



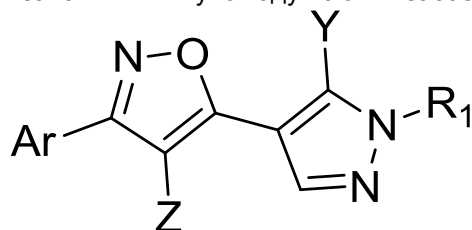
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110048** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)**C07D 413/04** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 19/00
A61P 29/00ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2013 10355	(72) Винахідник(и): Лебан Йоханн (АТ), Таслер Штефан (АТ/DE), Зеб Вель (DE), Шевр'є Карін (FR/DE)
(22) Дата подання заявки: 27.01.2012	(73) Власник(и): 4СК ДІСКАВЕРІ ГМБХ, Am Klopferspitz 19a, 82152 Planegg- Martinsried, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.11.2015	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 11152512.7, 61/437,080	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 0031063 (A1), 02.06.2000
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 28.01.2011, 28.01.2011	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.12.2013, Бюл.№ 23	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2015, Бюл.№ 21	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2012/051360, 27.01.2012	

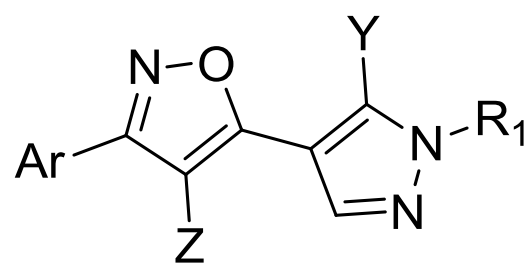
(54) ІНГІБУВАННЯ IL17 І IFN-ГАММА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АУТОІМУННОГО ЗАПАЛЕННЯ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується сполук загальної формули (I) і їх фармацевтично прийнятних солей або сольватів як протизапальних і імуномодулюючих засобів.



формула (I)

UA 110048 C2



IL-17 родина цитокінів була пов'язана з патогенезом аутоімунних захворювань й, як правило, на неї покладають провину за патогенні симптоми аутоімунного запалення. Надекспресія IL-17 є відмінною рисою аутоімунних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, запальна хвороба кишечника, розсіяний склероз і псоріаз (Yao Z і ін., *J Immunol*, 155(12), 1995, 5483-6. Chang S H, і ін., *Cytokine*, 46, 2009, 7-11; Hisakata Yamada і ін., *Journal of Inflamm. Res.*, 3, 2010, 33-44)).

IL-17 родина цитокінів включає шість членів, із яких найкраще охарактеризовані IL-17A і IL-17F. IL-17A і IL-17F існують у вигляді гомо-, а також у вигляді гетеродимерів (IL-17AA, IL-17AF, IL-17FF). IL-17A і IL-17F чітко пов'язують із запаленням (Gaffen S H, *Cytokine*, 43, 2008, 402-407; Torchinsky M B і ін., *Cell. Mol. Life Sci.*, 67, 2010, 1407-1421).

Секреція IL-17 переважно викликається особливим підтипом Т-хелперних клітин, названим TH-17 клітини. Було показано, що IL-23, TGF β і IL-6 є важливими факторами, що приводять до перетворення наївних CD4⁺ Т-клітин на TH17 клітини. Також було повідомлено, що TGF β і IL-6 в синергізмі сильно індують TH17 диференціацію. Важливими чинниками транскрипції для секреції IL-17 із TH17 клітин, є ROR γ t і STAT3 (Ivanov, I і ін. *Cell* 126, 2006, 1121-1133). IL-17 індукуює прозапальні цитокіни (IL-6, TNF- α і IL-1b) і хемокини (CXCL1, GCP-2, CXCL8 або IL-8, CINC, MCP-1). Це збільшує вироблення оксиду азоту, простагландину E2 і матричних металопротеїназ. Внаслідок цих подій виникає інфільтрація нейтрофілів, пошкодження тканин і хронічне запалення (PECK A і ін., *Clin Immunol.*, 132(3), 2009, 295-304).

До усвідомлення важливості IL-17 в аутоімунному запаленні, IFN-гамма, одержаний з TH1 клітин, вважали важливим цитокіном, який управляє аутоімунними порушеннями (Takayanagi H і ін. *Nature*, 408, 2000, 600-605. Huang W. і ін. *Arthritis Res. Ther.*, 5, 2002, R49-R59). Секреція IFN-гамма є основною рисою лінії TH1 ефекторних клітин, причому секреція регулюється факторами транскрипції T-bet і STAT4 (Bluestone JA і ін. *Nat Rev Immunol*, 11, 2009, 811-6). Інфільтрація активованих Т-клітин і підвищення M-CSF, IL-10 і TNF підтверджують цю думку (Yamanda H і ін. *Ann. Rheu. Dis.*, 67, 2008, 1299-1304; Kotake S і ін. *Eur. J. Immunol*, 35, 2005, 3353-3363).

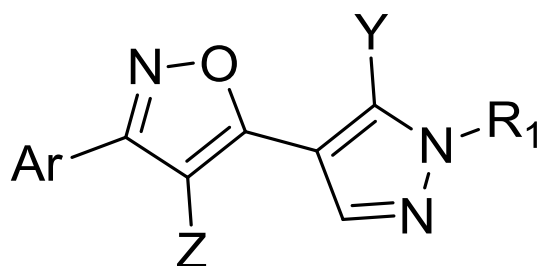
Останнім часом, була запропонована більш складна картина, де гібридні TH17/TH1 клітини, індуковані IL-23 і IL-6 узгоджено з IL-1 секретують IL-17 і IFN-гамма. Ці клітини знаходяться під контролем факторів транскрипції ROR γ t і T-bet, підтверджуючи думку, що вони є істинними гібридами TH1 і TH17 клітин. Також було показано, що ці подвійні продукуючі клітини є патогенними видами в IBD і EAE (Buonocore S і ін. *Nature*, 464, 2010, 1371-5; Ghoresli K. і ін. *Nature*, 467, 2010, 967-971).

Сполуки, які націлені на IL-17 і IFN-гамма і пригнічують їх, потенційно придатні для лікування аутоімунних порушень.

Ефективність блокування IL-17 передачі сигналів як терапевтичного лікування аутоімунних захворювань вже була доведена в клінічних дослідженнях з, наприклад, моноклональними антитілами проти IL-17A (AIN457, секукінумаб; LY2439821, іксекізумаб; RG4934) і/або IL-17 рецептором IL-17RA (AMG827, бродалумаб). Про позитивні результати повідомляли у випадку лікування ревматоїдного артриту, псоріазу і увеїту (Hueber W і ін., *Sci. Transl. Med.*, 2, 2010, 52ra72, DOI: 10.1126/scitranslmed.3001107; van den Berg W B і ін., *Nat. Rev. Rheumatol.*, 5, 2009, 549-553), анкілозуючого спондиліту і спондилоартриту (Song I-H і ін., *Curr. Opin. Rheumatol.*, 23, 2011, 346-351). Секукінумаб на даний час вивчається на стадії клінічних досліджень для лікування псоріатичного артриту, хвороби Бехчета, увеїту, запальної хвороби кишечника, хвороби Крона, розсіяного склерозу (Kopf M і ін., *Nat. Rev. Drug Disc.*, 9, 2010, 703-718; Song I-H і ін., *Curr. Opin. Rheumatol.*, 23, 2011, 346-351). Бродалумаб, іксекізумаб і RG4934 на даний час знаходяться на стадії клінічних досліджень для лікування ревматоїдного артриту, псоріазу і/або псоріатичного артриту (Kopf M і ін., *Nat. Rev. Drug Disc.*, 9, 2010, 703-718; clinicaltrials.gov; Medicines in development for skin diseases, 2011, опубл. PhRMA, www.phrma.com).

Що стосується блокування IFN-гамма передачі сигналів як терапевтичного лікування аутоімунних захворювань, на стадії клінічних досліджень для лікування системного червоного вовчака на даний час знаходиться IFN-гамма специфічне моноклональне антитіло AMG811 (Kopf M і ін., *Nat. Rev. Drug Disc.*, 9, 2010, 703-718).

Даний винахід відноситься до сполуки формули (I)



формула (I)

і до її фармацевтично прийнятної солі або сольвату,

де

R¹ означає арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероцикліл або алкіл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R'

Ar означає арил, циклоалкіл, гетероцикліл або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R';

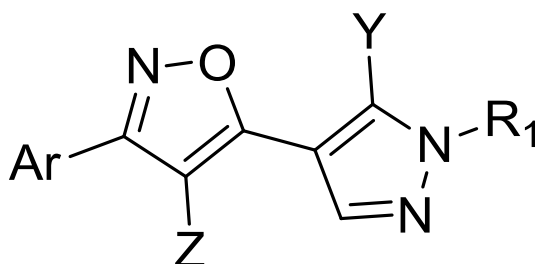
Z означає арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероцикліл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R';

Y означає H, галоген, галогеналкіл, алкіл або складний алкіловий ефір, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R';

R' незалежно означає H, -CO₂R'', -CONHR'', -CR''O, -SO₂N(R'')₂, -SO₂NHR'', -NR''-CO-галогеналкіл, -NO₂, -NR''-SO₂-галогеналкіл, -NR''-SO₂-алкіл, -SO₂-алкіл, -NR''-CO-алкіл, -CN, алкіл, циклоалкіл, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, -OH, -SH, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, аміно, гетероцикліл, арил, галогенарил, галогенарилалкіл, арилалкіл або гетероарил;

R'' незалежно означає H, галогеналкіл, гідроксіалкіл, аміно, алкокси, -N=C(R')₂, -NR'-CO-R', -CR'O, -CO₂R', алкіл, циклоалкіл, арил, галогенарил, галогенарилалкіл, гетероарил, гетероцикліл, арилалкіл або аміноалкіл, які необов'язково заміщені одним або декількома замісниками R'.

Даний винахід додатково відноситься до сполуки формули (I)



формула (I)

і до її фармацевтично прийнятної солі або сольвату,

де

R¹ означає арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероцикліл або алкіл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R'

Ar означає арил, циклоалкіл, гетероцикліл або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R';

Z означає арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероцикліл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R';

Y означає H, галоген, галогеналкіл або алкіл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R';

R' незалежно означає H, -CO₂R'', -CONHR'', -CR''O, -SO₂N(R'')₂, -SO₂NHR'', -NR''-CO-галогеналкіл, -NO₂, -NR''-SO₂-галогеналкіл, -NR''-SO₂-алкіл, -SO₂-алкіл, -NR''-CO-алкіл, -CN, алкіл, циклоалкіл, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, -OH, -SH, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, аміно, гетероцикліл, арил, галогенарил, галогенарилалкіл, арилалкіл або гетероарил;

R'' незалежно означає H, галогеналкіл, гідроксіалкіл, аміно, алкокси, -N=C(R')₂, -NR'-CO-R', -CR'O, -CO₂R', алкіл, циклоалкіл, арил, галогенарил, галогенарилалкіл, гетероарил, гетероцикліл, арилалкіл або аміноалкіл, які необов'язково заміщені одним або декількома замісниками R'.

У кращому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) і її фармацевтично прийнятної солі або сольвату,

де

R^1 означає арил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' .

У більш кращому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) і її фармацевтично прийнятної солі або сольвату,

де

5 R^1 означає гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' .

У більш кращому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) і її фармацевтично прийнятної солі або сольвату,

де

Ag означає арил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' .

10 У більш кращому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) і її фармацевтично прийнятної солі або сольвату,

де

Ag означає гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' .

15 У більш кращому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) і її фармацевтично прийнятної солі або сольвату,

де

Z означає арил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' .

У більш кращому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) і її фармацевтично прийнятної солі або сольвату,

20 де

Z означає гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' .

У більш кращому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) і її фармацевтично прийнятної солі або сольвату,

де

25 Z означає гетероцикліл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' .

У більш кращому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) і її фармацевтично прийнятної солі або сольвату,

де

Z означає циклоалкіл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' .

30 У більш кращому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) і її фармацевтично прийнятної солі або сольвату,

де

Y означає галоген, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' .

35 У більш кращому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) і її фармацевтично прийнятної солі або сольвату,

де

Y означає галогеналкіл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' .

У більш кращому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) і її фармацевтично прийнятної солі або сольвату,

40 де

Y означає алкіл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' .

В іншому кращому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) і її фармацевтично прийнятної солі або сольвату,

де

45 R^1 означає арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероцикліл або алкіл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

Ag означає арил або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

50 Z означає арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероцикліл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

Y означає H, галоген, галогеналкіл або алкіл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

55 R' незалежно означає H, $-CO_2R''$, $-CONHR''$, $-CR''O$, $-SO_2N(R'')_2$, $-SO_2NHR''$, $-NR''-CO$ -галогеналкіл, $-NO_2$, $-NR''-SO_2$ -галогеналкіл, $-NR''-SO_2$ -алкіл, $-SO_2$ -алкіл, $-NR''-CO$ -алкіл, $-CN$, алкіл, циклоалкіл, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, $-OH$, $-SH$, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, аміно, гетероцикліл, арил, галогенарил, галогенарилалкіл, арилалкіл або гетероарил;

60 R'' незалежно означає H, галогеналкіл, гідроксіалкіл, аміно, алкокси, $-N=C(R')_2$, $-NR'-CO-R'$, $-CR''O$, $-CO_2R'$, алкіл, циклоалкіл, арил, галогенарил, галогенарилалкіл, гетероарил, гетероцикліл, арилалкіл або аміноалкіл, які необов'язково заміщені одним або декількома замісниками R' .

Y означає H, галоген, галогеналкіл або алкіл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R';

R' незалежно означає H, -CO₂R'', -CONHR'', -CR''O, -SO₂N(R'')₂, -SO₂NHR'', -CN, алкіл, циклоалкіл, аміноалкіл, алкокси, -OH, гідроксіалкіл, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, аміно, гетероцикліл, арил, галогенарил, галогенарилалкіл, арилалкіл або гетероарил;

“R” незалежно означає H, галогеналкіл, гідроксіалкіл, аміно, алкокси, $-N=C(R')_2$, $-NR'-CO-R'$, $-CR'_2O$, $-CO_2R'$, алкіл, циклоалкіл, арил, галогенарил, галогенарилалкіл, гетероарил, гетероциклі, арилалкіл або аміноалкіл, які необов'язково заміщені одним або декількома замісниками R'.

В іншому кращому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) і її фармацевтично прийнятної солі або сольовату,

R¹ означає арил або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R²:

Ag означає арил або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R':

Z означає арил, циклоалкіл, гетероцикліл або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R';

Y означає H, галоген, галогеналкіл або алкіл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R';

R' незалежно означає H, -CO₂R'', -SO₂N(R'')₂, -SO₂NHR'', -CN, алкіл, алкокси, -OH, гідроксіалкіл, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, гетероцикліл, арил, галогенарил, галогенарилалкіл, арилалкіл або гетероарил;

Р” незалежно означає Н, галогеналкіл, гідроксіалкіл, аміно, алкокси, $-N=C(R')_2$, $-NR'-CO-R'$, $-CR'_2O$, $-CO_2R'$, алкіл, циклоалкіл, арил, галогенарил, галогенарилалкіл, гетероарил, гетероциклі, арилалкіл або аміноалкіл, які необов'язково заміщені одним або декількома замісниками R'.

В іншому кращому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) і її фармацевтично прийнятної солі або сольовату,

де R^1 означає арил або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' :

Ag означає арил або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками

Z означає арил, циклоалкіл, гетероцикліл або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R';

Y означає H, галоген, галогеналкіл або алкіл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R';

R' незалежно означає H, -CO₂R'', -CONHR'', -CR''O, -SO₂N(R'')₂, -SO₂NHR'', -CN, алкіл, алкокси, -OH, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси;

R" незалежно означає H, галогеналкіл, гідроксіалкіл, аміно, алкокси, -N=C(R')₂, -NR'-CO-R', -CR'O, -CO₂R', алкіл, циклоалкіл, арил, галогенарил, галогенарилалкіл, гетероарил, гетероциклі, арилалкіл або аміноалкіл, які необов'язково заміщені одним або декількома замісниками R'.

В іншому кращому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) і її фармацевтично прийнятної солі або сольовату,

де R^1 означає арил, або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

Ag означає арил або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R';

Z означає арил, циклоалкіл, гетероцикліл або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R':

Y означає H, галоген, галогеналкіл або алкіл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R':

R' незалежно означає H, -CO₂R'', -CONHR'', -CR''O, -SO₂N(R'')₂, -SO₂NHR'', -CN, алкіл, алкокси, -OH, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси;

R'' незалежно означає Н, галогеналкіл або алкіл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R'.

В іншому кращому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) і її фармацевтично прийнятної солі або сольовату.

де

R¹ означає арил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R';
 Ag означає арил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R';
 Z означає арил, циклоалкіл, гетероцикліл або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R';

Y означає H, галоген, галогеналкіл або алкіл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R';

R' незалежно означає H, -CO₂R'', -CONHR'', -CR''O, -CN, алкіл, алкокси, -ОН, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси;

R'' незалежно означає H, галогеналкіл або алкіл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R';

де

арильна група означає ароматичну групу, що містить від п'яти до п'ятнадцяти атомів вуглецю, яка може бути заміщена одним або декількома замісниками R', і може бути конденсована з іншим ароматичним кільцем; арильна група переважно є фенільною групою, -o-C₆H₄-R', -m-C₆H₄-R', -p-C₆H₄-R', 1-нафтилом, 2-нафтилом, 1-антраценілом або 2-антраценілом;

гетероарильна група означає 5- або 6-членну гетероциклічну групу, яка містить принаймні один гетероатом, подібний O, N, S. Ця гетероциклічна група може бути конденсована з іншим ароматичним кільцем. Наприклад, ця група може бути вибрана із тіадіазольної, тіазол-2-ільної, тіазол-4-ільної, тіазол-5-ільної, ізотіазол-3-ільної, ізотіазол-4-ільної, ізотіазол-5-ільної, оксазол-2-ільної, оксазол-4-ільної, оксазол-5-ільної, ізоксазол-3-ільної, ізоксазол-4-ільної, ізоксазол-5-ільної, 1,2,4-оксадіазол-3-ільної, 1,2,4-оксадіазол-5-ільної, 1,2,5-оксадіазол-3-ільної, бензоксазол-2-ільної, бензоксазол-4-ільної, бензоксазол-5-ільної, бензоізоксазол-3-ільної, бензоізоксазол-4-ільної, бензоізоксазол-5-ільної, 1,2,5-оксадіазол-4-ільної, 1,3,4-оксадіазол-2-ільної, 1,2,4-тіадіазол-3-ільної, 1,2,4-тіадіазол-5-ільної, 1,3,4-тіадіазол-2-ільної, ізотіазол-3-ільної, ізотіазол-4-ільної, ізотіазол-5-ільної, бензоізотіазол-3-ільної, бензоізотіазол-4-ільної, бензоізотіазол-5-ільної, 1,2,5-тіадіазол-3-ільної, 1-імідазолільної, 2-імідазолільної, 1,2,5-тіадіазол-4-ільної, 4-імідазолільної, бензімідазол-4-ільної, 1-піролілільної, 2-піролілільної, 3-піролілільної, 2-фуранільної, 3-фуранільної, 2-тієнілільної, 3-тієнілільної, 2-піридилільної, 3-піридилільної, 4-піридилільної, 2-піранільної, 3-піранільної, 4-піранільної, 2-піримідинільної, 4-піримідинільної, 5-піримідинільної, пірид-2-ильної, пірид-3-ильної, пірид-4-ильної, пірид-5-ильної, пірид-6-ильної, 3-піридазинільної, 4-піридазинільної, 2-піразинільної, 1-піразолільної, 3-піразолільної, 4-піразолільної, 1,2,3-триазол-4-ильної, 1,2,3-триазол-5-ильної, 1,2,4-триазол-3-ильної, 1,2,4-триазол-5-ильної, 1H-тетразол-2-ильної, 1H-тетразол-3-ильної, тетразолільної, акридилільної, феназинільної, карбазолільної, феноксазинільної, індолізинової, 2-індолільної, 3-індолільної, 4-індолільної, 5-індолільної, 6-індолільної, 7-індолільної, 1-ізоіндолільної, 3-ізоіндолільної, 4-ізоіндолільної, 5-ізоіндолільної, 6-ізоіндолільної, 7-ізоіндолільної, 2-індолінілільної, 3-індолінілільної, 4-індолінілільної, 5-індолінілільної, 6-індолінілільної, 7-індолінілільної, бензо[b]фуранільної, бензофуразанової, бензотіофуразанової, бензотриазол-1-ильної, бензотриазол-4-ильної, бензотриазол-5-ильної, бензотриазол-6-ильної, бензотриазол-7-ильної, бензотриазинової, бензо[b]тіофенільної, бензімідазолільної, бензотіазолільної, хіназолінілільної, хіноксазолінілільної, цінолінової, хінолінілільної, тетрагідрохінолінілільної, ізохінолінілільної, або тетрагідроізохінолінілільної, пуринової, фталазинової, птеридинової, тіатетраазаінденової, тіатриазаінденової, ізотіазолопіразинової, 6-піримідинільної, 2,4-диметокси-6-піримідинільної, бензімідазол-2-ильної, 1H-бензімідазолільної, бензімідазол-4-ильної, бензімідазол-5-ильної, бензімідазол-6-ильної, бензімідазол-7-ильної, тетразольної, тетрагідро-тієно[3,4-d]імідазол-2-онової, піразоло[5,1-c][1,2,4]триазинової, ізотіазолопіримідинової, піразолотриазинової, піразолопіримідинової, імідазопіридазинової, імідазопіримідинової, імідазопіридинової, імідазолотриазинової, триазолотриазинової, триазолопіридинової, триазолопіразинової, триазолопіримідинової або триазолопіридазинової групи. Ця гетероциклічна група може бути заміщеною одним або декількома замісниками R', де R' приймає визначені вище значення;

гетероциклільна група означає 3 - 8-членну гетероциклічну неароматичну групу, яка містить принаймні один гетероатом, вибраний із O, N, і S, де гетероциклільна група може бути конденсована з іншим неароматичним кільцем і група може бути заміщена одним або декількома замісниками R', де R' приймає визначені вище значення; C₃-C₈-гетероциклільний залишок може бути вибраний із групи, що складається з морфолін-4-ілу, піперазинілу, ізоксазолідин-2-ілу, 1-алкілпіперазин-4-ілу, піролідінілу, піролідіно, піперидинілу, піперидино, піперазинілу, піперазино, морфолінілу, морфоліно, тіоморфолінілу, тіоморфоліно, тетрагідрофуранілу, тетрагідротіофуранілу, тетрагідропіранілу і піранілу.

