-який з R₄ та R₅ в Y, об'єднані разом, якщо вони приєднані до атомів вуглецю, можуть утворювати 4-7-членне заміщене або незаміщене гетероциклічне кільце з отриманням біциклічного гетероциклічного кільця.

7. Сполука за п. 1, де кільце D являє собою



та

де A¹ та A² незалежно вибирають з C та N;

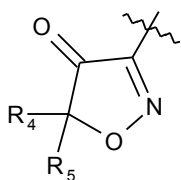
20 G вибирають з S та NR₁₂; R₃ визначений в п. 1,

R₁₂ вибирають з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу та гетероциклілу.

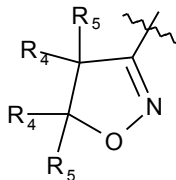
8. Сполука за п. 1, де кільце W вибирають з арилу, гетероарилу та циклоалкілу.

9. Сполука за п. 1, де L являє собою -C(O)NR₁₁- або -NR₁₁C(O)-, де R₁₁ являє собою водень або алкіл.

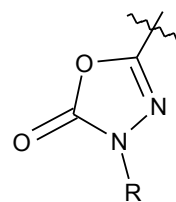
25 10. Сполука за п. 1, де кільце E вибирають з



(i)



(iii)



(vi)

кільце W являє собою арил або гетероарил;

R являє собою алкіл; R₃ являє собою водень або алкіл;

R₁ являє собою галоген або алкіл;

5 R₄ та R₅, які можуть бути однаковими або різними в кожному випадку, незалежно вибирають з водню, алкілу, галогеналкілу, гідроксialкілу, циклоалкілу, -(CR₈R₉)_nC(O)NR₆R₇ та - (CR₈R₉)_nC(O)OR₆; "n" дорівнює 0 або 1;

R₄ та R₅, узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати заміщене або незаміщене 3-7-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце; або

L являє собою -C(O)NR₁₁- або -NR₁₁C(O)-;

10 R₁₁ вибирають з водню або алкілу;

кільце D та R₂ визначені в п. 1.

11. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з

N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензаміду,

15 N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксаміду,

N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензаміду,

20 N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піридин-2-іл)-2,6-дифторбензаміду,

N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-етилфеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензаміду,

N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-етил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензаміду,

25 N-(6-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-етилфеніл)піридин-3-іл)-2,6-дифторбензаміду,

N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-ізопропілфеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензаміду,

30 N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-ізопропіл-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензаміду,

N-(2'-(трет-бутил)-5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензаміду,

N-(2'-хлор-5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензаміду,

35 N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-фторфеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензаміду,

N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензаміду,

N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метоксифеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензаміду,

40 N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензаміду,

N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксаміду,

45 N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метоксифеніл)піридин-2-іл)-2,6-дифторбензаміду,

N-(6-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метоксифеніл)піридин-3-іл)-2,6-дифторбензаміду,

N-(2'-ацетамідо-5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензаміду,

50 N-(5-(3-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)феніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензаміду,

N-(6-(3-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)феніл)піридин-3-іл)-2,6-дифторбензаміду,

[illegible]

- N-(2'-етил-3'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензаміду,
 N-(5-(5,5-диметил-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензаміду,
 метил-3-(3-(5-(2,6-дифторбензамідо)піразин-2-іл)-4-метилфеніл)-5-метил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилату,
 5 метил-3-(4'-(2,6-дифторбензамідо)-6-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-5-метил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилату,
 2,6-дифтор-N-(2'-метил-5'-(1-окса-2-азаспіро[4.4]нон-2-ен-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензаміду,
 2,6-дифтор-N-(5-(2-метил-5-(1-окса-2-азаспіро[4.4]нон-2-ен-3-іл)феніл)піразин-2-іл)бензаміду,
 10 2,6-дифтор-N-(2'-метил-5'-(4-оксо-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензаміду,
 N-(5-(5-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензаміду,
 N-(5-(5-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)-2-метилфеніл)піридин-2-іл)-2,6-дифторбензаміду,
 N-(5'-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)-2'-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензаміду,
 15 2,6-дифтор-N-(2'-метил-5'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензаміду,
 4-метил-N-(2'-метил-5'-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксаміду,
 етил-3-(4'-(2,6-дифторбензамідо)-6-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,4-диметил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилату,
 20 N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2-фторбензаміду,
 N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,4-дифторбензаміду,
 25 N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,5-дифторбензаміду,
 N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,3-дифторбензаміду,
 N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-4-фторбензаміду,
 30 N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,4,5-трифторбензаміду,
 N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,3-диметилбензаміду,
 35 N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-4-трифторметилбензаміду,
 N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-4-фтор-3-метилбензаміду,
 N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2-метилбензаміду,
 40 N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-3-фтор-5-трифторметилбензаміду,
 метил-3-(4'-(2,6-дифторбензамідо)-6-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-5-(2-метоксі-2-оксоетил)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилату,
 45 метил-3-(3-(5-(2,6-дифторбензамідо)піразин-2-іл)-4-метилфеніл)-5-(2-метоксі-2-оксоетил)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилату,
 2,6-дифтор-N-(5-(2-метил-5-(4-оксо-3а,4,5,6,7,7а-гексагідробензо[d]ізоксазол-3-іл)феніл)піразин-2-іл)бензаміду,
 2-хлор-N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)бензаміду,
 50 N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2-фтор-6-(трифторметил)бензаміду,
 2-хлор-N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-6-фторбензаміду,
 55 N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2-метоксибензаміду,
 N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)циклогексанкарбоксаміду,
 N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)циклопентанкарбоксаміду,
 60

- [illegible]

- N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-3-метилізонікотинамід, N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метоксифеніл)піразин-2-іл)-3,5-дифторізонікотинамід, N-(5-(2-етил-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)піразин-2-іл)-3,5-дифторізонікотинамід, 3,5-дифтор-N-(5-(2-фтор-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)піразин-2-іл)ізонікотинамід, N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)бензофуран-2-карбоксамід, 2,6-дифтор-N-(5-(2-метил-5-(4-оксо-1-окса-2-азаспіро[4.5]дец-2-ен-3-іл)феніл)піразин-2-іл)бензамід, N-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-карбоксамід, 4-(2,6-дифторбензамідо)-3'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-2-карбонової кислоти, N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-гідрокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід, N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-гідроксифеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід, N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-ізопропокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід, N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-ізопропоксифеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід, N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-ізобутокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід, N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-ізобутоксифеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід, N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-етокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід, N-(5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-етоксифеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід, N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-пропокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід, N-(2'-(алілокси)-5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід, N-(2'-(циклопентилокси)-5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід, N-(2'-аміно-5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід, N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-(метиламіно)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід, N-(5'-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-(диметиламіно)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-2,6-дифторбензамід, (R/S)-N-(5-(5-(5,5-диметил-4-гідрокси-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензамід, N-(5-(2-метил-3-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)піразин-2-іл)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-карбоксамід, 3-(4'-(2,6-дифторбензамідо)-6-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-5-метил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбонової кислоти, 3-(3-(5-(2,6-дифторбензамідо)піразин-2-іл)-4-метилфеніл)-5-метил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбонової кислоти, 5-карбоксиметил-3-(4'-(2,6-дифторбензамідо)-6-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбонової кислоти, 5-(карбоксиметил)-3-(3-(5-(2,6-дифторбензамідо)піразин-2-іл)-4-метилфеніл)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбонової кислоти, 2,6-дифтор-N-(5'-(5-(гідроксиметил)-5-метил-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензамід, 2,6-дифтор-N-(5-(5-(гідроксиметил)-5-метил-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)бензамід,

- 2,6-дифтор-N-(5'-(5-(2-гідроксіетил)-5-(гідроксиметил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2'-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензаміду,
N-(5-(5-(5,5-біс(гідроксиметил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)піразин-2-іл)-2,6-дифторбензаміду,
- 5 N-циклопропіл-3-(4'-(2,6-дифторбензамідо)-6-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-5-метил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксаміду,
3-(4'-(2,6-дифторбензамідо)-6-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-5-метил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксаміду,
- 10 3-(3-(5-(2,6-дифторбензамідо)піразин-2-іл)-4-метилфеніл)-N,5-диметил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксаміду,
3-(4'-(2,6-дифторбензамідо)-6-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-N,N,5-триметил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксаміду,
N-циклопропіл-3-(3-(5-(2,6-дифторбензамідо)піразин-2-іл)-4-метилфеніл)-5-метил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксаміду,
- 15 2,6-дифтор-N-(2'-метил-5'-(5-метил-5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)бензаміду,
2,6-дифтор-N-(5-(2-метил-5-(5-метил-5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)феніл)піразин-2-іл)бензаміду,
5-(2-аміно-2-оксоетил)-3-(4'-(2,6-дифторбензамідо)-6-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-4,5-
- 20 дигідроізоксазол-5-карбоксаміду,
3-(4'-(2,6-дифторбензамідо)-6-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-N-метил-5-(2-(метиламіно)-2-оксоетил)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксаміду,
N-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)тіофен-2-карбоксаміду,
- 25 N-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-етилфеніл)тіофен-2-карбоксаміду,
5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-етилфеніл)-N-(3-метилпіридин-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду,
N-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-фторфеніл)тіофен-2-
- 30 карбоксаміду,
N-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метоксифеніл)тіофен-2-карбоксаміду,
N-(2,6-дифторфеніл)-5-(3-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)тіофен-2-карбоксаміду,
- 35 N-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)-3-метилтіофен-2-карбоксаміду,
N-(2,6-дифторфеніл)-5-(3-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)феніл)-3-метилтіофен-2-карбоксаміду,
N-(2,6-дифторфеніл)-4-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метоксифеніл)тіофен-
- 40 2-карбоксаміду,
N-(2,6-дифторфеніл)-4-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)-3-метилтіофен-2-карбоксаміду,
N-(2,6-дифторфеніл)-4-(3-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)феніл)-3-метилтіофен-2-карбоксаміду,
- 45 N-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метилфеніл)-1-метил-1H-пірол-2-карбоксаміду,
N-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-метоксифеніл)-1-метил-1H-пірол-2-карбоксаміду,
N-(2,6-дифторфеніл)-5-(5-(5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)-2-етилфеніл)-1-метил-
- 50 1H-пірол-2-карбоксаміду,
N-(2,6-дифторфеніл)-5-(2-метил-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)тіофен-2-карбоксаміду,
N-(2,6-дифторфеніл)-5-(2-етил-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)тіофен-2-карбоксаміду,
- 55 N-(2,6-дифторфеніл)-5-(2-фтор-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)тіофен-2-карбоксаміду,
5-(2-(дифторметокси)-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)-N-(2,6-дифторфеніл)тіофен-2-карбоксаміду,
N-(2,6-дифторфеніл)-5-(2-метокси-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)-3-
- 60 метилтіофен-2-карбоксаміду,