З метою дотримання максимальної стислості визначень, в наступних абзацах "алкіл" слід розуміти як такий, що охоплює алкіл, алкеніл і алкініл.

Стосовно даного винаходу, алкільна група, якщо не вказано інше, означає лінійний або розгалужений C₁-C₆-алкіл, краще лінійний або розгалужений ланцюг з одного - п'яти атомів вуглецю; алкенільна група, якщо не вказано інше, означає лінійний або розгалужений C₂-C₆-алкеніл; і алкінільна група, якщо не вказано інше, означає лінійний або розгалужений C₂-C₆-алкініл, кожен з яких може бути заміщений одним або декількома замісниками R'.

Залишок C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл і C₂-C₆-алкініл може бути вибраний з групи, що складається з -CH₃, -C₂H₅, -CH=CH₂, -C≡CH, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -C₆H₁₃, -C(R')₃, -C₂(R')₅, -CH₂-C(R')₃, -C₃(R')₇,

-C₂H₄-C(R')₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH=CH-C₂H₅, -CH=C(CH₃)₂, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH=CH₂, -C₂H₄-C≡CH, -C≡C-C₂H₅, -CH₂-C≡C-CH₃, -C≡C-CH=CH₂, -CH=CH-C≡CH, -C≡C-C≡CH, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -C₃H₆-CH=CH₂,

-CH=CH-C₃H₇, -C₂H₄-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH-C₂H₅, -CH₂-CH=CH-CH=CH₂,

-CH=CH-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH-CH=CH₂,

-CH=C(CH₃)-CH=CH₂, -CH=CH-C(CH₃)=CH₂, -CH₂-CH=C(CH₃)₂, C(CH₃)=C(CH₃)₂, -C₃H₆-C≡CH, -C≡C-C₃H₇, -C₂H₄-C≡C-CH₃, -CH₂-C≡C-C₂H₅, -CH₂-C≡C-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-C≡CH, -CH₂-C≡C-C≡CH, -C≡C-CH=CH-CH₃, -CH=CH-C≡C-CH₃,

-C≡C-C≡C-CH₃, -C≡C-CH₂-CH=CH₂, -CH=CH-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₂-C≡CH,

-C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)-CH=CH₂, -CH=CH-C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH-C≡CH, -CH=CH-CH₃-C≡CH, -C≡C-C(CH₃)=CH₂, -C₃H₆-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)-C₃H₇, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH₂-CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH₂-C(CH₃)₂-C₂H₅, -C(CH₃)₂-C₃H₇, -C(CH₃)₂-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -C₄H₈-CH=CH₂, -CH=CH-C₄H₉, -C₃H₆-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH-C₃H₇, -C₂H₄-CH=CH-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)=C(CH₃)₂, -C₂H₄-CH=C(CH₃)₂, -C₄H₈-C≡CH, -C≡C-C₄H₉, -C₃H₆-C≡C-CH₃,

-CH₂-C≡C-C₃H₇, і -C₂H₄-C≡C-C₂H₅;

арилалкільна група означає лінійний або розгалужений C₁-C₆-алкіл, заміщений принаймні однією арильною групою, визначеною у даному документі. Ілюстративні арилалкільні групи включають бензил, фенілетил, 4-гідроксибензил, 3-фторбензил, 2-фторфенілетил, і т.п. Ця арилалкільна група може бути заміщена одним або декількома замісниками R', де R' приймає визначені вище значення;

циклоалкільна група означає неароматичну кільцеву систему, що містить від трьох до восьми атомів вуглецю, краще від чотирьох до восьми атомів вуглецю, де один або декілька атомів вуглецю в кільці можуть бути замінені групою E, E означає O, S, SO, SO₂, N, або NR'', R'' приймає визначені вище значення; C₃-C₈-циклоалкільний залишок може бути вибраний із групи, що складається з -цикло-C₃H₅, -цикло-C₄H₇, -цикло-C₅H₉, -цикло-C₆H₁₁, -цикло-C₇H₁₃, -цикло-C₈H₁₅, морфолін-4-іл, піперазиніл, і 1-алкілпіперазин-4-іл. Ця циклоалкільна група може бути заміщеною одним або декількома замісниками R', де R' приймає визначені вище значення;

якщо він використовується, термін "карбоциклоалкіл" визначає неароматичну кільцеву систему, що містить від трьох до восьми атомів вуглецю, краще від чотирьох до восьми атомів вуглецю, більш краще від п'яти до семи атомів вуглецю, і найкраще шість атомів вуглецю, тобто циклогексильне кільце. Карбоциклоалкільна група не містить гетероатомів в кільці. Ця карбоциклоалкільна група може бути заміщеною одним або декількома замісниками R', де R' приймає визначені вище значення; якщо він використовується, термін "гетероциклоалкіл" визначає циклоалкільну групу відповідно до вищевизначеного визначення, де один або декілька атомів вуглецю в кільці замінені на O, S, SO, SO₂, N, або NR'', R'' приймає визначені вище значення. Кращим гетероциклоалкілом або гетероциклілом є морфолін-4-іл, піперазиніл і 1-алкілпіперазин-4-іл;

алкокси група означає O-алкільну групу, алкільна група приймає визначені вище значення; алкокси група краще означає метокси, етокси, ізопропокси, т-бутокси або пентокси групу;

алкілтіо група означає S-алкільну групу, алкільна група приймає визначені вище значення;

галогеналкільна група означає алкільну групу відповідно до вищевизначеного визначення, заміщену одним або декількома атомами галогену, краще заміщену одним - п'ятьма атомами галогену, галогеналкільна група краще означає -C(R¹⁰)₃, -CR¹⁰(R¹⁰)₂, -CR¹⁰(R¹⁰)R¹⁰, -C₂(R¹⁰)₅, -CH₂-C(R¹⁰)₃, -C(R¹⁰)₂-CH(R¹⁰)₂, -CH₂-CR¹⁰(R¹⁰)₂, -CH₂-CR¹⁰(R¹⁰)R¹⁰, -C₃(R¹⁰)₇, або -C₂H₄-C(R¹⁰)₃, де R¹⁰, R¹⁰, R¹⁰ означають F, Cl, Br або I, краще F; більш переважно, галогеналкіл означає CF₃;

галогенарильна група означає арильну групу відповідно до вищевизначеного визначення, заміщену одним або декількома атомами галогену, краще заміщену одним - п'ятьма атомами галогену;

галогенарилалкільна група означає лінійний або розгалужений C₁-C₆-алкіл, заміщений

принаймні однією галогенарильною групою, визначеною у даному документі;

гідроксіалкільна група означає HO-алкільну групу, алкільна група приймає визначені вище значення;

галогеналкокси група означає алкокси групу відповідно до вищевизначеного визначення, заміщену одним або декількома атомами галогену, краще заміщену одним - п'ятьма атомами галогену, галогеналкокси група краще означає $-\text{OC}(\text{R}^{10})_3$, $-\text{OCR}^{10}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{OCR}^{10}(\text{R}^{10})\text{R}^{10'}$, $-\text{OC}_2(\text{R}^{10})_5$, $-\text{OCH}_2-\text{C}(\text{R}^{10})_3$, $-\text{OCH}_2-\text{CR}^{10}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{OCH}_2-\text{CR}^{10}(\text{R}^{10})\text{R}^{10'}$, $-\text{OC}_3(\text{R}^{10})_7$ або $-\text{OC}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{R}^{10})_3$, де R^{10} , $\text{R}^{10'}$, $\text{R}^{10''}$ означають F, Cl, Br або I, краще F;

гідроксіалкіламіно група означає $(\text{HO-алкіл})_2\text{-N-}$ групу або HO-алкіл-NH- групу, алкільна група приймає визначені вище значення;

алкіламіно група означає HN-алкільну або N-діалкільну групу, алкільна група приймає визначені вище значення;

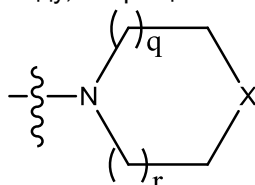
галоген або галогенова група означає фтор, хлор, бром, або йод; краще хлор або фтор.

Сполуки, що мають нескінченні ланцюги, що складаються, наприклад, із повторюваних ланок R' і R'' і подібних, не охоплюються даним винаходом. Таким чином, найдовший ланцюг, що допускається для кожного бічного ланцюга R^1 , Ar , Z і Y сполук відповідно до винаходу, являє собою три з'єднаних замісника R' і/або R'' , наприклад R' , який заміщений за допомогою R'' , додатково заміщеного R' або т.п.

Відповідно, слід розуміти, що олігомерні або полімерні бічні ланцюги, що містять число повторюваних одиниць R' і/або R'' більше, ніж вказано вище, не входять до обсягу даного винаходу.

Структурні складові, які необов'язково заміщені, як зазначено в даному описі, можуть бути заміщені, якщо не вказано інше, в будь-якому хімічно можливому положенні.

У варіантах здійснення даного винаходу, Ar краще не означає



який може бути необов'язково заміщеним, і де X означає N або C, і де q і r незалежно можуть приймати значення 0 або 1; крім того, у варіантах здійснення даного винаходу Ar переважно є іншим, ніж необов'язково заміщений карбоциклоалкіл, більш краще іншим, ніж необов'язково заміщений циклобутил. Таким чином, переважно, вищезгадані групи виключаються за допомогою дисклеймера із визначення Ar .

У варіантах здійснення даного винаходу, R' переважно не означає CONHR'' і/або R'' переважно не означає гетероарил. Таким чином, переважно, вищезгадані групи виключаються за допомогою дисклеймера із визначення Ar .

В кращих варіантах здійснення даного винаходу, Z вибирають із групи, що включає арил і гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

більш краще Z означає феніл або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

ще більш краще Z вибирають із групи, що включає феніл, тетразоліл, тіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, оксазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, фураніл і тіофеніл, які можуть бути заміщені одним або декількома замісниками R' ;

ще більш краще Z вибирають із групи, що включає феніл, тетразоліл, тіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, оксазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, фураніл і тіофеніл, які можуть бути заміщені одним або декількома замісниками R' ;

де у вищезазначених кращих варіантах, що стосуються групи Z , R' переважно вибирають із групи, що включає C_{1-4} алкіл, C_{1-4} галогеналкіл, водень, гідроксил, C_{1-4} алкокси, і C_{1-4} алкоксикарбоніл, більш краще метил, трифторметил, водень, гідроксил, метокси, і метоксикарбоніл і етоксикарбоніл;

ще більш краще Z вибирають із групи, що включає 1H-тетразол-5-іл, 4-метилтіазол-2-іл, тіазол-2-іл, 5-(трифторметил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл, 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл, 1,3,4-оксадіазол-2-іл, оксазол-5-іл, 4-гідрокси-тіазол-2-іл, 4-метокси-тіазол-2-іл, 5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл, 1,3,4-тіадіазол-2-іл, фуран-3-іл, фуран-2-іл, тіофен-3-іл, феніл, 4-метоксикарбоніл-тіазол-2-іл і 4-етоксикарбоніл-тіазол-2-іл;

найкраще Z вибирають із групи, що включає 4-метилтіазол-2-іл, тіазол-2-іл, 5-(трифторметил)-1,3,4-оксадіазол-1-іл, 5-метил-1,3,4-оксадіазол-1-іл, 1,3,4-оксадіазол-1-іл, оксазол-5-іл, 4-метокси-тіазол-2-іл, 5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл, 1,3,4-тіадіазол-2-іл, фуран-3-іл, фуран-2-іл, тіофен-3-іл,

феніл, і 4-метоксикарбоніл-тіазол-2-іл.

В кращих варіантах здійснення даного винаходу, R^1 вибирають із групи, що включає арил, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R' , гетероарил, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R' , циклоалкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R' , і C_{1-4} -алкіл, який необов'язково заміщений групою, вибраною з групи, що включає трифторметил, гідроксил, метокси, тетрагідропіраніл, морфолініл, піридил, піридиніл, фторфеніл і тетрагідрофураніл;

в інших кращих варіантах здійснення даного винаходу, R^1 вибирають із групи, що включає арил, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R' , гетероарил, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R' , циклоалкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R' , і C_{1-4} -алкіл, який необов'язково заміщений групою, вибраною з групи, що включає трифторметил, метокси, тетрагідропіраніл, морфолініл, піридил і тетрагідрофураніл;

більш краще R^1 вибирають із групи, що включає феніл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R' , піридил, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R' , піримідил, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R' , тієніл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R' , тіазоліл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R' , 1,1-діоксо-тетрагідротієніл, 2,2,2-трифторетил, ізопропіл, ізобутил, 2-піперидин-4-ілетил, 2-гідроксіетил, 2-метоксіетил, тетрагідропіран-4-ілметил, 2-морфоліноетил, піридин-2-ілметил, 2-фторфенілметил, 6-етоксипіримідин-4-ілметил і тетрагідрофуран-2-ілметил;

більш краще R^1 вибирають із групи, що включає феніл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R' , піридил, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R' , піримідил, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R' , тієніл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками R' , 1,1-діоксо-тетрагідротієніл, 2,2,2-трифторетил, ізопропіл, ізобутил, 2-метоксіетил, тетрагідропіран-4-ілметил, 2-морфоліноетил, піридин-2-ілметил і тетрагідрофуран-2-ілметил;

ще більш краще R^1 вибирають із групи, що включає феніл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, окремо вибраними з трифторметилу, фтору, хлору, бром, йоду, нітро, NH_2 , $-CN$, $-NHCO-C_{1-4}$ -алкілу, метокси, C_{1-4} -алкілу, $-SO_2NH_2$, або $-SO_2NH-C_{1-4}$ -алкілу; піридил, який необов'язково заміщений одним або декількома вищезазначеними замісниками для фенілу; піримідил, який необов'язково заміщений одним або декількома вищезазначеними замісниками для фенілу; тієніл, який необов'язково заміщений одним замісником $-COO-C_{1-4}$ -алкілом; тіазоліл, який необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з $-COO-C_{1-4}$ -алкілу або фторфенілу; 1,1-діоксо-тетрагідротієніл, 2,2,2-трифторетил, ізопропіл, ізобутил, 2-піперидин-4-ілетил, 2-гідроксіетил, 2-метоксіетил, тетрагідропіран-4-ілметил, 2-морфоліноетил, піридин-2-ілметил, 2-фторфенілметил, 6-етоксипіримідин-4-ілметил і тетрагідрофуран-2-ілметил;

ще більш краще R^1 вибирають із групи, що включає феніл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, окремо вибраними з трифторметилу, фтору, хлору, бром, нітро, NH_2 , $-CN$, $-NHCO-C_{1-4}$ -алкілу, метокси, C_{1-4} -алкілу, $-SO_2NH_2$, або $-SO_2NH-C_{1-4}$ -алкілу; піридил, який необов'язково заміщений одним або декількома вищезазначеними замісниками для фенілу; піримідил, який необов'язково заміщений одним або декількома вищезазначеними замісниками для фенілу; тієніл, який необов'язково заміщений одним замісником $-COO-C_{1-4}$ -алкілом; 1,1-діоксо-тетрагідротієніл, 2,2,2-трифторетил, ізопропіл, ізобутил, 2-метоксіетил, тетрагідропіран-4-ілметил, 2-морфоліноетил, піридин-2-ілметил і тетрагідрофуран-2-ілметил;

ще більш краще R^1 вибирають із групи, що включає феніл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, окремо вибраними з трифторметилу, фтору, хлору, бром, йоду, нітро, NH_2 , $-CN$, $-NHCO-C_{1-4}$ -алкілу, метокси, C_{1-4} -алкілу, $-SO_2NH_2$, або $-SO_2NH-C_{1-4}$ -алкілу; піримідил, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з метилу, метокси або трифторметилу; тієніл, заміщений одним замісником $-COO$ -метилом, тіазоліл, який необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з $-COO$ -етилу або 4-фторфенілу, 1,1-діоксо-тетрагідротієнілу, 2,2,2-трифторетилу, ізопропілу, ізобутилу, 2-піперидин-4-ілетилу, 2-гідроксіетилу, 2-метоксіетилу, тетрагідропіран-4-ілметилу, 2-морфоліноетилу, піридин-2-ілметилу, 2-фторфенілметилу, 6-етоксипіримідин-4-ілметилу і тетрагідрофуран-2-ілметилу; 1,1-діоксо-тетрагідротієніл, 2,2,2-трифторетил, ізопропіл, ізобутил, 2-метоксіетил, тетрагідропіран-4-ілметил, 2-морфоліноетил, піридин-2-ілметил і тетрагідрофуран-2-ілметил;

ще більш краще R^1 вибирають із групи, що включає феніл, який необов'язково заміщений

одним або декількома замісниками, окремо вибраними з фтору, хлору, бром, нітро, NH_2 , $-\text{CN}$, $-\text{NHCO}-\text{C}_{1-4}$ -алкілу, метокси, т-бутилу, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, або $-\text{SO}_2\text{NH}$ -ізопропілу; піридил; піримідил, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з метилу або трифторметилу; тієніл, який необов'язково заміщений одним замісником $-\text{COO}$ -метилом, 1,1-діоксо-тетрагідротієніл, 2,2,2-трифторетил, ізопропіл, ізобутил, 2-метоксіетил, тетрагідропіран-4-ілметил, 2-морфоліноетил, піридин-2-ілметил і тетрагідрофуран-2-ілметил;

ще більш краще R^1 вибирають із групи, що включає феніл, 2-фторфеніл, 2-метоксифеніл, 2-хлорфеніл, 2-бромфеніл, 2-йодфеніл, 2-нітрофеніл, 2-ціанофеніл, 2-амінофеніл, 4-трифторметоксифеніл, 4-метилсульфонілфеніл, 4-хлорфеніл, 4-фторфеніл, 4-трет-бутилфеніл, 4-нітрофеніл, 4-ціанофеніл, 3-трифторметилфеніл, 3-фторфеніл, 3-хлорфеніл, 3-ціанофеніл, 4-ацетамідо-феніл, 3-ацетамідо-феніл, 2-ацетамідо-феніл, 3-аміносульфоніл-феніл, 3-(ізопропіламіно)сульфоніл-феніл, 3-нітрофеніл, 3-амінофеніл, 2,4-дифторфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 3-хлор-5-трифторметилфеніл, 3,5-дифторфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 2,3,5,6-тетрафторфеніл, 2-піридил; 3-піридил; 4-піридил; 4-трифторметил-піримід-2-іл, 6-етоксил-піримід-4-іл, 2,6-диметил-піримід-4-іл, 2-метоксикарбоніл-тієн-3-іл, 4-етоксикарбоніл-тіазол-2-іл, 4-(4-фторфеніл)тіазол-2-іл, 1,1-діоксо-тетрагідротієніл, 2,2,2-трифторетил, ізопропіл, ізобутил, 2-піперидин-4-ілетил, 2-гідроксіетил, 2-метоксіетил, тетрагідропіран-4-ілметил, 2-морфоліноетил, піридин-2-ілметил, 2-фторфенілметил, 6-етоксипіримідин-4-ілметил і тетрагідрофуран-2-ілметил; 1,1-діоксо-тетрагідротієніл, 2,2,2-трифторетил, ізопропіл, ізобутил, 2-метоксіетил, тетрагідропіран-4-ілметил, 2-морфоліноетил, піридин-2-ілметил і тетрагідрофуран-2-ілметил;

ще більш краще R^1 вибирають із групи, що включає феніл, 2-фторфеніл, 2-метоксифеніл, 2-хлорфеніл, 2-бромфеніл, 2-нітрофеніл, 2-амінофеніл, 4-фторфеніл, 4-трет-бутилфеніл, 3-фторфеніл, 3-хлорфеніл, 3-ціанофеніл, 3-ацетамідо-феніл, 2-ацетамідо-феніл, 3-аміносульфоніл-феніл, 3-(ізопропіламіно)сульфоніл-феніл, 3-нітрофеніл, 3-амінофеніл, 2,4-дифторфеніл, 3,5-дифторфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 2,3,5,6-тетрафторфеніл, 2-піридил; 3-піридил; 4-піридил; 4-трифторметил-піримід-2-іл, 2,6-диметил-піримід-4-іл, 2-метоксикарбоніл-тієн-3-іл, 1,1-діоксо-тетрагідротієніл, 2,2,2-трифторетил, ізопропіл, ізобутил, 2-метоксіетил, тетрагідропіран-4-іл-метил, 2-(морфолін-4-іл)-етил і тетрагідрофуран-2-іл-метил;

ще більш краще R^1 вибирають із групи, що включає феніл, 2-фторфеніл, 2-хлорфеніл, 2-метоксифеніл, 2-нітрофеніл, 2-амінофеніл, 4-фторфеніл, 3-фторфеніл, 3-хлорфеніл, 3-ціанофеніл, 3-ацетамідо-феніл, 3-нітрофеніл, 3-амінофеніл, 3,5-дифторфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 2-піридил; 3-піридил; 4-піридил; 2-метоксикарбоніл-тієн-3-іл, 2,2,2-трифторетил, ізобутил, і тетрагідрофуран-2-іл-метил;

ще більш краще R^1 вибирають із групи, що включає феніл, 2-фторфеніл, 2-хлорфеніл, 3-фторфеніл, 3-хлорфеніл, 2-піридил; 3-піридил і 4-піридил.

В кращих варіантах здійснення даного винаходу, Ag вибирають із групи, що включає феніл і піридил, які можуть бути заміщені одним або декількома замісниками R' ;

більш краще Ag вибирають із групи, що включає феніл і піридил, які можуть бути заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними із фтору, метокси або хлору;

також більш краще Ag вибирають із групи, що включає феніл, 2,6-дифторфеніл, 2-хлор-6-фторфеніл, 2-хлор-6-метоксифеніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 2-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 4-метоксифеніл, 2,6-дихлорфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 3-фторпіридин-4-іл, 3,5-дихлорпіридин-4-іл і 3-хлор-5-фторпіридин-4-іл;

ще більш краще Ag вибирають із групи, що включає феніл, 2-хлор-6-фторфеніл, 2-фторфеніл, 2-хлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 3-фторпіридин-4-іл, 3,5-дихлорпіридин-4-іл і 3-хлор-5-фторпіридин-4-іл.

ще більш краще Ag вибирають із групи, що включає 2-хлор-6-фторфеніл, і 2-хлор-6-метоксифеніл.

В кращих варіантах здійснення даного винаходу, Y вибирають із групи, що включає

H , галогеналкіл, і складний алкіловий ефір, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

більш краще Y вибирають із групи, що включає H , і галогеналкіл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

більш краще Y вибирають із групи, що включає H , пентафторетил, трифторметил і метоксикарбоніл;

ще більш краще Y вибирають із групи, що включає H , трифторметил і метоксикарбоніл;

ще більш краще Y означає трифторметил.

В кращих варіантах здійснення даного винаходу, R' незалежно вибирають із групи, що включає H , метил, етил, пропіл, бутил, ізопропіл, трет-бутил, морфолініл, піперазиніл, циклогексил,

піролідиніл, CF_3 , F, Cl, Br, метокси, тетрагідропіраніл, ізоксазолідиніл, нітро, $-\text{NH}_2$, ацетамідо, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHPr}$ і $-\text{COO-метил}$;

більш краще R' незалежно вибирають із групи, що включає H, метил, етил, пропіл, бутіл, ізопропіл, трет-бутил, CF_3 , F, Cl, метокси, тетрагідропіраніл, ізоксазолідиніл, нітро, $-\text{NH}_2$, і $-\text{COO-метил}$.

В кращих варіантах здійснення даного винаходу, R'' незалежно вибирають із групи, що включає H, трифторметил, метокси, NH_2 , і метил.

Особливо кращими сполуками даного винаходу є сполуки зазначених нижче прикладів даного винаходу, більш краще сполуки зазначених нижче прикладів 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 16, 17, B-2, B-3, B-4, B-5, B-6, B-7, B-8, B-9, B-10, B-21, B-22, B-24, B-25, B-26, B-27, і B-30, найкраще сполуки зазначених нижче прикладів 4, 5, 7, 8, 16, 17, B-3, B-4, B-5, B-6, B-7, і B-8.

Очевидно, що вищезгадані кращі варіанти здійснення, що стосуються залишків X, Y, Ar, R^1 , R' і R'' , можуть бути поєднані з одержанням додаткових більш кращих варіантів здійснення. Деякими прикладами таких комбінацій є, без обмеження винаходу цими окремими комбінаціями:

Сполука відповідно до даного винаходу, де

R^1 вибирають із групи, що включає феніл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, окремо вибраними з трифторметилу, фтору, хлору, бром, нітро, NH_2 , $-\text{CN}$, $-\text{NHCO-C}_{1-4}$ -алкілу, метокси, C_{1-4} -алкілу, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, або $-\text{SO}_2\text{NH-C}_{1-4}$ -алкілу; піридил, який необов'язково заміщений одним або декількома вищезазначеними замісниками для фенілу; піримідил, який необов'язково заміщений одним або декількома вищезазначеними замісниками для фенілу; тієніл, який необов'язково заміщений одним замісником $-\text{COO-C}_{1-4}$ -алкілом; 1,1-діоксо-тетрагідротієніл, 2,2,2-трифторетил, ізопропіл, ізобутил, 2-метоксіетил, тетрагідропіран-4-ілметил, 2-морфоліноетил, піридин-2-ілметил і тетрагідрофуран-2-ілметил;

Ar вибирають із групи, що включає феніл і піридил, які можуть бути заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з фтору, метокси або хлору;

Y вибирають із групи, що включає H, трифторметил і метоксикарбоніл.

Сполука відповідно до даного винаходу, де R^1 вибирають із групи, що включає феніл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, окремо вибраними з фтору, хлору, бром, нітро, NH_2 , $-\text{CN}$, $-\text{NHCO-C}_{1-4}$ -алкілу, метокси, т-бутилу, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, або $-\text{SO}_2\text{NH-ізопропілу}$; піридил; піримідил, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з метилу або трифторметилу; тієніл, який необов'язково заміщений одним замісником $-\text{COO-метилом}$, 1,1-діоксо-тетрагідротієніл, 2,2,2-трифторетил, ізопропіл, ізобутил, 2-метоксіетил, тетрагідропіран-4-ілметил, 2-морфоліноетил, піридин-2-ілметил і тетрагідрофуран-2-ілметил;

Ar вибирають із групи, що включає феніл, 2,6-дифторфеніл, 2-хлор-6-фторфеніл, 2-хлор-6-метоксифеніл, 2-фторфеніл, 2-хлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 3-фторпіридин-4-іл, 3,5-дихлорпіридин-4-іл і 3,5-дифторпіридин-4-іл;

Z вибирають із групи, що включає феніл, тетразоліл, тіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, оксазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, фураніл і тіофеніл, які можуть бути заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що включає метил, трифторметил, водень, гідроксил, метокси, і метоксикарбоніл і етоксіоксикарбоніл;

Y вибирають із групи, що включає H, трифторметил і метоксикарбоніл.

Сполука відповідно до даного винаходу, де R^1 вибирають із групи, що включає феніл, 2-фторфеніл, 2-метоксифеніл, 2-хлорфеніл, 2-бромфеніл, 2-нітрофеніл, 2-амінофеніл, 4-фторфеніл, 4-трет-бутилфеніл, 3-фторфеніл, 3-хлорфеніл, 3-ціанофеніл, 3-ацетамідо-феніл, 2-ацетамідо-феніл, 3-аміносультоніл-феніл, 3-(ізопропіламіно)сультоніл-феніл, 3-нітрофеніл, 3-амінофеніл, 2,4-дифторфеніл, 3,5-дифторфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 2,3,5,6-тетрафторфеніл, 2-піридил; 3-піридил; 4-піридил; 4- трифторметил-піримід-2-ил, 2,6-диметил-піримід-4-ил, 2-метоксикарбоніл-тієн-3-іл, 1,1-діоксо-тетрагідротієніл, 2,2,2-трифторетил, ізопропіл, ізобутил, 2-метоксіетил, тетрагідропіран-4-іл-метил, 2-(морфолін-4-іл)-етил і тетрагідрофуран-2-іл-метил;

Ar вибирають із групи, що включає феніл, 2-хлор-6-фторфеніл, 2-фторфеніл, 2-хлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 3-фторпіридин-4-іл, 3,5-дихлорпіридин-4-іл і 3,5-дифторпіридин-4-іл;

Z вибирають із групи, що включає 1H-тетразол-5-іл, 4-метилтіазол-2-іл, тіазол-2-іл, 5-(трифторметил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл, 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл, 1,3,4-оксадіазол-2-іл, оксазол-5-іл, 4-гідрокси-тіазол-2-іл, 4-метокси-тіазол-2-іл, 5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл, 1,3,4-тіадіазол-2-іл, фуран-3-іл, фуран-2-іл, тіофен-3-іл, феніл, 4-метоксикарбоніл-тіазол-2-іл і 4-етоксикарбоніл-тіазол-2-іл;

Y вибирають із групи, що включає H, трифторметил і метоксикарбоніл.

Відповідно до спеціальних знань, сполуки винаходу, а також їх солі можуть містити, наприклад, при виділенні в кристалічній формі, різні кількості розчинників. Внаслідок цього, до обсягу даного винаходу включені всі сольвати і, зокрема, всі гідрати сполук формули (I), а також всі сольвати і, зокрема, всі гідрати солей сполук формули (I).

5 У даному контексті, терміни захворювання, показання і медичний стан вживатися як синоніми.

Даний винахід далі стосується способу лікування захворювання або терапевтичного показання, при якому є сприятливим інгібування інтерлейкіну-17 (IL-17) і/або інтерферону-γ (INF-γ), або захворювання або показання, вибраного з групи, що складається з псоріазу, псоріатичного артриту, аутоімунного тиреоїдиту, базедової хвороби, ревматоїдного артриту, вітіліго, хвороби Крона, неспецифічного виразкового коліту, запальної хвороби кишечника, анкілозуючого спондиліту, діабету типу 1, розсіяного склерозу, глютенної хвороби, системного червоного вовчака, увеїту, хвороби Бехчета, atopічного дерматиту, червоного плоского лишая, синдрому Шегрена, грижі міжхребцевих дисків, акне, реакції трансплантат проти хазяїна, реакції хазяїн проти трансплантата і остеоартриту, де спосіб включає введення суб'єкту, що потребує цього, ефективної кількості сполуки формули (I). Аналогічно, далі даний винахід відноситься до способів, таких, як описаний вище, які охоплюють додаткові варіанти, описані в даному описі, зокрема, кращі сполуки, медичні застосування і сполуки для застосування в медичних методах лікування, як описано в даному описі.

20 Даний винахід далі відноситься до фармацевтичних композицій, наборів і наборів частин, що містять сполуки відповідно до даного винаходу.

Даний винахід далі відноситься до застосування сполук відповідно до даного винаходу для одержання фармацевтичних композицій, які використовуються для лікування і/або профілактики захворювань, порушень, розладів і/або станів, як зазначено в даному описі.

25 Даний винахід далі відноситься до способів і медичних застосувань, описаних в даному описі, що охоплюють фармацевтичні композиції, як описано в даному описі.

Фармацевтичні композиції, як описано в даному описі, містять одну або декілька сполук відповідно до даного винаходу, і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Крім того, винахід відноситься до готового виробу, який містить пакувальний матеріал і фармацевтичний засіб, що міститься всередині зазначеного пакувального матеріалу, де фармацевтичний засіб є терапевтично ефективним по відношенню до медичних станів, як описано в даному описі, і де пакувальний матеріал містить етикетку або листівку-вкладиш, яка вказує, що фармацевтичний засіб є корисним для запобігання або лікування вищевказаних медичних станів, і де вищевказаний фармацевтичний засіб містить одну або декілька сполук формули (I) відповідно до винаходу. Пакувальний матеріал, етикетка і листівка-вкладиш є або аналогічними, або схожими з відомими стандартними пакувальними матеріалами, етикетками і листівками-вкладишами для фармацевтичних продуктів, що мають схожу корисність.

35 Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу одержують способами, які відомі per se і добре знайомі спеціалісту в даній галузі техніки. Як фармацевтичні композиції, сполуки винаходу (= активні сполуки) або використовують як такі, або краще в комбінації з придатними фармацевтичними допоміжними речовинами і/або наповнювачами, наприклад у вигляді таблеток, покритих таблеток, капсул, каплет, супозиторіїв, пластирів (наприклад, у вигляді TTS), емульсій, суспензій, гелів або розчинів, причому вміст активної сполуки переважно знаходиться між 0.1 і 95%, при цьому, шляхом відповідного вибору допоміжних речовин і/або наповнювачів, може бути досягнута фармацевтична форма введення (наприклад, форма з відстроченим вивільненням або кишковорозчинна форма), що точно підходить активній сполуці і/або бажаному початку дії.

45 Спеціаліст в даній галузі техніки знайомий з допоміжними речовинами, середовищами для лікарських засобів, наповнювачами, розріджувачами, носіями або допоміжними речовинами, які придатні для цільових фармацевтичних складів, препаратів або композицій на підставі його спеціальних знань. На додаток до розчинників, загусників, мазевих основ і інших активних сполук, можуть використовуватися наповнювачі, наприклад антиокисники, диспергатори, емульгатори, консерванти, солубілізатори, барвники, комплексоутворювачі або промотори проникності.

Залежно від конкретного захворювання, що підлягає лікуванню або попередженню, спільно зі сполуками відповідно до даного винаходу необов'язково можуть бути введені додаткові терапевтично активні засоби, які звичайно вводять для лікування або попередження такого захворювання. У даному контексті, додаткові терапевтичні засоби, які звичайно вводять для лікування або попередження конкретного захворювання, відомі як придатні для лікування такого захворювання.

60 У наступному аспекті даного винаходу, сполуки відповідно до даного винаходу або солі зазначених сполук формули (I), можуть бути поєднані зі стандартними терапевтичними засобами, які звичайно застосовуються для лікування медичних станів, як описано в даному описі.

Спеціалісту в даній галузі техніки на підставі його спеціальних знань відома загальна добова доза(-и) і форма(-и) введення додаткового терапевтичного засобу(-ів), що вводиться спільно. Зазначена загальна добова доза(-и) може змінюватись в широкому діапазоні. При практичному здійсненні даного винаходу і залежно від деталей, особливостей або цілей їх застосувань, згаданих вище, сполуки відповідно до даного винаходу можуть вводитися в комбінованій терапії роздільно, послідовно, разом або хронологічно розподіленими у часі (наприклад, як лікарські форми з об'єднаними одиницями доз, як лікарські форми з окремими одиницями, або лікарські форми з розташованими поруч окремими одиницями, як фіксовані або нефіксовані комбінації, як набір частин або як домішки) з одним або декількома стандартними терапевтичними засобами, зокрема відомими в даній галузі хіміотерапевтичними або цільовими специфічними протираковими засобами, такими як згадані вище.

Таким чином, наступним аспектом даного винаходу є комбінація або фармацевтична композиція, що містить перший активний компонент, який являє собою сполуку відповідно до даного винаходу або її сіль, другий активний компонент, який являє собою відомий в даній галузі стандартний терапевтичний засіб для медичних станів, як описано в даному описі, і необов'язково фармакологічно прийнятний носій, розріджувач і/або наповнювач для послідовного, роздільного, одночасного або хронологічно розподіленого у часі застосування в терапії в будь-якому порядку, наприклад для лікування, попередження або зменшення інтенсивності у пацієнта медичних станів, як описано в даному описі.

У цьому контексті, даний винахід далі відноситься до комбінації, що містить перший активний компонент, який являє собою принаймні одну сполуку відповідно до даного винаходу, і другий активний компонент, який являє собою принаймні один відомий в даній галузі стандартний терапевтичний засіб для медичних станів, як описано в даному описі, для роздільного, послідовного, одночасного або хронологічно розподіленого у часі застосування в терапії, такого як, наприклад, застосування в терапії захворювань, згаданих у даному описі.

Термін "комбінація" відповідно до даного винаходу може бути присутнім для позначення фіксованої комбінації, нефіксованої комбінації або набору частин. "Фіксовану комбінацію" визначають як комбінацію, в якій зазначений перший активний компонент і зазначений другий активний компонент присутні разом в одній одиничній дозі або в єдиному цілому. Одним із прикладів "фіксованої комбінації" є фармацевтична композиція, в якій зазначений перший активний компонент і зазначений другий активний компонент присутні в суміші для одночасного введення, наприклад, в складі. Іншим прикладом "фіксованої комбінації" є фармацевтична комбінація, в якій зазначений перший активний компонент і зазначений другий активний компонент присутні в одній одиниці без змішування один з одним.

"Набір частин" визначають як комбінацію, де зазначений перший активний компонент і зазначений другий активний компонент присутні у більш ніж одній одиниці. Одним із прикладів "набору частин" є комбінація, де зазначений перший активний компонент і зазначений другий активний компонент присутні окремо. Компоненти набору частин можуть вводитися окремо, послідовно, разом або хронологічно розподіленими у часі.

Перший і другий активний компонент комбінації або набору частин відповідно до даного винаходу можуть бути забезпечені у вигляді окремих складів (тобто, незалежно один від одного), які потім об'єднують разом для одночасного, послідовного, роздільного або хронологічно розподіленого у часі застосування в комбінованій терапії; або упаковані і представлені разом у вигляді окремих компонентів упаковки комбінації для одночасного, послідовного, роздільного або хронологічно розподіленого у часі застосування в комбінованій терапії.

Тип фармацевтичного складу першого і другого активного компонента комбінації або набору частин відповідно до даного винаходу може бути однаковим, тобто обидва компонента можуть бути складені в окремі таблетки або капсули, або може бути різним, тобто придатним для різних форм введення, як, наприклад, один активний компонент може бути складений у вигляді таблетки або капсули, а інший активний компонент може бути складений для, наприклад, внутрішньовенного введення.

Кількості першого і другого активних компонентів комбінацій, композицій або наборів відповідно до даного винаходу, можуть разом містити терапевтично ефективну кількість для лікування, профілактики або зменшення інтенсивності симптомів медичного стану, як описано в даному описі.

Наступним аспектом даного винаходу є спосіб співтерапевтичного лікування медичних станів, як описано в даному описі, у пацієнта, який потребує такого лікування, що включає роздільне, послідовне, спільне введення фіксованої або нефіксованої фармакологічно активної і терапевтично ефективної і переносимої кількості однієї або декількох сполук відповідно до даного винаходу і фармакологічно активної і терапевтично ефективної і переносимої кількості одного або декількох відомих в даній галузі терапевтичних засобів для медичних станів, як описано в даному

описі, зазначеному пацієнту.

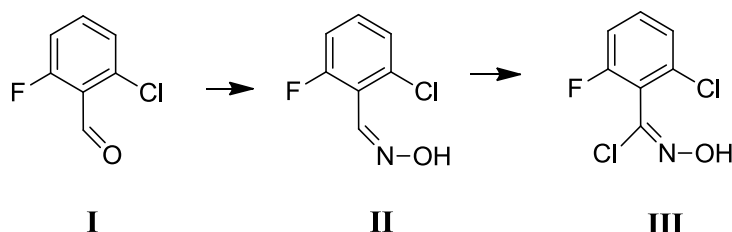
Для одержання фармацевтичних композицій, сполуки винаходу (= активні сполуки) переважно змішують з придатними фармацевтичними допоміжними речовинами, і далі обробляють з одержанням придатних фармацевтичних складів. Придатними фармацевтичними складами є, наприклад, порошки, емульсії, суспензії, аерозолі, масла, мазі, маслянисті мазі, креми, пасти, гелі або розчини.

Фармацевтичні композиції відповідно до винаходу одержують способами, відомими *per se*.

Дозування активних сполук здійснюють у величинах звичайного порядку. Таким чином, форми для місцевого нанесення (такі як мазі) містять активні сполуки в концентрації, наприклад, 0.1-99%. Звичайна доза у випадку системної терапії (п/о) звичайно становить від 0.3 до 30 мг/кг на добу, у разі системної терапії (в/в) звичайно становить від 0.3 до 30 мг/кг/год. Вибір оптимальної схеми прийому і тривалості медикаментозного лікування, особливо оптимальної дози і шляху введення активних сполук, необхідних у кожному випадку, може бути виконаний спеціалістом в даній галузі техніки на підставі його спеціальних знань.

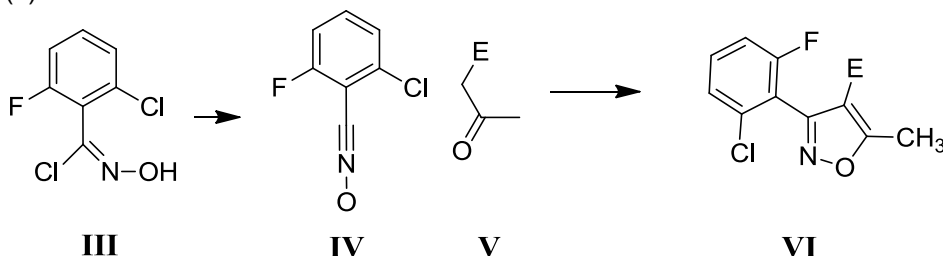
Метод синтезу сполук формули (I) включає стадію реакції нітрилоксида з ацетоацетатом, галогеналкеном або метилкротонатом з одержанням метил-ізоксазольної похідної (Hanson JC і ін. J Chem Soc 1965, 5976-5979, Lasri J і ін. J Heterocyclic Chem, 45,2008, 1385-1389). Нітрилоксида одержують із альдегідів за реакцією з гідроксиламіном з одержанням оксимів (II) (Cheng FK і ін. Bioorg Med Chem Lett 2006, 16, 3376). Оксими піддають реакції з н-хлорсукцинімідом з одержанням відповідного хлороксиму (III) (Balachandran S і ін. Bioorg Med Chem Lett. 19, 2009, 4773-4776).