5-(2-хлор-5-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)-N-(2,6-дифторфеніл)тіофен-2-карбоксаміду,
N-(2,6-дифторфеніл)-5-(2-метил-3-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)тіофен-2-карбоксаміду та

5 N-(2,6-дифторфеніл)-5-(2-етил-3-(4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)тіофен-2-карбоксаміду,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Фармацевтична композиція, яка містить одну або декілька сполук формули (I) за п. 1 та один або декілька фармацевтично прийнятих наповнювачів.

10 13. Спосіб лікування, запобігання, контролю та/або полегшення захворювань або порушень, синдромів або станів, асоційованих з модуляцією активованого вивільненням кальцію кальцієвого (CRAC) каналу у суб'єкта, що потребує цього, де спосіб включає етап, на якому суб'єктові вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

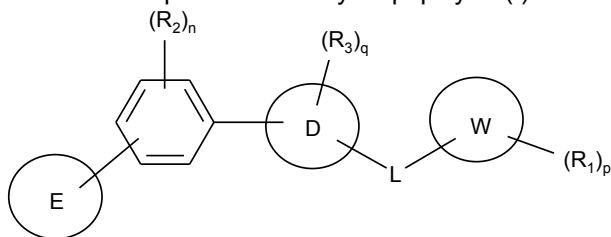
15 14. Спосіб за п. 13, де захворювання, порушення, синдроми або стани, асоційовані з модуляцією активованого вивільненням кальцію кальцієвого (CRAC) каналу, вибирають з групи, яка включає запальні захворювання, аутоімунні захворювання, алергійні порушення, трансплантацію органів, рак та серцево-судинні порушення.

20 15. Спосіб за п. 13, де захворювання являє собою ревматоїдний артрит, розсіяний склероз та псоріаз.

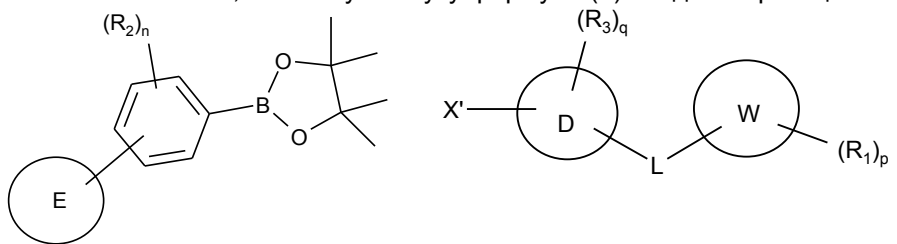
16. Спосіб за п. 13, де захворювання являє собою алергійні порушення, вибрані з астми, хронічного обструктивного захворювання легень (COPD) або респіраторних захворювань.

25 17. Спосіб за п. 14, де запальні захворювання вибирають із ревматоїдного артрити, остеоартрити, анкілозівного спондилоартрити, псоріатичного артрити, хронічного обструктивного захворювання легень (COPD), запальних захворювань кишечника, панкреатиту, периферичної невропатії, розсіяного склерозу (MS) та запалення, пов'язаного з раком.