Схема (1)



Хлороксим (III) використовують *in situ* для утворення нітрилоксида (IV), а циклоприєднання до придатного дипольарофілу дає придатний 3-феніл-5-метилізоксазол (VI).

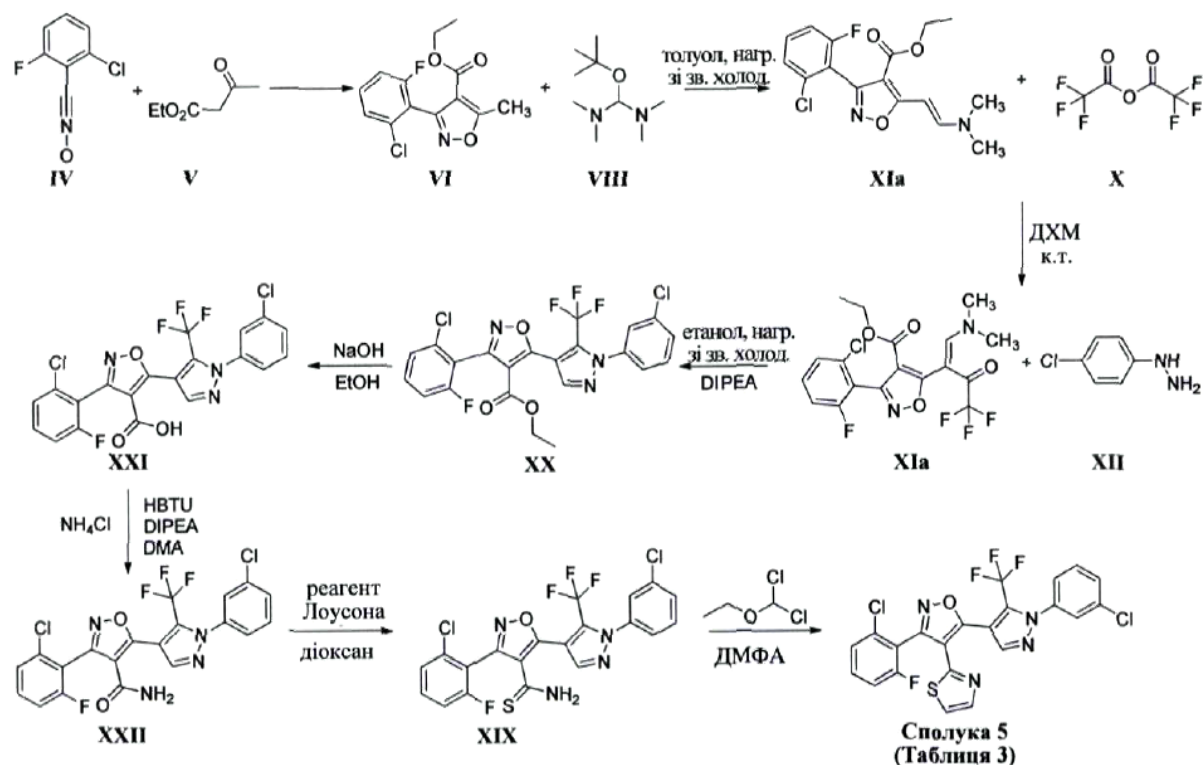
Схема (2)



Ізоксазольний продукт (VI) може бути перетворений за допомогою реагенту Бредерека (VIII) в толуолі при нагріванні із зворотним холодильником на придатний єнамін (IXa) (Bredereck H і ін. Chem Ber 101, 1968, 41-50). Цю єнамінову сполуку (IXa) обробляють ангідридом кислоти або відповідною активованою кислотою (X) з одержанням ключової проміжної сполуки феніл-диметиламіно-трифтороксобоутеніл-ізоксазолу (XIa). Цю проміжну сполуку нагрівають з заміщеним гідразинном (XII) з одержанням піразолу (XX).

Омилення складного ефіру (XX) (метил або етил) дає відповідну свободну кислоту (XXI), яку перетворюють на амід (XXII) по реакції сполучення з гідрохлоридом амонію, HBTU (гексафторфосфат 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуранію) і основою (DIEPA) в DMA як розчиннику (Fields C.G. і ін. Peptide Research, т. 4, 1991, 95-101). Амід перетворюють на тіоамід за допомогою реагенту Лоусона в діоксані як розчиннику (Thomsen, I.; Clausen, K.; Scheibye, S.; Lawesson, S.-O., Org. Synth., Coll. т. 7, 1990, 372). Тіоамід (XIX) перетворюють на тіазол (сполука 5) за допомогою 1,2-дихлор-1-етоксіетану відповідно до Boedeker, J., Pries, H., Roesch, D., Malewski, G., Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig), т. 317, вид. 6, 1975, 953-8.

Схема (3)



Клас сполук даного винаходу є корисним для розробки імуномодуючих і протизапальних лікарських засобів або, загалом, для лікування захворювань, при яких є сприятливим інгібування інтерлейкіну-17 (IL-17) і/або інтерферону-γ (INF-γ).

Сполуки даного винаходу також є корисними для лікування захворювань, які залежні від або опосередковані запальними цитокінами, таких як псоріаз, псоріатичний артрит, аутоімунний тиреоїдит, базедова хвороба, ревматоїдний артрит, вітиліго, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, запальна хвороба кишечника, анкілозуючий спондиліт, діабет типу 1, розсіяний склероз, глютеніт, системний червоний вовчак, увеїт, хвороба Бехчета, atopічний дерматит, червоний плоский лишай, синдром Шегрена, грижа міжхребцевих дисків, акне, реакція трансплантат проти хазяїна, реакція хазяїн проти трансплантата і остеоартрит.

Приклади

Були придбані наступні сполуки:

1. трет-бутоксис-біс(диметиламіно)метан (Apollo Scientific Ltd, Сполучене Королівство)
2. Метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-карбоксилат (Apollo Scientific Ltd, Сполучене Королівство)
3. 3-(2-Хлор-6-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-карбонітрил (Fisher Scientific GmbH, Сполучене Королівство)
4. Гідрохлорид метиламіну (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Німеччина)
5. Оксим 2-хлор-6-фторбензальдегіду (Fisher Scientific GmbH, Сполучене Королівство)
6. N-Хлорсукцинімід, NCS (Acros Organics BVBA, Бельгія)
7. Етилацетоацетат, метилацетоацетат (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Німеччина)
8. Трифтороцтовий ангідрид (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Німеччина)
9. Гексафторфосфат 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію, HBTU (Iris Biotech GmbH, Німеччина)
10. Гідроксибензотриазол, HOBt (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Німеччина)
11. Метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-[2-(диметиламіно)-1-(2-етокси-2-оксоацетил)вініл]-4-ізоксазолкарбоксилат (Key Organics Ltd, Сполучене Королівство)
12. Гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду, EDC (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Німеччина)
13. Гідразини (ABCR GmbH & Co. KG, Німеччина)
14. Розчинники, звичайно (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Німеччина)
15. N,N-Діізопропілетиламін, DIPEA (ACROS Organics, Бельгія)
16. Хлорид амонію ч.д.а. (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Німеччина)
17. 2,4-Дисульфід 2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3,2,4-дитіадифосфетану, реагент Лоусона (Sigma

Aldrich Chemie GmbH, Німеччина)

18. 1,2-Дихлоретил-етиловий простий ефір (ABCR GmbH & Co. KG, Німеччина)

19. Азид натрію (ACROS Organics, Бельгія)

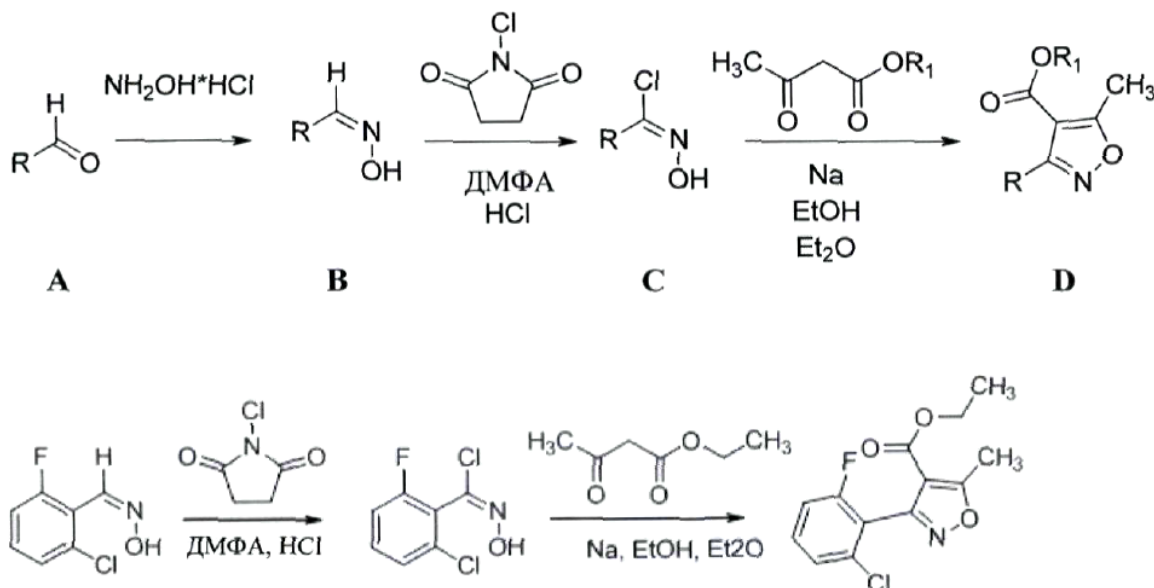
20. N,O-Диметилгідроксиамін (ChemPur GmbH, Німеччина)

21. Алюмогідрид літію (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Німеччина)

22. Тозилметил ізоціанід, TosMIC (ACROS Organics, Бельгія)

Синтез сполук формули (I)

Загальна методика одержання 5-метилізоксазол-4-карбоксилату, що як приклад показана для етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-карбоксилату



До перемішуваної суміші альдегіду А (5 г, 31,5 ммоль), етанолу (10 мл), льоду і води (30 мл) і гідрохлориду гідроксиламіну (2,8 г, 40,3 ммоль) додавали водний розчин NaOH (3,6 г, 90 ммоль в 5 мл води). Суміш перемішували впродовж години і екстрагували за допомогою 40 мл ефіру для видалення забруднень. Водний шар нейтралізували за допомогою HCl і екстрагували ефіром (2x50 мл). Екстракти сушили над Na₂SO₄ і упарювали з одержанням 5,19 г оксиму В (вихід 93%).

До розчину альдоксиму В (2 г, 11,5 ммоль) в 10 мл ДМФА, при кімнатній температурі додавали 0,23 г (1,72 ммоль) N-хлорсукциніміду (NCS). Сухий хлороводень барботували в ДМФА розчин до тих пір, поки температура реакції не піднялася до 35°C. Потім додавали частинами 1,31 г (9,8 ммоль) NCS, температуру витримували на рівні 35-45°C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в 30 мл льоду і екстрагували за допомогою ефіру. Об'єднані екстракти сушили і упарювали з одержанням 2,5 г гідроксамойлхлориду С у вигляді жовтого масла.

Розчин етилнатрійацетоацетату [з натрію (0,3 г, 13 ммоль), сухого етанолу (10 мл) і етилацетоацетату (1,7 г, 13 ммоль)] повільно додавали до перемішуваного розчину гідроксамойлхлориду С (2,5 г, 12 ммоль) в 20 мл ефіру при 0-3°C. Суміші давали нагрітися до кімнатної температури впродовж ночі, і розчинник упарювали в вакуумі. Залишок вносили в воду і ефір, ефірний екстракт упарювали і продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (гексан) з одержанням 2,2 г ізоксазольної похідної D у вигляді безбарвного масла.

Етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-карбоксилат, масло, вихід 67%

Результат РХ/МС [M+H]⁺: 283,95

¹H ЯМР (DMCO-D₆, CCl₄): 1,06 (3H, t, CH₃), 2,78 (3H, s, CH₃), 4,09 (2H, q, CH₂), 7,26 (1H, t, CH-аром.), 7,39 (1H d, CH-аром.), 7,55 (1H, m, CH-аром.).

Алогічним чином одержаний:

Етил 3-(2,4-дихлорфеніл)-5-метилізоксазол-4-карбоксилат, масло, вихід 82%

¹H ЯМР (DMCO-D₆, CCl₄): 1,10 (3H, t, CH₃), 2,74 (3H, s, CH₃), 4,10 (2H, q, CH₂), 7,42 (1H, d, CH-аром.), 7,47 (1H dd, CH-аром.), 7,59 (1H, d, CH-аром.).

Метил 3-(4-метоксифеніл)-5-метилізоксазол-4-карбоксилат, вихід 65%

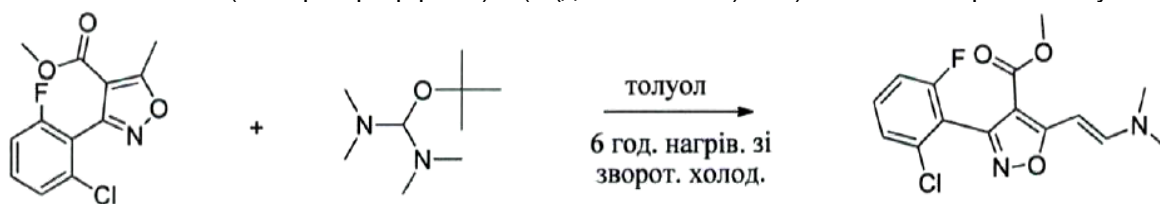
¹H ЯМР (DCCl₃): 2,71 (3H, s, CH₃), 3,79 (3H, s, OCH₃), 3,85 (3H, s, OCH₃), 6,97 (2H, АВ-сист., CH-аром.), 7,60 (2H АВ-сист., CH-аром.).

Метил 3-ізопропіл-5-метилізоксазол-4-карбоксилат, масло, вихід 64%

¹H ЯМР (DMCO-D₆, CCl₄): 1,26 (3H, s, CH₃), 1,27 (3H, s, CH₃), 2,62 (3H, s, CH₃), 3,37 (1H, m, CH-i-

Pr.), 3.81 (1H s, OCH₃).

Синтез метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(2-(диметиламіно)вініл)ізоксазол-4-карбоксилату

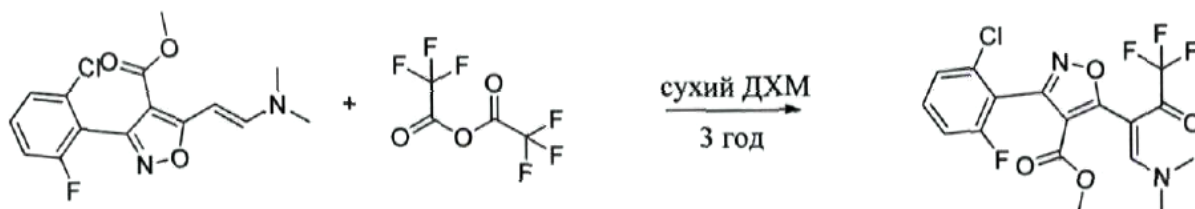


До розчину 0.1 г (0.3708 ммоль) метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-карбоксилату в 10 мл сухого толуолу, додавали 0.15 мл (0.7417 ммоль) трет-бутоксид(диметиламіно)метану (реагент Бредерека). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 6 год.

Суміш концентрували в вакуумі і сушили у високому вакуумі. До маслянистого залишку додавали петролейний ефір, в результаті чого формувався кристалічний продукт. Продукт збирали шляхом фільтрування, і одержували 0.070 г (вихід від теорії: 58%) вінілізоксазольної похідної.

Результат РХ/МС [M+H]⁺: 325.0; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆; CCl₄): 3.02 (6H, s, N-CH₃), 3.53 (3H, s, CH₃), 5.54-5.58 (1H, d, CH), 7.72-7.76 (1H, d, CH), 7.32-7.38 (1H, dd, CH-аром.), 7.44-7.47 (1H, d, CH-аром.), 7.56-7.58 (1H, d, CH-аром.)

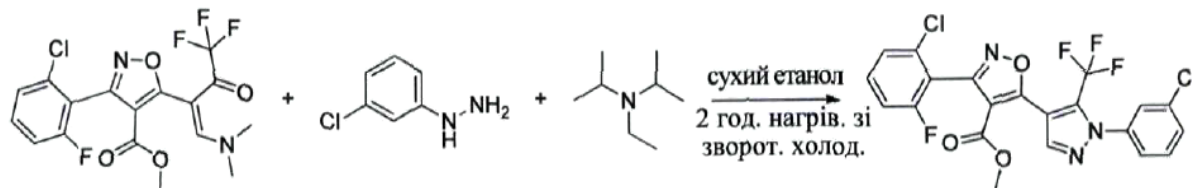
Синтез метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(диметиламіно)-4,4,4-трифтор-3-оксобут-1-ен-2-іл)ізоксазол-4-карбоксилату



До розчину 0.5 г (1.5397 ммоль) метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-[2-(диметиламіно)вініл]ізоксазол-4-карбоксилату в 20 мл сухого дихлорметану при охолодженні на льодяній бані додавали по краплях 0.32 мл (2.309 ммоль) трифтороцтового ангідриду. Реакційну суміш перемішували впродовж 3 год. при кімнатній температурі.

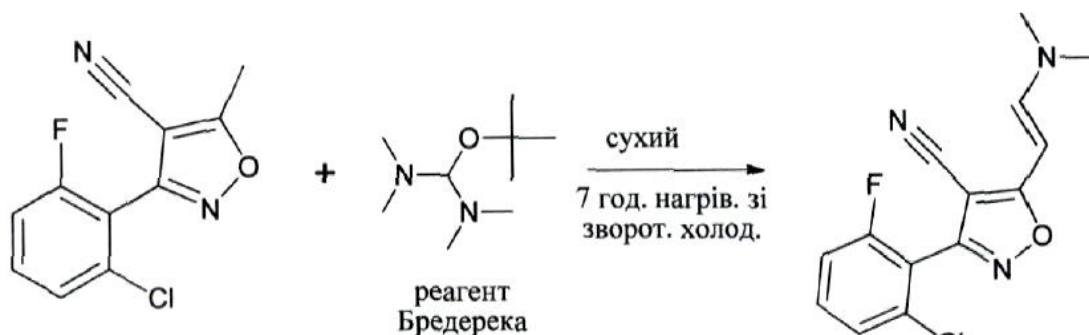
Пізніше суміш концентрували в вакуумі і сушили у високому вакуумі. Маслянистий залишок кристалізували з петролейного ефіру, і продукт збирали шляхом фільтрування з одержанням 0.604 г (вихід від теорії: 94%) 5-(1-(диметиламіно)-4,4,4-трифтор-3-оксобут-1-ен-2-іл)ізоксазольної похідної. Результат РХ/МС [M+H]⁺: 420.9; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆; CCl₄): 2.63 (3H, s, N-CH₃), 3.40 (3H, s, N-CH₃), 3.59 (3H, s, CH₃), 7.40-7.46 (1H, dd, CH-аром.), 7.51-7.55 (1H, d, CH-аром.), 7.64-7.66 (1H, d, CH-аром.), 8.12 (1H, s, CH).

Синтез метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилату



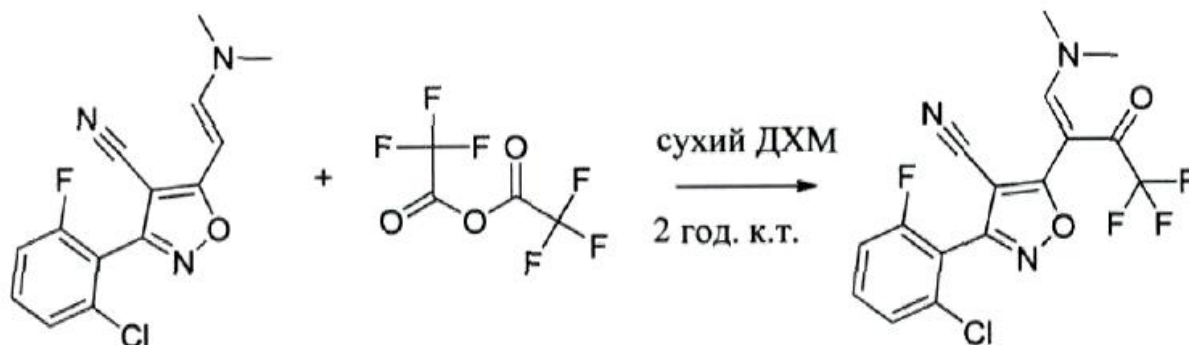
До розчину 0.5047 г (1.1994 ммоль) метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(диметиламіно)-4,4,4-трифтор-3-оксобут-1-ен-2-іл)ізоксазол-4-карбоксилату в сухому етанолі додавали 0.1790 г (0.9995 ммоль) 3-хлорфенілгідазину і 0.17 мл (0.9995 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну (DIPEA). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год. Продукт виділяли з застосуванням колонкової хроматографії (петролейний ефір:діетиловий ефір 80:20), і одержували 0.305 г (вихід від теорії: 61%) піразоліл-ізоксазольної похідної. Результат РХ/МС [M+H]⁺: 499.9; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆; CCl₄): 3.66 (3H, s, CH₃), 7.45-7.50 (1H, dd, CH-аром.), 7.55-7.58 (1H, d, CH-аром.), 7.65-7.77 (1H, d, CH-аром.), 7.65-7.77 (1H, dd, CH-аром. фенілгідазин), 7.65-7.77 (1H, d, CH-аром. фенілгідазин), 7.85 (1H, s, CH-аром. фенілгідазин), 8.56 (1H, s, 1-піразол).

Синтез (E)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(2-(диметиламіно)вініл)ізоксазол-4-карбонітрилу



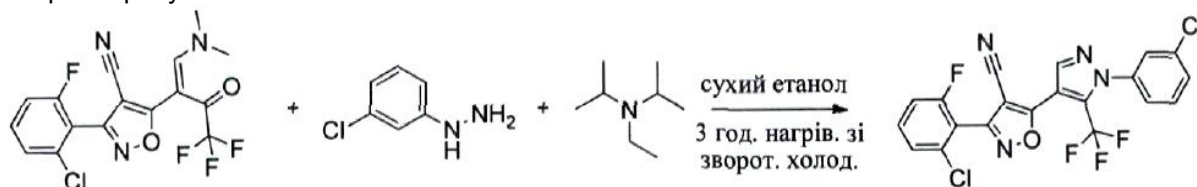
До розчину 1.5 г (6,3389 ммоль) 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-карбонітрилу в 100 мл сухого толуолу, додавали 2.10 г (12.6779 ммоль) трет-бутоксис(диметиламіно)метану (реагент Бредерека). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 12 год. Суміш концентрували в вакуумі і сушили у високому вакуумі. До сирової речовини додавали петролейний ефір для ініціювання кристалізації продукту. Продукт збирали шляхом фільтрування, і одержували 1.791 г (вихід від теорії: 95.9%) вінілізоксазольної похідної. Результат РХ/МС MH^+ : 292.0; 1H ЯМР (ДМСО- d_6 ; CCl_4): 2.93 (3H, s, N-CH₃), 3.17 (3H, s, N-CH₃), 5.15-5.20 (1H, d, C₂H₂), 7.74-7.78 (1H, d, C₂H₂), 7.45-7.52 (1H, dd, CH-аром.), 7.57-7.59 (1H, d, CH-аром.), 7.65-7.71 (1H, d, CH-аром.)

Синтез (Z)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(диметиламіно)-4,4,4-трифтор-3-оксобут-1-ен-2-іл)ізоксазол-4-карбонітрилу



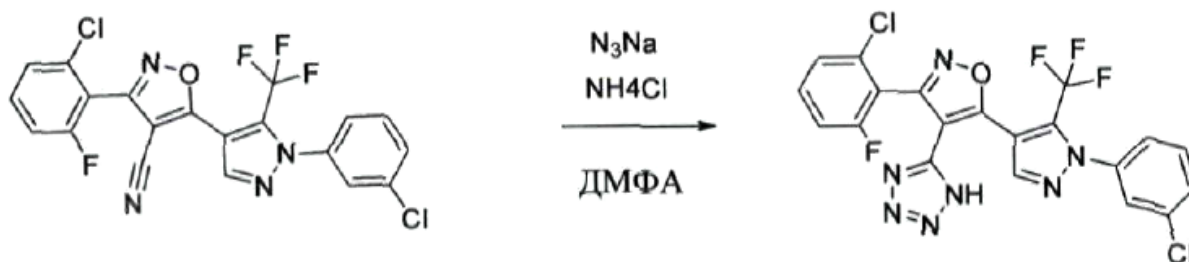
До розчину 0.5 г (1.714 ммоль) (E)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(2-(диметиламіно)вініл)ізоксазол-4-карбонітрилу в 20 мл сухого дихлорметану при охолодженні на льодяній бані додавали по краплях 0.36 мл (2.571 ммоль) трифтороцтового ангідриду. Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. при к.т. Пізніше суміш концентрували в вакуумі і сушили у високому вакуумі. До сирової речовини додавали петролейний ефір для ініціювання кристалізації продукту, який збирали шляхом фільтрування з одержанням 0.625 г (вихід від теорії: 94%) 5-(1-(диметиламіно)-4,4,4-трифтор-3-оксобут-1-ен-2-іл)ізоксазольної похідної. Результат РХ/МС MH^+ : 388.0; 1H ЯМР (ДМСО- d_6 ; CCl_4): 2.75 (3H, s, N-CH₃), 3.46 (3H, s, N-CH₃), 7.53-7.59 (1H, dd, CH-аром.), 7.64-7.67 (1H, d, CH-аром.), 7.73-7.81 (1H, d, CH-аром.), 8.23 (1H, s, CH)

Синтез 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонітрилу



До розчину 0.1 г (0.2579 ммоль) (Z)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(диметиламіно)-4,4,4-трифтор-3-оксобут-1-ен-2-іл)ізоксазол-4-карбонітрилу в сухому етанолі додавали 0.0462 г (0.2579 ммоль) 3-хлорфенілгідрозину і 0.78 мл (0.2579 ммоль) DIPEA. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 3 год. Суміш концентрували в вакуумі і сушили у високому вакуумі. Очищення досягали з застосуванням пТШХ, і одержували 0.0037 г (вихід від теорії: 3.0%) піразолілізоксазольної похідної. Результат РХ/МС MH^+ : 466.9; 1H ЯМР (ДМСО- d_6 ; CCl_4): 7.73-7.97 (6H, m, CH-аром.), 8.04 (1H, s, CH-аром.), 8.81 (1H, s, CH-піраз.)

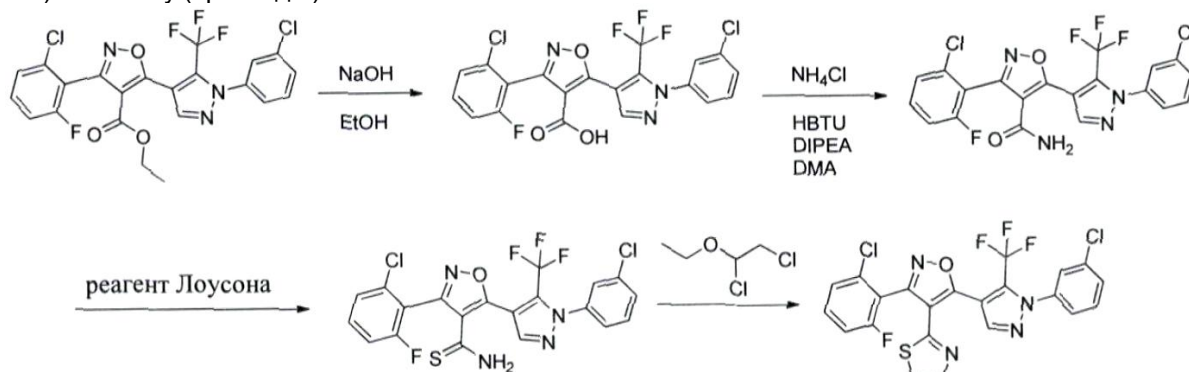
Синтез 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-(1H-тетразол-5-іл)ізоксазолу (приклад 3)



До розчину 0.115 г (0.246 ммоль) ціаноізоксазолу в 10 мл сухого ДМФА додавали 0.080 г (1.231 ммоль) азиду натрію і 0,065 г (1.231 ммоль) хлориду амонію. Суміш перемішували впродовж 4 год. при 90°C. Суміш фільтрували, і осад на фільтрі промивали ацетонітрилом. Фільтрат упарювали в вакуумі. Коричневий, маслянистий залишок очищали за допомогою пТШХ (петролейний ефір:етилацетат 80:20 + 5 % оцтової кислоти) і сушили в вакуумі з одержанням 49 мг (61%) прикладу 3. Результат РХ/МС МН⁺: 509,71; ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆; CCl₄): 7.42-7.48 (1H, t, CH-аром.), 7.51-7.534 (1H, d, CH-аром.), 7.63-7.55 (4H, m, CH-аром.), 7.81 (1H, s, CH-аром.), 8.58 (1H, s CH-піраз.)

Приклади 1 і 2 синтезували аналогічно.

Синтез 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-(тіазол-2-іл)ізоксазолу (приклад 5)



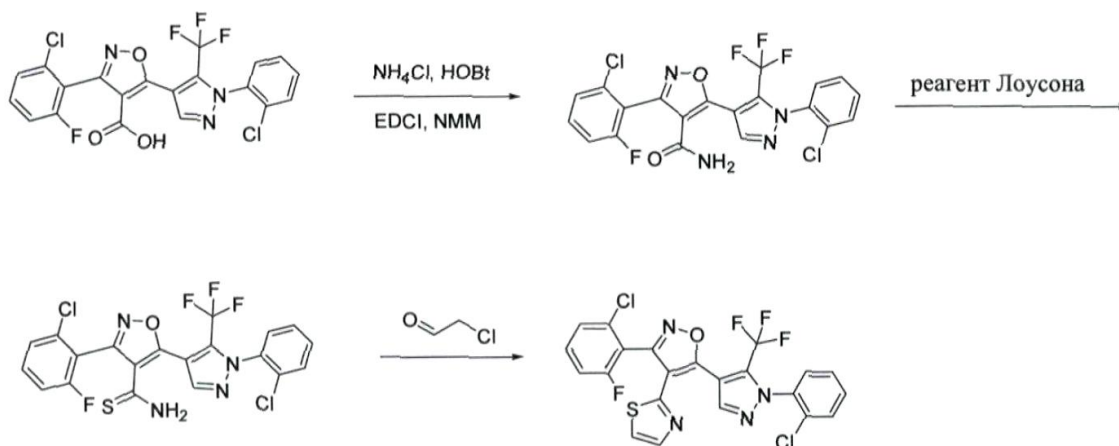
7.13 г (13.86 ммоль) складного етилового ефіру розчиняли в 150 мл етанолу, і додавали 10 мл NaOH (2.0 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1 години. Етанол упарювали в вакуумі і значення рН основного розчину встановлювали на 2 шляхом додавання соляної кислоти (10% водн.). Кислий розчин екстрагували за допомогою етилацетату. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник видаляли в вакуумі і залишок сушили в вакуумі з одержанням 6.0 г (89%) відповідної карбонової кислоти.

До розчину 6.0 г (12.34 ммоль) карбонової кислоти і 1.98 г (37.021 ммоль) хлориду амонію в 20 мл сухого DMA додавали 9.36 г (24.681 ммоль) HBTU і 6.45 мл (37.021 ммоль) DIPEA. Суміш перемішували впродовж 3 годин при к.т. До реакційної суміші додавали етилацетат, і суміш двічі промивали гідрокарбонатом натрію (5%, водн.) і лимонною кислотою (5%, водн.). Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, і розчинник видаляли при зниженому тиску. Маслянистий залишок ставав твердим при висушуванні в вакуумі. Тверду речовину промивали петролейним ефіром, відфільтровували і сушили в вакуумі з одержанням 5.37 г (90%) відповідного карбоксаміду.

До розчину 5.355 г (11.036 ммоль) карбоксаміду в 20 мл сухого діоксану додавали 4.463 г (11.036 ммоль) реагенту Лоусона. Суміш перемішували впродовж 4 год. із зворотним холодильником. Потім розчинник видаляли в вакуумі. Маслянистий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (петролейний ефір:етилацетат 80:20) з одержанням 1.716 г (31%) відповідного карботіоаміду.

До розчину 1.022 г (2.039 ммоль) карботіоаміду в 20 мл сухого ДМФА додавали 0.5 мл (4.077 ммоль) 1,2-дихлоретил-етилового простого ефіру. Суміш перемішували 2 години при 90°C і потім 2 години при 130°C. Розчинник видаляли в вакуумі, і маслянистий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (петролейний ефір:етилацетат 80:20) з одержанням 180 мг (17%) прикладу 5. Результат РХ/МС МН⁺: 524,9; ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆; CCl₄): δ 7.47-7.53 (1H, t, CH-аром.), 7.58-7.60 (1H, d, CH-аром.), 7.65-7.66 (1H, d, CH-аром.) 7.65-7.67 (1H, d, CH-аром.), 7.71-7.73 (1H, t, CH-аром.), 7.74-7.75 (1H, d, CH-аром.), 7.74-7.75 (1H, s, CH-тіаз.), 7.83 (1H, s, CH-аром.), 7.84-7.85 (1H, s, CH-тіаз.), 7.59 (1H, s, CH-піраз.)

Альтернативний шлях був реалізований для прикладів 29 і 30, і як приклад показаний для 29:

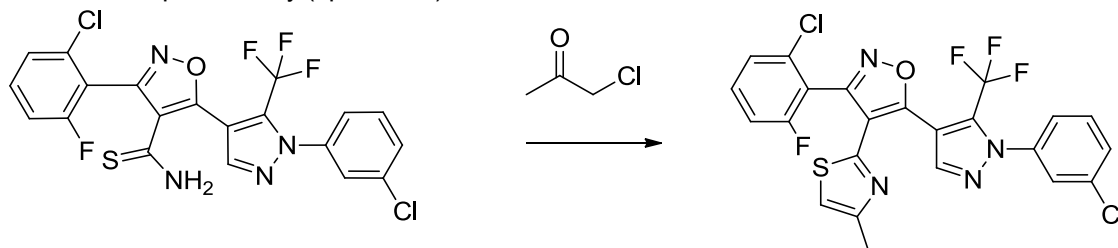


3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбову кислоту (100 мг, 0.21 ммоль), хлорид амонію (10 мг, 0.21 ммоль), HOBt (27.8 мг, 0.21 ммоль) і EDCI (38.3 мг, 0.25 ммоль) розчиняли в 2 мл сухого ДМФА. Додавали N-метилморфолін (104.2 мкл, 2.1 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 72 год. ДМФА видаляли шляхом упарювання. Додавали водний розчин водної 5% лимонної кислоти. Осад відфільтровували і сушили. Суміш очищали за допомогою пТШХ (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) з одержанням 50 мг (вихід 50 %) відповідного карбоксаміду.

Стадію з реагентом Лоусона виконували, як описано у межах прикладу синтезу 5.

До розчину 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карботіоаміду (15 мг, 0.03 ммоль) в 0.5 мл етанолу додавали 2-хлорацетальдегід (0.046 мл, 0.4 ммоль). Суміш перемішували впродовж 48 год. при 85°C. Суміш концентрували, розбавляли дихлорметаном і промивали водою (3 х), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержуване масло очищали за допомогою пТШХ (ДХМ : MeOH 100:5) з одержанням 10.4 мг прикладу 29 у вигляді жовтого масла (вихід 66%). Результат РХ/МС МН⁺: 524,57; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,11 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 6H), 7,52 (m, 1H), 8,37 (s, 1H)

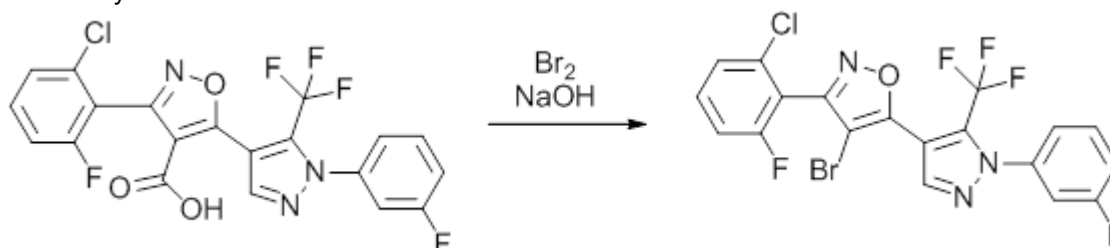
Синтез метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2,4-дифторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилату (приклад 4)



3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карботіоамід (50.0 мг, 0.100 ммоль) і хлорацетон (0.04 мл 0.5 ммоль) розчиняли в 10 мл сухого етанолу. Суміш перемішували при к.т. впродовж 4 год. Очищення продукту досягали за допомогою пТШХ (петролейний ефір:етилацетат 80:20). Висушування у високому вакуумі давало 20 мг (37%) прикладу 4 у вигляді безбарвного масла. Результат РХ/МС МН⁺: 538,76

¹H ЯМР (DMCO-d₆; CCl₄): 2.32 (s, 1H, CH₃), 6.72 (s, 1H, CH-thiaz.), 7.04-7.52 (m, 7H, аром.), 8.33 (s, 1H, CH-піраз.)

Синтез 4-бром-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазолу

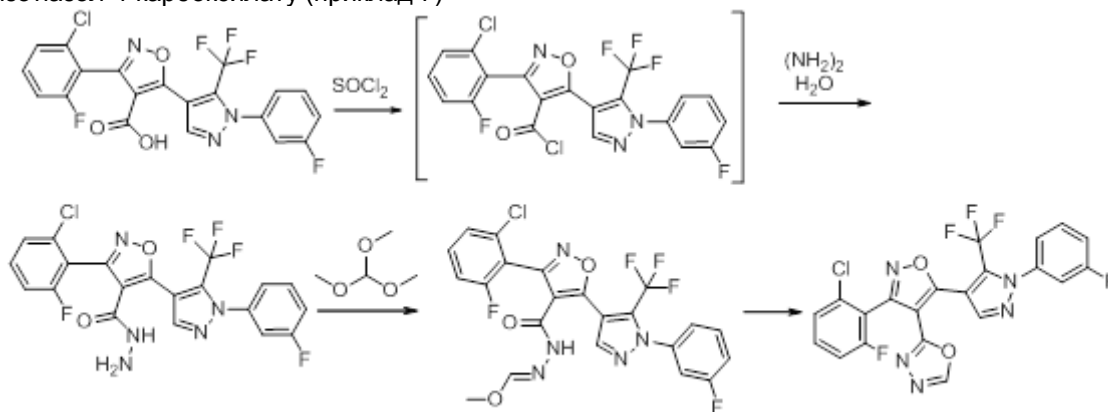


0.32 г (0.70 ммоль) карбової кислоти розчиняли у водн. розчині NaOH (20 мл води + 0.115 г NaOH). До цього розчину при перемішуванні і охолодженні (0-5°C) повільно і по краплях додавали

бром (0.34 г, 2.1 ммоль). Перемішування продовжували впродовж 2 годин при 0-5°C і впродовж 2 днів при к.т. Осад відфільтровували і суспендували в 5% водн. розчині NaOH (10 мл). Після 2 годин перемішування тверді речовини відфільтровували, промивали водою і сушили в вакуумі з одержанням 0.15 г (0.30 ммоль, 42%) бромованого ізоксазолу у вигляді білих кристалів. Результат

5

Синтез метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилату (приклад 7)



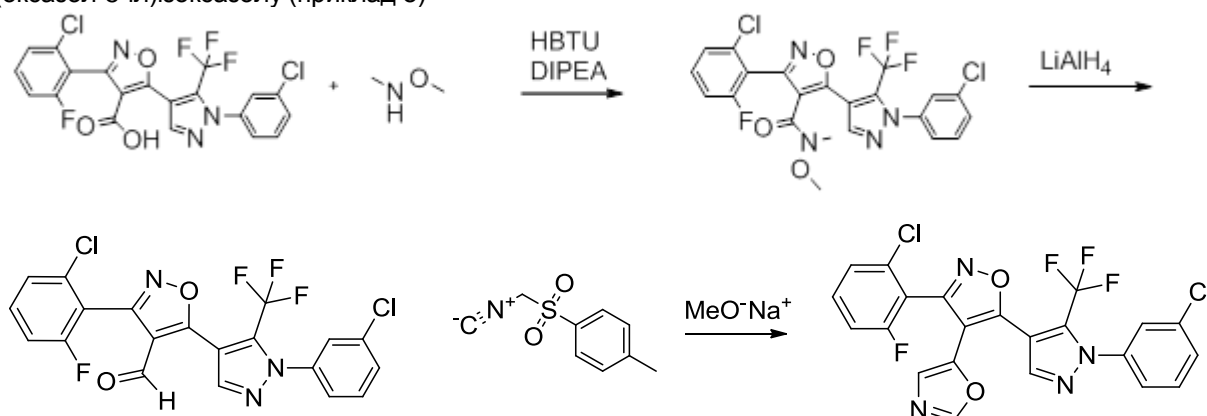
Розчин 102 мг (0.217 ммоль) карбонової кислоти в 8 мл SOCl_2 нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 3 год. Леткі компоненти повністю упарювали в вакуумі. Залишок розчиняли в 8 мл абсолютного діоксану і додавали по краплях до перемішуваної суміші 825 мг $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ і 6 мл абсолютного діоксану. Леткі компоненти упарювали, і для осадження маслянистої рожевої твердї речовини додавали небагато води. Воду видаляли, залишок промивали водою, потім обробляли 5 мл води з 10 краплями AcOH , і на закінчення промивали водою. Продукт частково екстрагували киплячим гептаном (38 мг) і частково екстрагували ефіром з наступною обробкою ефірного розчину гептаном (39 мг). Гідразид одержували із загальним виходом 77 мг (73%).