18. Спосіб отримання сполуки формули (I):

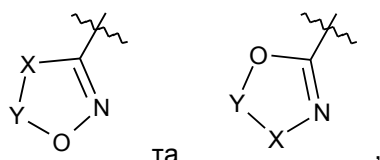


який включає етап, на якому сполуку формули (1) вводять в реакцію зі сполукою формули (2):



(1)
де X' являє собою галоген;

кільце E являє собою 5-членне неароматичне гетероциклічне кільце, вибране з



(a)

(b)

X у кожному випадку незалежно вибирають із -C(O)-, -CR₄R₅- та -NR-;

Y у кожному випадку незалежно вибирають із C(O) та -CR₄R₅-;

35 R вибирають з алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, C(O)NR₆R₇, -C(O)OR₆ та -C(O)R₆;

кільце W вибирають з арилу, гетероарилу, циклоалкілу та гетероциклілу;

R_1 , який може бути однаковим або різним у кожному випадку, незалежно вибирають із галогену, ціано, нітро, гідроксилу, алкілу, галогеналкілу, алкокси, галогеналкокси, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-S(O)_nR_6$, $-NR_6S(O)_2R_7$, $-NR_6(CR_8R_9)_nC(O)OR_6$, $-NR_6(CR_8R_9)_nC(O)R_6$, $-NR_6(CR_8R_9)_nC(O)NR_6R_7$, $-C(O)NR_6R_7$, $-C(O)(O)R_6$, $-C(O)R_6$, $-OC(O)R_6$ та $-OC(O)NR_6R_7$;

5 R_2 , який може бути однаковим або різним у кожному випадку, незалежно вибирають із водню, галогену, гідроксилу, ціано, нітро, алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, галогеналкокси, алкенілокси, алкінілокси, циклоалкілу, циклоалкокси, $-C(O)OR_6$, $-NR_6R_7$, $-C(O)R_6$, $-NHS(O)_2R_7$ та $-NHC(O)R_6$;

10 R_3 , який може бути однаковим або різним у кожному випадку, незалежно вибирають із водню, галогену, гідроксилу, алкілу, алкокси, галогеналкілу, галогеналкокси, $-NR_6R_7$, $-NR_6S(O)_2R_7$, $-C(O)NR_6R_7$ та $-C(O)OR_6$;

R_4 та R_5 , які можуть бути однаковими або різними в кожному випадку, незалежно вибирають із водню, галогену, OR_{10} , алкілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-(CR_8R_9)_nC(O)NR_6R_7$, $-C(O)R_6$ та $-(CR_8R_9)_nC(O)OR_6$; або,

15 якщо будь-який з R_4 або R_5 в Y являє собою OR_{10} , тоді R_{10} не являє собою водень;

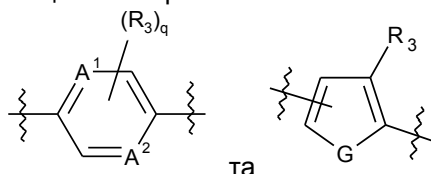
R_4 та R_5 , узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати заміщене або незаміщене 3-7-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце; або

будь-який з R_4 та R_5 в X та будь-який з R_4 та R_5 в Y , об'єднані разом, якщо вони приєднані до атомів вуглецю, можуть утворювати 4-7-членне заміщене або незаміщене гетероциклічне кільце

20 з отриманням біциклічного гетероциклічного кільця;

за умови, що як X , так і Y одночасно не являють собою $-C(O)-$;

кільце D вибирають із



та

де A^1 та A^2 незалежно вибирають із C та N ;

25 G вибирають із S , NR_{12} та O ; L являє собою $-C(O)NR_{11}$ або $-NR_{11}C(O)-$;

R_{11} у кожному випадку незалежно вибирають із водню, алкілу та арилу;

R_{12} вибирають із водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу та гетероциклілу;

R_{10} вибирають із водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу та гетероциклілу;

30 R_6 та R_7 , які можуть бути однаковими або різними в кожному випадку, незалежно вибирають із водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу та гетероциклілу; або

R_6 та R_7 , узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати заміщене або незаміщене 3-14-членне гетероциклічне кільце;

R_8 та R_9 , які можуть бути однаковими або різними в кожному випадку, незалежно вибирають із водню, галогену, алкілу та алкокси; або R_8 та R_9 , узяті разом з атомом вуглецю, до якого вони

35 приєднані, можуть утворювати 3-6-членне циклічне кільце, де циклічне кільце може бути карбоциклічним або гетероциклічним;

n являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 2, що включає обидва крайні значення;

r являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 5, що включає обидва крайні значення; та

q являє собою ціле число в діапазоні від 1 до 4, що включає обидва крайні значення;

40 у присутності каталізатора, вибраного із $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, Pd_2dba_3 , $Pd(PPh_3)_4$ або $Pd(OAc)_2$ або їхньої суміші; ліганду, вибраного із BINAP, ксантафосу або трифенілфосфіну або їх суміші; та основи.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601