15

Розчин гідразиду (125 мг, 0.258 ммоль) в 2.0 мл метилового ортоєфіру нагрівали до температури кипіння і негайно охолоджували до к.т. Потім додавали додаткові 2 мл метилового ортоєфіру, і розчин нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1.5 днів. Надлишок ортоєфіру упарювали, залишок обробляли киплячим гептаном і упарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент $\text{EtOAc}/\text{гептан}$ 1/3 - 1/1), фракції з чистим продуктом об'єднували і упарювали з одержанням 47 мг (37%) прикладу 7. Результат

25

Синтез 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-(оксазол-5-іл)ізоксазолу (приклад 8)



30

До розчину 10.8 г (22.2 ммоль) карбонової кислоти, 2.17 г (1 екв.) N,O-диметилгідроксиламіну і 8.42 г (1 екв.) HBTU в ДМФА додавали 3.68 мл DIPEA. Суміш перемішували впродовж ночі при к.т. Розчинник видаляли в вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті і екстрагували за допомогою гідрокарбонату натрію (5%, водн.) і лимонної кислоти (5%, водн.). Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник видаляли в вакуумі. Продукт виділяли за допомогою

35

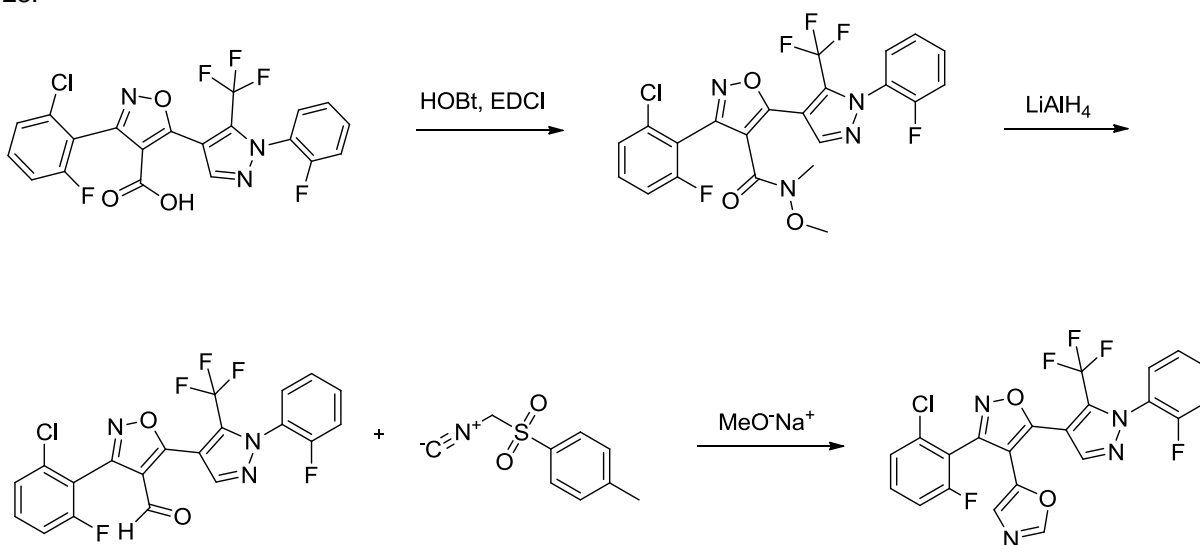
колонкової хроматографії (6:4 петролейний ефір:етилацетат). Одержуваний продукт - амід Вайнреба сушили в вакуумі з виходом 2.28 г (19%).

До охолодженого льодом розчину 1.0 г (1.8895 ммоль) аміду Вайнреба в сухому ТГФ 0.95 мл (0.5 екв. = 2 екв. Н) додавали алюмогідрид літію. Після перемішування впродовж 30 хв., ТШХ (4:1 петролейний ефір:етилацетат) більше не показувала едукту. Для гасіння залишкового алюмогідриду літію, до суміші обережно додавали лід. Для додаткового очищення, розчин розбавляли етилацетатом і три рази екстрагували гідрокарбонатом натрію (5%, водн.) і лимонною кислотою (5%, водн.). Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник видаляли в вакуумі. Одержуваний альдегід сушили в вакуумі з виходом 520 мг (58%).

До розчину 0.5 г (1.0634 ммоль) альдегіду в сухому метанолі (10 мл) під аргонем обережно додавали 5 мл метанолату натрію (із 83 мг натрію в 5 мл сухого метанолу). Після перемішування впродовж 5 хв. при к.т., поетапно додавали 0.25 г (1.2 екв.) TosMIC. Суміш перемішували із зворотним холодильником впродовж 2 годин. Продукт прикладу 8 виділяли за допомогою препаративної ВЕРХ/МС з виходом 128 мг (24%). Результат РХ/МС МН+: 508.78

¹H ЯМР (DMSO-d₆; CCl₄): 6.92 (1H, s, CH-оксазол), 7.49-7.78 (6H, m, CH-аром.), 7.87 (1H, s, CH-аром.), 8.41 (1H, s, CH-оксазол), 8.50 (1H, s, CH-піраз.)

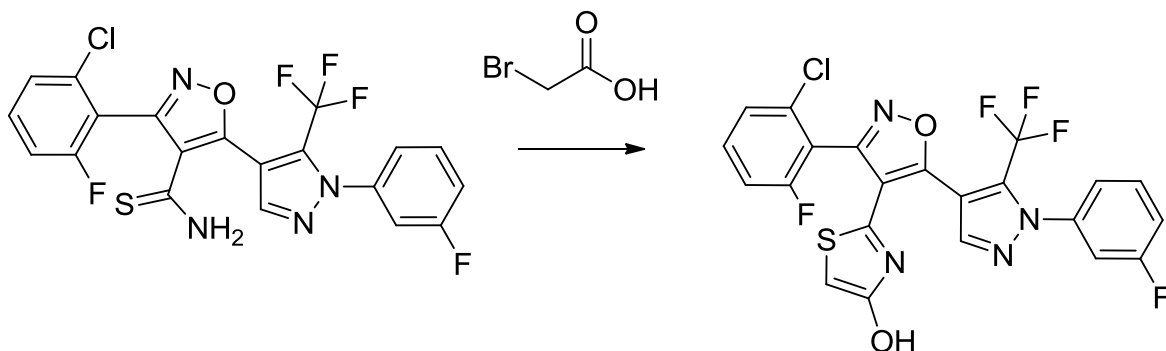
Альтернативний шлях був реалізований для прикладів 28, 32 і 33, і як приклад показаний для 28:



3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонову кислоту (0.3 г, 0.64 ммоль), N,O-диметилгідроксиламін (0.062 г, 0.64 ммоль), HOBt (0.082 г, 0.064 ммоль) і EDCI (0.118 г, 0.76 ммоль) розчиняли в 3 мл сухого ДМФА. Додавали N-метилморфолін (104 мкл, 6.4 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. ДМФА видаляли шляхом упарювання. Додавали водний розчин 5% лимонної кислоти. Осад відфільтровували і сушили. Продукт очищали за допомогою пТШХ (РЕ/ЕЕ 7/3) з одержанням аміду Вайнреба у вигляді оранжевої твердої речовини (149 мг, вихід 45%). Наступні стадії виконували, як описано для прикладу синтезу 8.

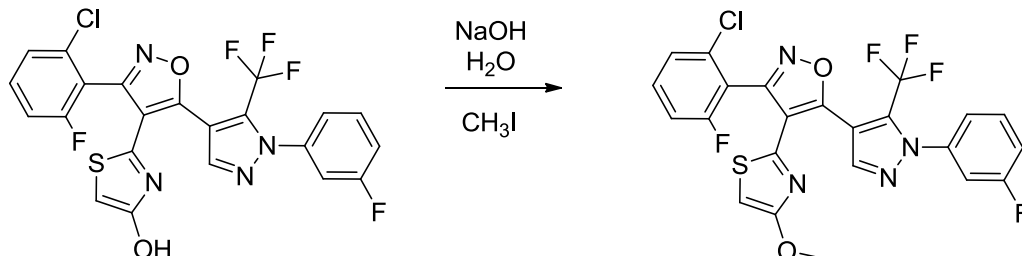
В межах останньої стадії цього шляху синтезу, в подібних перетвореннях в деяких випадках спостерігалось утворення побічних продуктів в результаті заміни ароматичного замісника - фтора на метанолат, що приводить до прикладів 31 і 34.

Синтез 2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)тіазол-4-олу (приклад 9)



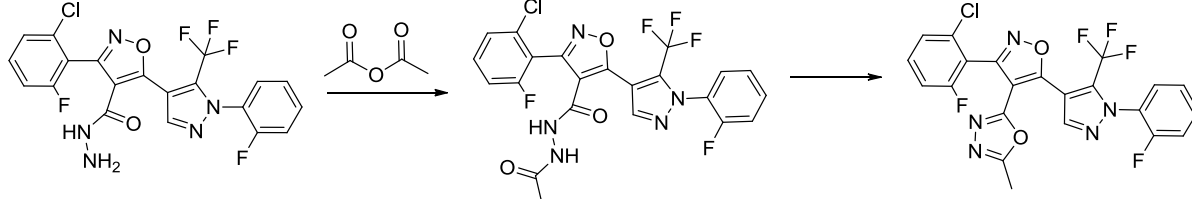
Суміш 0.145 г (0.03 ммоль) вищезазначеного тіоаміду, 0.60 г (0.42 ммоль) бромоевеної кислоти і 5 мл толуолу нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год. Потім реакційну суміш упарювали в вакуумі. В'язке масло промивали водою і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи CCl_4 , потім $\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4$ (1:1, об./об.) як елюенти. Вихід склоподібної речовини прикладу 9 складав 0.063 г (40%). Результат РХ/МС MH^+ : 525.01; ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$; CCl_4): 7.60-7.94 (7H, m, CH-аром.), 8.62 (1H, s, CH-піраз.), 8.84 (1H, s, CH-тіазол), 10.81 (1H, s, OH)

Синтез 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-4-(4-метокситіазол-2-іл)ізоксазолу (приклад 10)



До перемішаного розчину 52 мг (0.1 ммоль) гідроксилтіазолу (приклад 9) в 5 мл діоксану додавали по черзі невеликими порціями 0.140 г (1.0 ммоль) CH_3I і розчин 40 мг (1.0 ммоль) NaOH в 1 мл води. рН необхідно було підтримувати на значенні 8-9, а температуру - на позначках 40-50°C. Потім реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при 40-50 °C, розбавляли за допомогою 15 мл води, нейтралізували за допомогою HCl до рН 6-7. В'язке масло екстрагували за допомогою CCl_4 , сушили MgSO_4 і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи CCl_4 , потім $\text{CHCl}_3 / \text{CCl}_4$ (1:1, об./об.) як елюенти. Вихід склоподібної речовини прикладу 10 складав 20 мг (37%). Результат РХ/МС MH^+ : 539.03; ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$; CCl_4): 3.73 (3H, s, CH_3), 6.59 (1H, s, CH-тіазол), 7.52-7.78 (7H, m, CH-аром.), 8.62 (1H, s, CH-піраз.)

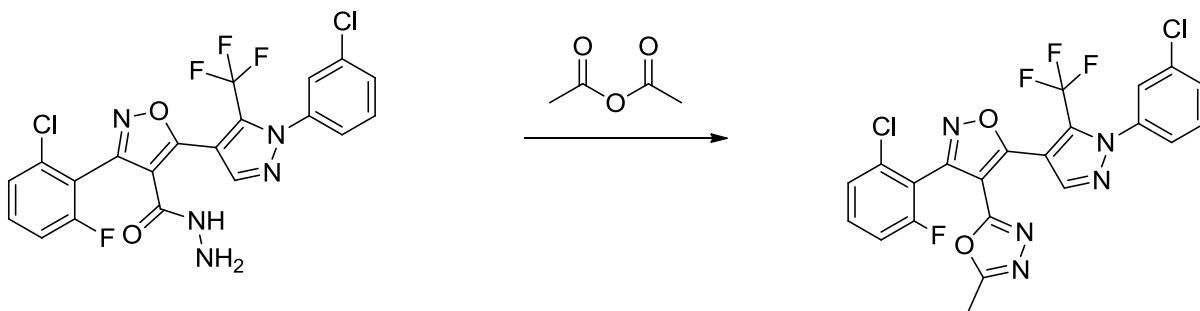
Синтез 2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-5-метил-1,3,4-оксадіазолу (приклад 11)



Розчин 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-[1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл]ізоксазол-4-карбогідрозиду (66 мг, 0.137 ммоль) в оцтовому ангідриді (3.5 г) витримували в запаяній трубці при 140°C впродовж 18 годин. Розчинник видаляли в вакуумі. Залишок повторно упарювали з етанолом, і обробляли киплячим гептаном. Концентрування і охолодження гептанового екстракту давало тверду речовину. Колонкова хроматографія на силікагелі (елюент EtOH/гептан, 1/1) давала 40 мг (58%) безбарвного порошку прикладу 11. Результат РХ/МС MH^+ : 508.05

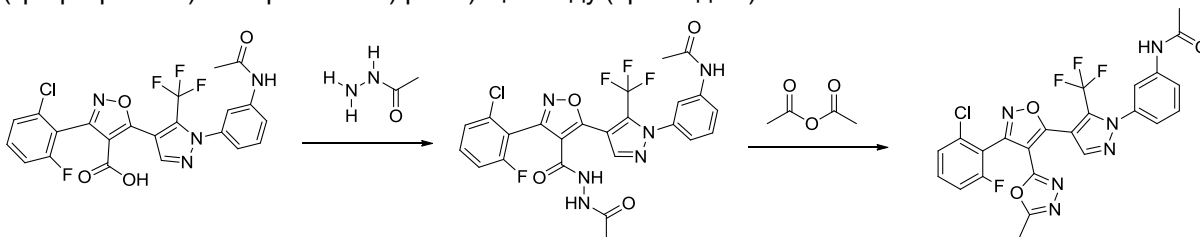
^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ м.д. 2.44 (s, 3 H) 7.28 - 7.35 (m, 1 H) 7.41 - 7.49 (m, 3 H) 7.69 (s, 3 H) 8.48 (d, J=0.50 Гц, 1 H)

Альтернативно, реакція може бути виконана при мікрохвильовому опроміненні, як реалізовано для прикладів 4, 10, 18, 19 і 26, і як приклад показано для 4.



Подібну суміш, утворену у межах прикладу синтезу 11, що складається з гідразиду в оцтовому ангідриді, нагрівали при мікрохвильовому опроміненні при 140°C впродовж 6 год. Суміш розбавляли дихлорметаном і промивали водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Продукт очищали за допомогою пТШХ (ЕЕ/РЕ 1:1).

Синтез N-(3-(4-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)ізоксазол-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)феніл)ацетаміду (приклад 11)

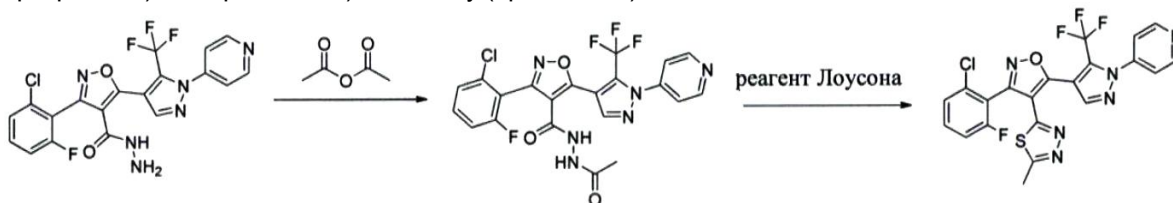


5-(1-(3-ацетамідофеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл) ізоксазол-4-карбовону кислоту (100 мг, 0.196 ммоль), ацетгідрозид (16.0 мг, 0.216 ммоль) і НАТУ (97.1 мг, 0.255 ммоль) розчиняли в ТГФ (2.00 мл). Додавали DIPEA (268 мкл, 0.589 ммоль) і одержувану суміш перемішували при к.т. впродовж 3.5 год. Додавали додатковий ацетгідрозид (160 мг) і НАТУ (100 мг), і перемішування продовжували при к.т. впродовж 19 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою CH_2Cl_2 (40 мл) і промивали 1 н. водн. HCl (1 x 20 мл) і водою (2 x 20 мл). Об'єднані водні шари повторно екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 (20 мл) і об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували в вакуумі. Залишок очищали за допомогою пТШХ ($\text{EtOAc}/\text{MeOH} = 9:1$) з одержанням 34 мг проміжної сполуки у вигляді коричневого масла (вихід 31 %).

Проміжну сполуку N-(3-(4-(4-(2-ацетилгідрозинкарбоніл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)феніл)ацетамід (25.0 мг, 0.044 ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (1.50 мл). Додавали оцтовий ангідрид (104 мкл, 1.1 ммоль), і реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі до 140 °C впродовж 8 год. Реакційну суміш розбавляли водою (40 мл) і екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 (3 x 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (10 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували в вакуумі.

Залишок очищали за допомогою пТШХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$) з одержанням 2.6 мг прикладу 11 у вигляді жовтої твердої речовини (вихід 8%). Результат РХ/МС MH^+ : 546,87; ^1H ЯМР (MeOD): δ м.д.: 2,05 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 7,20 (m, 2H), 7,33-7,61 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 8,39 (s, 1H)

Синтез 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-(1-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазолу (приклад 22)



До розчину 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбогідрозиду (0.03 г, 0.06 ммоль) в оцтовій кислоті (0.03 мл) додавали оцтовий ангідрид (0.01 мл, 0.06 ммоль). Суміш перемішували при к.т. впродовж 2 год. Суміш розбавляли дихлорметаном і промивали водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 29 мг проміжної сполуки у вигляді коричневого масла.

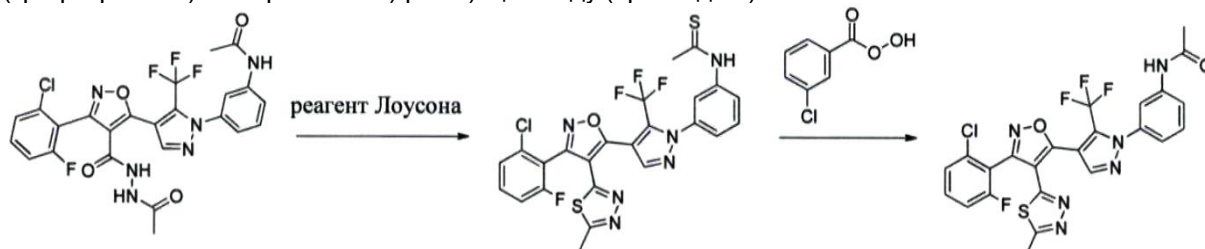
До розчину N'-ацетил-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбогідрозиду (0.029 мг, 0.01 ммоль) в діоксані (1.5 мл) додавали реагент Лоусона (23.1 мг, 0.01 ммоль). Суміш перемішували при нагріванні із зворотним холодильником впродовж

30 хв. Суміш потім розбавляли дихлорметаном і промивали водою (3 х), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску.

Продукт очищали за допомогою пТШХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:5) з одержанням 7.7 мг прикладу 22 у вигляді масла (вихід 26%). Результат РХ/МС MH^+ : 506,69; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ м.д.: 2,27 (s, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,58 (d, 1H)

Приклади 20, 21, 23, 27 і 3 синтезували аналогічно прикладу 22.

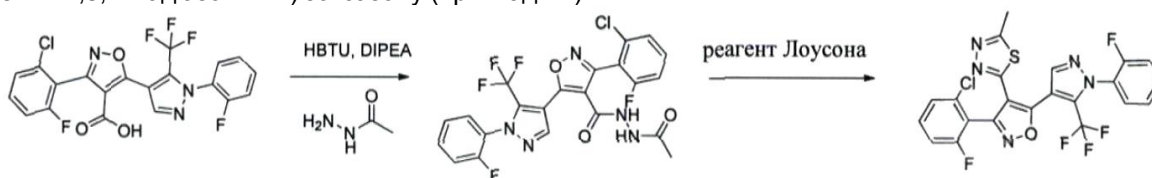
Синтез N-(3-(4-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ізоксазол-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)феніл)ацетаміду (приклад 12)



Обробка N-(3-(4-(4-(2-ацетилгідазинкарбоніл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)феніл)ацетаміду реагентом Лоусона відповідно до методики, що описана для прикладу 22, привела до утворення тіадіазолу, але одночасно і до утворення тіоаміду в арильному заміснику на піразольному кільці. Для регенерації ацетиламіно замісника, N-(3-(4-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ізоксазол-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)феніл)етантіоамід (19.0 мг, 0.032 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (2.0 мл). Додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (70%, 16.2 мг, 0.065 ммоль), і одержувану суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. Реакційну суміш розбавляли насич. Na_2SO_3 (10 мл) і енергійно перемішували впродовж 10 хв. Потім додавали насич. NaHCO_3 (10 мл), і суміш екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 (3 x 15 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим NaHCO_3 (10 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували в вакуумі.

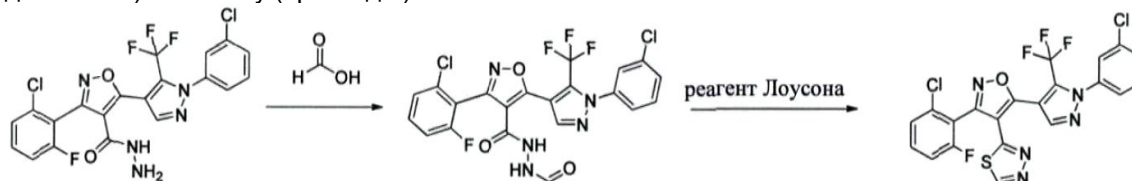
Залишок очищали за допомогою пТШХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 95:5) з одержанням 10.2 мг жовтої твердої речовини (вихід 37 %). Результат РХ/МС MH^+ : 562,75; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ м.д.: 2,10 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 7,11 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,35-7,48 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 8,21 (s, 1H)

Синтез 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ізоксазолу (приклад 12)



3.44 г (7.3 ммоль) 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонової кислоти розчиняли в 19 мл ДМФА. При к.т. додавали 2.92 г (7.7 ммоль) HBTU і 6.06 мл (36.65 ммоль) DIPEA. Після 20 хв. перемішування при к.т. додавали 1.63 г (22 ммоль) гідазиду оцтової кислоти і суміш перемішували при к.т. впродовж ночі. Суміш розбавляли етилацетатом (60 мл) і промивали 60 мл води. Водний шар повторно екстрагували за допомогою ЕЕ і об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували, і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою пТШХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5) з одержанням 1.3 г проміжної сполуки у вигляді оранжевої твердої речовини (вихід 34%). Утворення тіадіазолу із проміжної сполуки досягалося з використанням реагенту Лоусона відповідно до методики, що описана для прикладу 22.

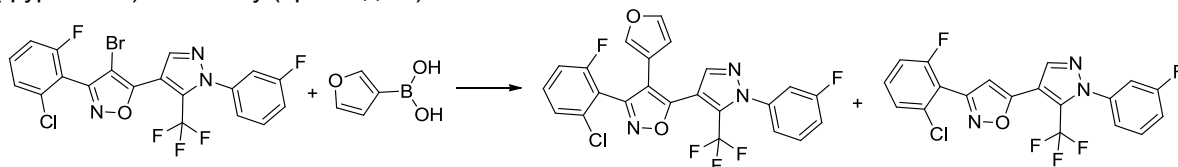
Синтез 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)ізоксазолу (приклад 8)



3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбогідазид (85 мг, 0.2 ммоль) обробляли мурашиною кислотою (6.4 мкл, 0.2 ммоль). Суміш перемішували при к.т. впродовж 72 год. До реакційної суміші додавали воду, одержуваний осад збирали, промивали водою і сушили в вакуумі з одержанням 61 мг проміжної сполуки у вигляді

безбарвної твердої речовини. До розчину проміжної сполуки - 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-N'-формілізоксазол-4-карбогідрозиду (20 мг, 0.038 ммоль) в діоксані (2 мл) додавали реагент Лоусона (0.033 мл, 0.1 ммоль). Суміш перемішували при нагріванні із зворотним холодильником впродовж 3 год. Суміш розбавляли дихлорметаном і промивали водою (3 х), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Продукт очищали за допомогою пТШХ (ЕЕ/РЕ 1:1) з одержанням 6 мг прикладу 8 у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід 31 %). Результат РХ/МС МН⁺: 525,72; ¹Н ЯМР (MeOD): δ 7,35 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,59-7,71 (m, 5H), 8,37 (s, 1H), 9,38 (s, 1H)

Синтез 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-(фуран-3-іл)ізоксазолу (приклад 13)



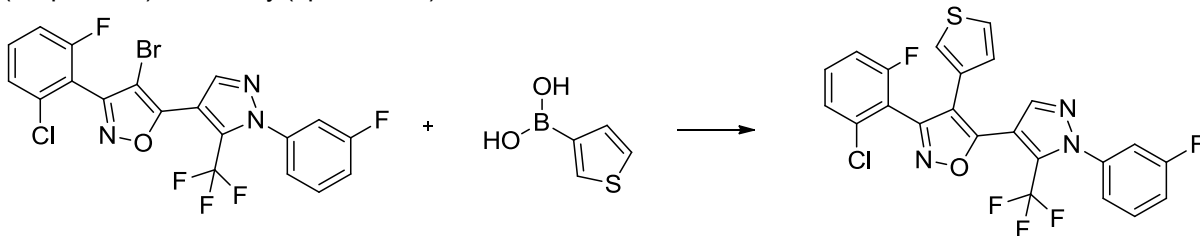
У пробірку завантажували 4-бром-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол (30 мг, 0.06 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0.010 г), 1.5 мл 1,2-диметоксietану і продували аргонм. Потім додавали фуран-3-ілборонову кислоту (0.012 г, 0.1 ммоль) і водний розчин карбонату цезію (0.05 г в 0.2 мл). Реакційну суміш нагрівали при мікрохвильовому опроміненні до 100°C впродовж 2 год. Розчинник упарювали, і продукт виділяли за допомогою колонкової хроматографії (гексан: етилацетат 25 : 1) з одержанням 5 мг (17%) жовтуватого твердої речовини прикладу 13. Як головну побічну реакцію, спостерігали гідродібромовування.

Результат РХ/МС МН⁺: 492.05; ¹Н ЯМР (CDCl₃; CCl₄): 6.18 (1H, m, CH-фурил), 7.12-7.53 (9H, m, CH-аром.+ CH-фурил), 7.91 (1H, s, CH-піраз.)

Приклад 17 одержували за аналогією з прикладом 13.

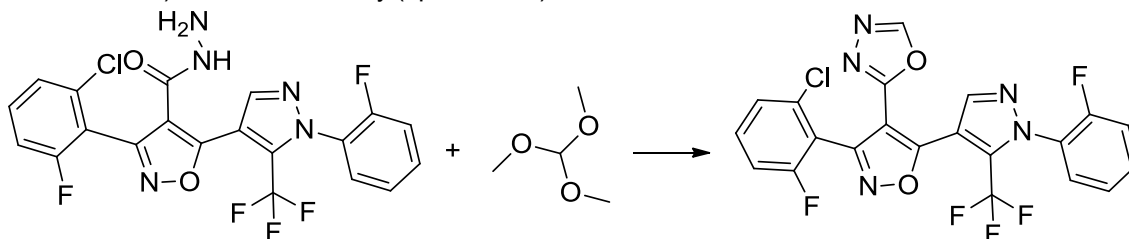
Подібну методику застосовували для синтезу прикладів 14, 6, 7, 9 і 24, замінюючи тільки тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) на дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (для прикладу 14), і, для прикладів 6, 7, 9 і 24, також замінюючи водний розчин карбонату цезію водним розчином карбонату натрію.

Синтез 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-(тіофен-3-іл)ізоксазолу (приклад 16)



У пробірку для мікрохвильової печі завантажували 4-бромізоксазол (0.03 г, 0.06 ммоль), Pd(PPh₃)Cl₂ (0.003 г), DME (1.5 мл), і продували аргонм. Потім додавали 3-тієнілборонову кислоту (0.014 г, 0.1 ммоль) і водний розчин Cs₂CO₃ (0.05 г в 0.2 мл). Реакційну суміш нагрівали при мікрохвильовому опроміненні до 100°C впродовж 1.5 год. Розчинник упарювали, і одержувану суміш розділяли за допомогою колонкової хроматографії (гексан, гексан:EtOAc 50:1, гексан:EtOAc 25:1) з одержанням 0.010 г цільового продукту (вихід 33%).; ¹Н ЯМР (CDCl₃): 6,85 (1H, m, CH-тієніл), 7,04 (1H, m, CH-тієніл), 7,11 (1H, m, CH-аром.), 7,24-,54 (7H, m, CH-аром.+CH-тієніл), 7,80 (1H, s, CH-піраз.).

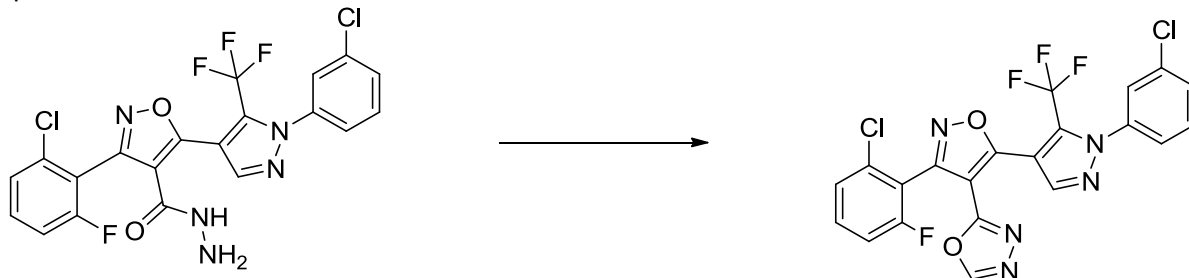
Синтез 2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-1,3,4-оксадіазолу (приклад 15)



Розчин 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-

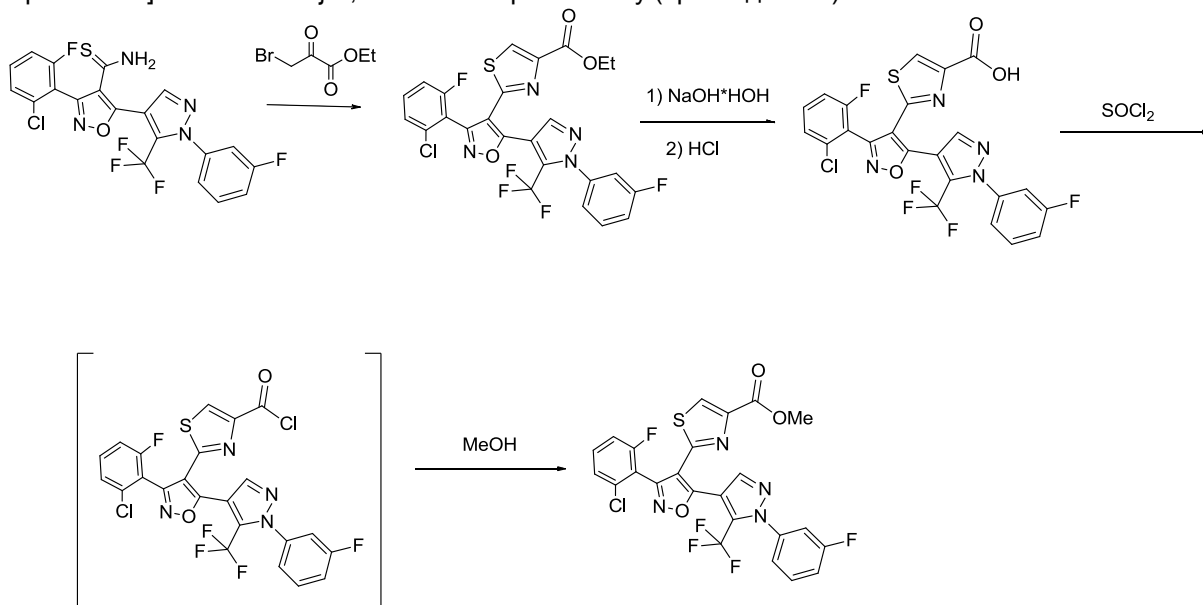
4-карбогідразиду (0.076 г, 0.157 ммоль) в 4 г триметилортоформіату витримували в запаяній трубці при 125°C впродовж 3 днів. Розчин упарювали насухо і залишок кристалізували з гептану з одержанням 36 мг (46%) жовтуватого твердої речовини прикладу 15. Результат РХ/МС МН+: 493.75; ¹Н ЯМР (метанол-d₄; 400 МГц) δ м.д.: 7.30-7.35 (1H, m, CH-аром.), 7.42-7.48 (3H, m, CH-аром.), 7.60-7.70 (3H, m, CH-аром.), 8.51 (1H, s, CH-оксадіазол), 8.93 (1H, s, CH-піраз.)

Варіант цієї методики застосовували для синтезу прикладів 5, 13, 14, 15, 16, 17 і 25, і як приклад показаний для 5:



Вищезгадану суміш гідразида і триметилортоформіату (порівн. синтез прикладу 15) нагрівали при мікрохвильовому опроміненні до 125°C впродовж 8 год. Суміш розбавляли дихлорметаном і промивали водою (3 х), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Продукт очищали за допомогою пТШХ ЕЕ/РЕ 1:1 з одержанням 6 мг прикладу 5 у вигляді білої твердої речовини (вихід 24 %).

Синтез метил і етил 2-{3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-[1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл]ізоксазол-4-іл}-1,3-тіазол-4-карбоксилату (прикладі 1 і 2)



Суміш карботіоаміду (0.242 г, 0.5 ммоль) і етилбромпірувату (0.118 г, 0.6 ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 3 год. в 2 мл сухого діоксану. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли 20 мл води. Одержуване масло відокремлювали шляхом декантування, розчиняли в CCl₄, сушили MgSO₄. Сполуку очищали за допомогою колонкової хроматографії із застосуванням силікагелю і CCl₄, і потім CHCl₃ як елюентів з одержанням 0.17 г прикладу 1 у вигляді масла (вихід 59%).

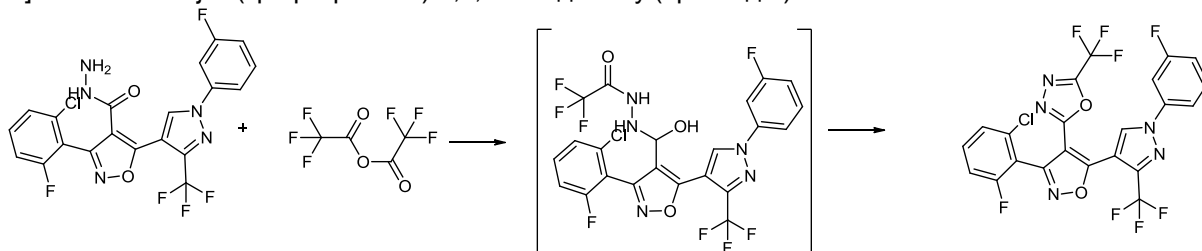
¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8.76 (1H, s, H_{тіазол}), 8.50 (1H, s, H_{піразол}), 7.80...7.53 (7H, m, H_{аром.}), 4.28 (2H, q, J=7.3 Гц, CH₂), 1.27 (3H, t, J=7.3 Гц, Me).

Переетерифікація сполуки прикладу 1 в сполуку прикладу 2 досягалася наступним чином:

До киплячого розчину 0.118 г (0.2 ммоль) складного етилового ефіру в 5 мл етанолу додавали розчин 0.08 г (2 ммоль) NaOH в 0.5 мл води. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 10 хв., потім охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою, підкисляли до pH 3-4 і концентрували до об'єму 1 мл. Кислоту екстрагували за допомогою 10 мл CH₂Cl₂ і сушили над MgSO₄. До розчину додавали 0.1 мл (1.4 ммоль) SOCl₂, і суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1 год. Суміш упарювали в вакуумі. Залишок вносили в 2 мл сухого метанолу і нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 20 хв. Потім

суміш концентрували в вакуумі і розбавляли 10 мл води. Продукт екстрагували за допомогою 10 мл CH_2Cl_2 і сушили над MgSO_4 . Розчин упарювали в вакуумі з одержанням прикладу 2 у вигляді склоподібної твердої речовини (0.063 г, 56 %). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 8.72 (1H, s, $\text{H}_{\text{триазол}}$), 8.52 (1H, s, $\text{H}_{\text{піразол}}$), 7.82-7.53 (7H, m, $\text{H}_{\text{аром}}$), 3.82 (3H, s, OMe).

5 Синтез 2-{3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-[1-(3-фторфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл]ізоксазол-4-іл}-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадіазолу (приклад 6)



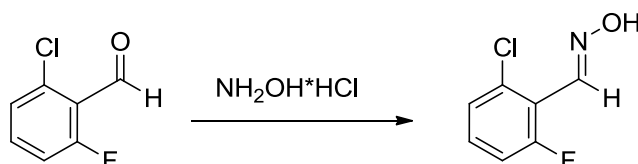
10 Розчин 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-[1-(3-фторфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл]ізоксазол-4-карбогідрозиду (158 мг, 0.327 ммоль) і ангідриду трифтороцтової кислоти (342 мг, 1.628 ммоль) в 9 г абсолютного діоксану нагрівали зі зворотним холодильником. ТШХ показувала проміжний продукт, який поступово перетворювався на цільовий 1,3,4-оксадіазол. Після нагрівання впродовж 3 днів, суміш упарювали насухо. Маслянистий залишок екстрагували за допомогою киплячого гептану, гептанові екстракти об'єднували і упарювали насухо. Маслянистий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюент EtOAc /гептан, 1/2 з одержанням 18 мг чистого прикладу 6 у вигляді в'язкого масла (вихід 10%). ^1H ЯМР (CDCl_3 ; CCl_4): δ 7.24 (t, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.41 (m 2H), 7.55 (m, 2H), 8.38 (s, 1H)

Синтез сполук ілюстративних прикладів описується нижче:

1. Синтез сполук формули (I)

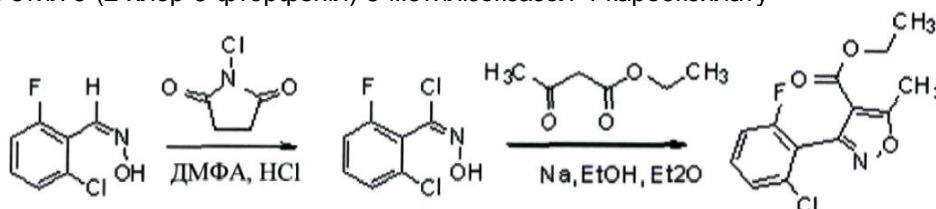
20 Сполуки формули (I) одержували шляхом синтезу, описаним у схемі (1). Метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-карбоксилат був придбаний в Apollo Scientific Ltd, Whitefield Rd, Bredbury, Stockport, Cheshire, SK6 2QR. Реагент Бредерека (трет-бутоксис-бис(диметиламіно)метан) був придбаний в Apollo Scientific Ltd, Whitefield Rd, Bredbury, Stockport, Cheshire, SK6 2QR. Трифтороцтовий ангідрид був придбаний в Acros Organics BVBA, Janssen Pharmaceuticaaan 3a, 2440 Geel, Бельгія. Гідрохлорид 3-хлорфенілгідрозину був придбаний в Alfa Aesar, 26 Parkridge Road, Ward Hill, MA 01835, США.

Синтез бензальдоксимних похідних, як приклад показаний для оксиму 2-хлор-6-фторбензальдегіду



30 До перемішуваної суміші 2-хлор-6-фторбензальдегіду (5 г, 31.5 ммоль), етанолу (10 мл), льоду і води (30 мл) і гідрохлориду гідроксиламіну (2.8 г, 40.3 ммоль) додавали водний розчин NaOH (3.6 г, 90 ммоль в 5 мл води). Суміш перемішували впродовж години і екстрагували за допомогою 40 мл ефіру для видалення забруднень. Водний шар нейтралізували за допомогою HCl і екстрагували ефіром (2x50 мл). Екстракти сушили над Na_2SO_4 і упарювали з одержанням 5.19 г альдоксиму (вихід 93%).

Синтез етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-карбоксилату

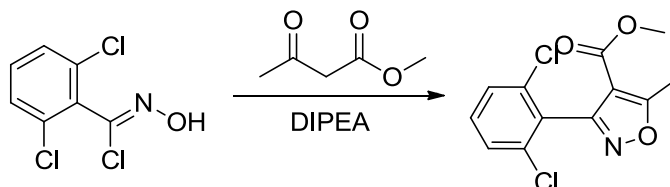


40 До розчину (E)-2-хлор-6-фторбензальдегідоксиму (2 г) в 10 мл диметилформаміду (ДМФА) при кімнатній температурі додавали 0.23 г N-хлорсукциніміду (NCS). В ДМФА розчин барботували сухий хлороводень до тих пір, поки температура реакції не піднялася до 35°C . Потім порціями додавали 1.21 г N-хлор-сукциніміду, і температуру витримували на рівні $35 - 45^\circ\text{C}$. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в 30 мл льоду і екстрагували за допомогою ефіру. Об'єднані екстракти сушили і упарювали з одержанням 2.5 г 2-хлор-6-фтор-N-

гідроксибензімідоїлхлориду у вигляді жовтого масла.

Розчин етилнатрійацетоацетату [з натрію (0.33 г), сухого етанолу (10 мл) і етилацетоацетату (1.75 г)] повільно додавали до перемішаного розчину гідроксамойлхлориду (2.5 г) в 20 мл ефіру при 0 - 3°C. Суміші давали нагрітися до кімнатної температури впродовж ночі, і розчинник упарювали в вакуумі. Залишок струшували з водою і ефіром, ефірний екстракт упарювали і продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (гексан) з одержанням 2.2 г етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-карбоксилату у вигляді безбарвного масла. Результат РХ/МС [M+H]⁺: 283.95; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆; CCl₄): 0.98-1.03 (3H, t, CH₃), 2.77 (3H, s, CH₃), 4.05-4.12 (2H, q, CH₂), 7.39-7.67 (3H, m, CH-аром.)

Синтез метил 3-(2,6-дихлорфеніл)-5-метилізоксазол-4-карбоксилату



До розчину 0.1 г (0.4455 ммоль) альфа-хлор-2,6-дихлорбензальдоксиму в 5 мл метил 3-оксобутаноату додавали 0.11 мл (1.5 екв.) діізопропілетиламіну. Суміш перемішували впродовж 24 год., потім етилацетат видаляли в вакуумі. Залишок сушили у високому вакуумі і сирий продукт розтирали у воді до тих пір, поки він не став твердим. Тверду речовину відфільтровували і додатково очищали за допомогою перекристалізації із суміші вода-метанол. Кристали відфільтровували, промивали водою і сушили при зниженому тиску з одержанням 248 мг (87%) метил 3-(2,6-дихлорфеніл)-5-метилізоксазол-4-карбоксилату. Результат РХ/МС [M+H]⁺: 286.12; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆; CCl₄): 2.77 (3H, s, CH₃-ізоксазол), 3.28 (3H, s, CH₃-метокси), 7.54-7.65 (3H, m, ароматичний).

Виходячи з або незаміщеного бензальдегіду, 4-хлорбензальдегіду, 2-фторбензальдегіду, 2-хлорбензальдегіду, 2,4-дихлорбензальдегіду, 4-метоксибензальдегіду, 3-фторбензальдегіду, 2,6-дихлорбензальдегіду, 2,4-дихлорбензальдегіду, 3-фторізонікотинальдегіду, або 3,5-дихлорізонікотинальдегіду, і використовуючи або метил, або етил 3-оксобутаноат, вищезазначені шляхи синтезу застосовували для синтезу всіх по-різному заміщених метил або етил 5-метил-3-фенілізоксазол-4-карбоксилатних елементів структури, необхідних для одержання відповідних прикладів даного винаходу, наприклад, таких як:

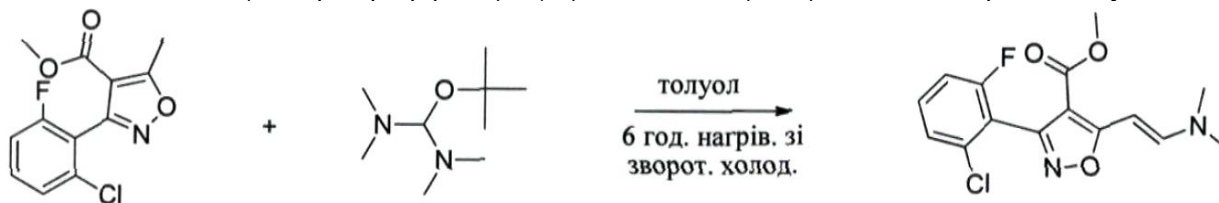
Етил 3-(2,4-дихлорфеніл)-5-метилізоксазол-4-карбоксилат, масло, вихід 82%

¹H ЯМР (ДМСО-D₆, CCl₄): 1.10 (3H, t, CH₃), 2.74 (3H, s, CH₃), 4.10 (2H, q, CH₂), 7.42 (1H, d, CH-аром.), 7.47 (1H dd, CH-аром.), 7.59 (1H, d, CH-аром.).

Метил 3-(4-метоксифеніл)-5-метилізоксазол-4-карбоксилат, вихід 65%

¹H ЯМР (DCCl₃): 2.71 (3H, s, CH₃), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.85 (3H, s, OCH₃), 6.97 (2H, АВ-сист., CH-аром.), 7.60 (2H АВ-сист., CH-аром.).

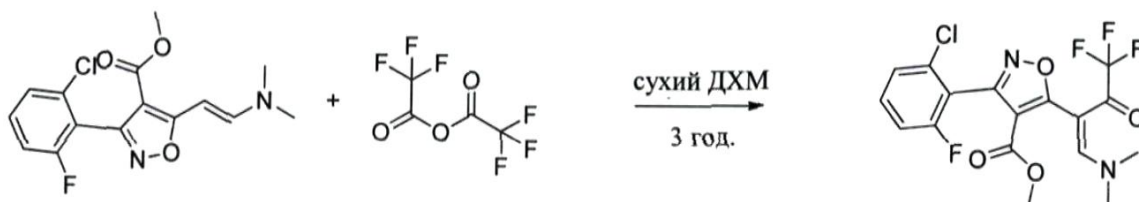
Синтез метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(2-(диметиламіно)вініл)ізоксазол-4-карбоксилату



До розчину 0.1 г (0.3708 ммоль) метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-карбоксилату в 10 мл сухого толуолу додавали 0.15 мл (0.7417 ммоль) трет-бутоксис(диметиламіно)метану. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 6 год.

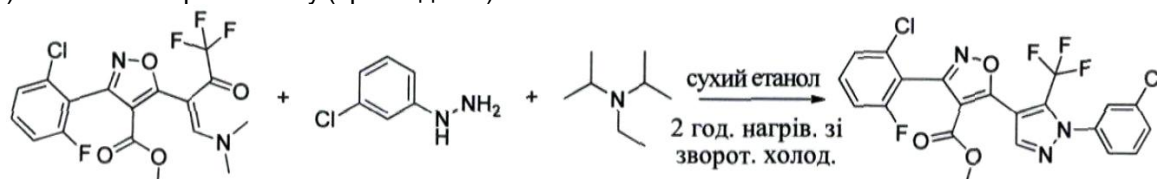
Суміш концентрували в вакуумі і сушили у високому вакуумі. До маслянистого залишку додавали петролейний ефір, в результаті чого формувався кристалічний продукт. Продукт збирали шляхом фільтрування і одержували 0.070 г (вихід від теорії: 58%) чистого продукту. Результат РХ/МС [M+H]⁺: 325.0; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆; CCl₄): 3.02 (6H, s, N-CH₃), 3.53 (3H, s, CH₃), 5.54-5.58 (1H, d, CH), 7.72-7.76 (1H, d, CH), 7.32-7.38 (1H, dd, CH-аром.), 7.44-7.47 (1H, d, CH-аром.), 7.56-7.58 (1H, d, CH-аром.).

Синтез метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(диметиламіно)-4,4,4-трифтор-3-оксобут-1-ен-2-іл)ізоксазол-4-карбоксилату



До розчину 0.5 г (1.5397 ммоль) метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-[2-(диметиламіно)вініл]ізоксазол-4-карбоксилату в 20 мл сухого дихлорметану додавали по краплях при охолодженні на льодяній бані 0.32 мл (2.309 ммоль) трифтороцтового ангідриду. Реакційну суміш перемішували впродовж 3 год. при кімнатній температурі. Пізніше суміш концентрували в вакуумі і сушили у високому вакуумі. Маслянистий залишок кристалізували з петролейного ефіру, і продукт збирали шляхом фільтрування з одержанням 0.604 г (вихід від теорії: 94%) чистого продукту. Результат РХ/МС $[M+H]^+$: 420.9; 1H ЯМР (ДМСО- d_6 ; CCl_4): 2.63 (3H, s, N-CH₃), 3.40 (3H, s, N-CH₃), 3.59 (3H, s, CH₃), 7.40-7.46 (1H, dd, CH-аром.), 7.51-7.55 (1H, d, CH-аром.), 7.64-7.66 (1H, d, CH-аром.), 8.12 (1H, s, CH).

Синтез метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилату (приклад I-11)



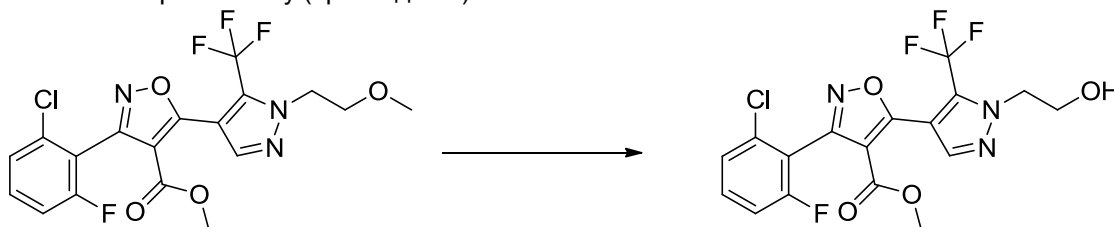
До розчину 0.5047 г (1.1994 ммоль) метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(диметиламіно)-4,4,4-трифтор-3-оксобут-1-ен-2-іл)ізоксазол-4-карбоксилату в сухому етанолі додавали 0.1790 г (0.9995 ммоль) 3-хлорфенілгідазину і 0.17 мл (0.9995 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну (DIPEA). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год.

Продукт виділяли з застосуванням колонкової хроматографії (петролейний ефір:діетиловий ефір 80:20), і одержували 0.305 г (вихід від теорії: 61%) чистого продукту (приклад I-11). Результат РХ/МС $[M+H]^+$: 499.8; 1H ЯМР (ДМСО- d_6 ; CCl_4): 3.66 (3H, s, CH₃), 7.45-7.50 (1H, dd, CH-аром.), 7.55-7.58 (1H, d, CH-аром.), 7.65-7.77 (1H, d, CH-аром.), 7.65-7.77 (1H, dd, CH-аром. фенілгідазин), 7.65-7.77 (1H, d, CH-аром. фенілгідазин), 7.85 (1H, s, CH-аром. фенілгідазин), 8.56 (1H, s, 1-піразол)

Синтез складних метилових ефірів - сполук прикладів I-1, I-3, I-4, I-5, I-7, I-12, I-14, I-33, I-46, I-47, I-48, I-50, I-51, I-52, I-53, I-54, I-61, I-67, I-68, I-69, I-70, I-73, I-74, I-79, I-80, I-81, I-82, I-84, I-85, I-86, I-87, I-88, I-92, I-95, I-96, I-97, I-106, I-107, I-109, I-111, I-116, I-119, IB-20 і IB-30 проводили за аналогією з вищезазначеним синтезом сполуки прикладу I-11, використовуючи відповідним чином заміщені метил 5-(1-(диметиламіно)-4,4,4-трифтор-3-оксобут-1-ен-2-іл)-3-фенілізоксазол-4-карбоксилатні елементи структури і відповідним чином заміщені похідні арилгідазину.

Наступні приклади синтезували аналогічно, але з використанням неарильного гідазину: приклади I-28, I-65, I-66, I-102, I-103 і I-104, що включають використання ізобутілгідазину, (2,2,2-трифторетил)гідазину, ізопропілгідазину, (2-метоксіетил)гідазину і 1,1-діоксиду 3-гідазинілтетрагідротіофену, і 1-(2-гідазинілетил)піперидину відповідно.

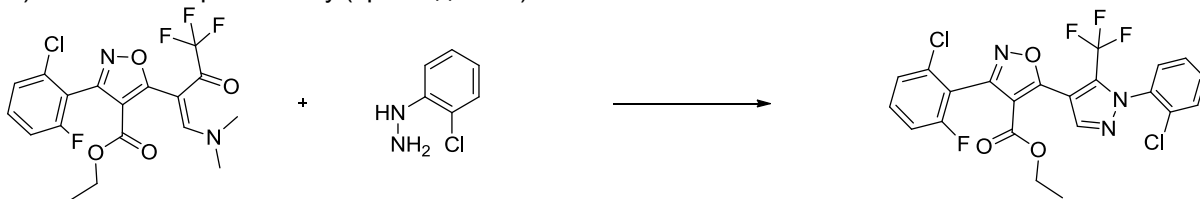
Синтез метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-гідроксіетил)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилату (приклад I-83)



До розчину метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-метоксіетил)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилату (приклад I-102) (27 мг, 0.06 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) додавали трибромід бору (0.06 ммоль). Суміш перемішували при 0°C впродовж 1 год. Суміш виливали в льодяну воду і екстрагували за допомогою етилацетату. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержуване масло очищали за допомогою ПТШХ (РЕ:ЕЕ 1:1) з одержанням прикладу I-83 у вигляді масла (10 мг, 34%).

Синтез етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-

іл)ізоксазол-4-карбоксилату (приклад IB-33)

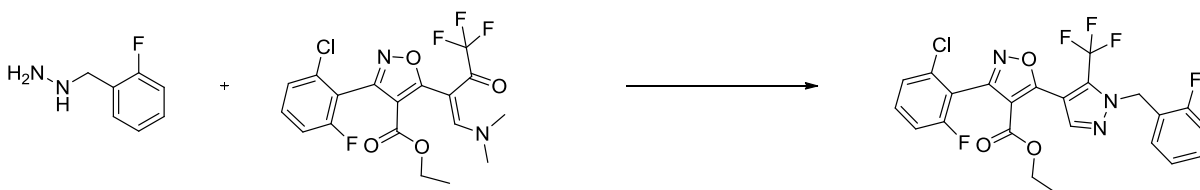
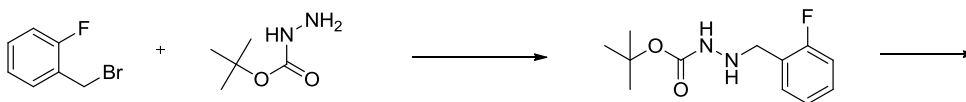


Реакцію проводили аналогічно вищезгаданій реакції прикладу 11, де, однак, відповідний складний метиловий ефір був замінений на елемент структури - складний етиловий ефір, і 3-хлорфенілгідрозин був замінений на 2-хлорфенілгідрозин.

Синтез складних етилових ефірів - сполук прикладів I-42, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9, IB-10, IB-11, IB-12, IB-13, IB-14, IB-15, IB-16, IB-17, IB-32, IB-37, IB-38, IB-40, IB-41, IB-43, IB-44, IB-45, IB-46, IB-47, IB-70, IB-72, IB-84, IB-90, IB-94, IB-95, IB-99 і IB-103 проводили за аналогією з вищезазначеним синтезом сполуки прикладу IB-33, з використанням відповідним чином заміщених етил 5-(1-(диметиламіно)-4,4,4-трифтор-3-оксобут-1-ен-2-іл)-3-фенілізоксазол-4-карбоксилатних елементів структури і відповідним чином заміщених похідних арилгідрозину.

Приклади IB-2 і IB-81 синтезували аналогічно, але з використанням (2-метоксиетил)гідрозину і ((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)гідрозину, відповідно, замість арилгідрозину.

Синтез етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторбензил)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилату (приклад IB-80)

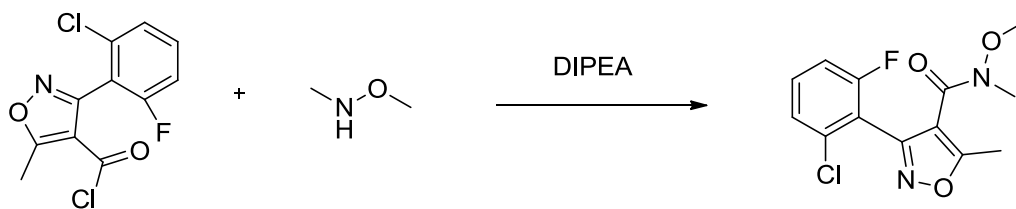


До розчину трет-бутил карбазату (складний трет-бутиловий ефір гідрозинкарбонової кислоти) (0.3 г, 2.3 ммоль) і 2-фторбензилброміду (0.4 г, 2.3 ммоль) в дихлорметані (4 мл) додавали триетиламін (0.3 мл, 2.3 ммоль). Суміш перемішували при 70°C впродовж 4 год. Суміш потім розбавляли етилацетатом і промивали водою (3 х), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 380 мг у вигляді білої твердої речовини (вихід 76 %). ^1H ЯМР (CDCl_3): 1,45 (s, 9H), 4,052 (s, 2H), 7,00-7,40 (m, 4H)

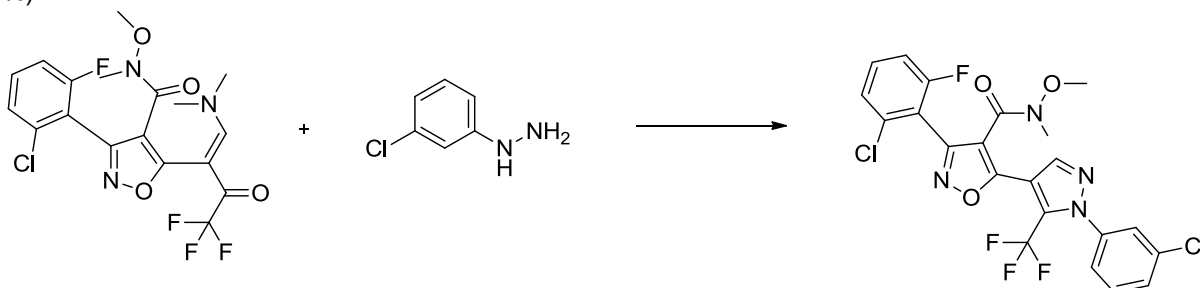
Трет-бутил 2-(2-фторбензил)гідрозинкарбоксилат (0.5 г, 2.27 ммоль), розчинений в дихлорметані (4 мл), обробляли HCl 4M в діоксані (0.8 мл, 22.7 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1.5 год. Розчинник концентрували при зниженому тиску. Продукт ліофілізували з одержанням незахищеного бензилгідрозину у вигляді білої твердої речовини (200 мг, вихід 66%). Останню стадію (утворення N-заміщеної піразольної одиниці) виконували, як описано для прикладу I-11, і одержували 489 мг продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (вихід 81 %). Результат PX/MC $[\text{M}+\text{H}]^+$: 512,04; ^1H ЯМР (CDCl_3): 1,03 (t, 3H), 4,12 (q, 2H), 5,61 (s, 2H), 7,10 (m, 4H), 7,38-7,48 (m, 3H), 8,04 (s, 1H).

Синтез сполук прикладів I-101, IB-85, IB-96, IB-97 і IB-104 проводили за аналогією з вищезазначеним синтезом сполуки прикладу IB-80.

Синтез 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-метокси-N-метилізоксазол-4-карбоксаміду (приклад I-63)



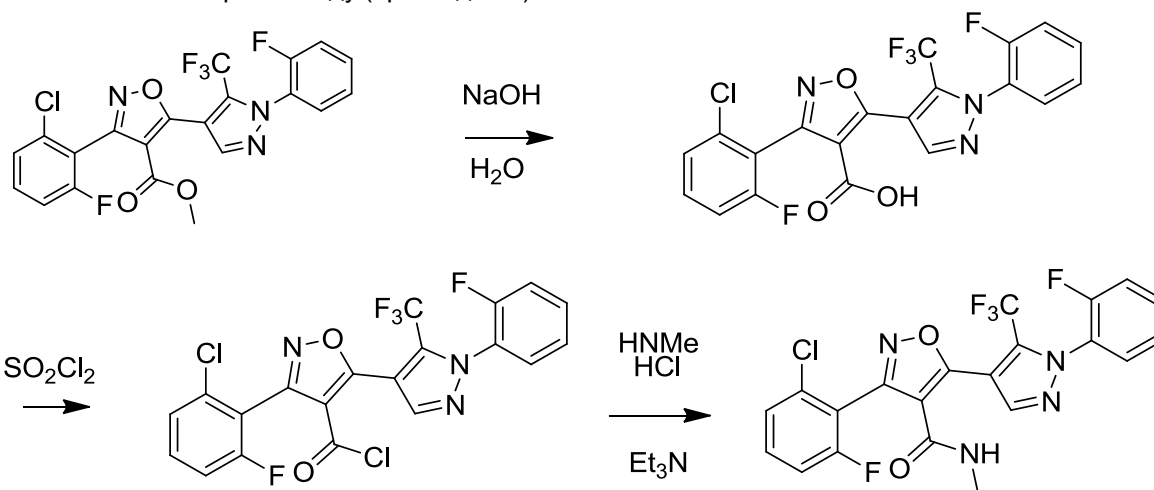
N,O-Диметилгідроксиамін (1.780 г, 18.243 ммоль) розчиняли в сухому ТГФ (100 мл). Розчин охолоджували до 0°C і додавали DIPEA (3.0 мл, 18.2427 ммоль). Потім порціями додавали 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-карбонілхлорид, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник упарювали. Додавали воду і колбу поміщали в холодильник на 2 дні. Одержану білу тверду речовину відфільтровували, промивали 5% водним розчином NaHCO₃, і сушили з одержанням 5.2 г аміду Вайнреба у вигляді білої твердої речовини (вихід 95 %).



Перетворення аміду Вайнреба - 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-N-метокси-N,5-диметилізоксазол-4-карбоксаміду на 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(диметиламіно)-4,4,4-трифтор-3-оксобут-1-ен-2-іл)-N-метокси-N-метилізоксазол-4-карбоксамід і потім на кінцевий продукт прикладу I-63 проводили аналогічно вищезгаданому синтезу прикладу I-11.

Синтез сполуки прикладу I-135 проводили за аналогією з вищезазначеним синтезом сполуки прикладу I-63.

Методики омилення, етерифікації і амідування
Синтез 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карбоксаміду (приклад I-19)



Омилення:

100 мг (0.27 ммоль) сполуки прикладу I-1 розчиняли в суміші 10 мл етанол/вода 1:1 і додавали розчин 100 мг NaOH (2.5 ммоль) в 5 мл води. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 30 хвилин. Етанол упарювали в вакуумі і додавали воду, встановлюючи об'єм 10 мл. Суміш фільтрували для видалення нерозчинної речовини і pH розчину встановлювали на значення 1 за допомогою концентрованої HCl. Осад, який сформувався, збирали шляхом фільтрування, промивали водою, і сушили в вакуумі з одержанням 91 мг (93%) 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонової кислоти.

Амідування:

Розчин 91 мг 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-

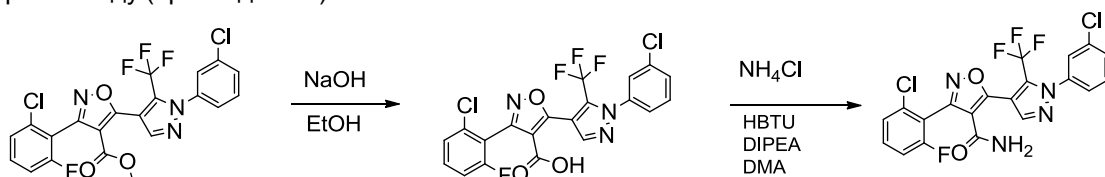
іл)ізоксазол-4-карбонової кислоти (0.197 ммоль) в 5 мл SO_2Cl_2 нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 годин. Розчин концентрували в вакуумі і сушили у високому вакуумі. Залишок, 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонільхлорид, без додаткового очищення, розчиняли в 3 мл сухого діоксану. До цього розчину

додавали 60 мг (0.88 ммоль) гідрохлориду метиламіну і 1.96 мл триетиламіну. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш концентрували в вакуумі і залишок розтирали з гексаном. Осад збирали за допомогою фільтрування і одержували 30 мг (31%) прикладу I-19. Результат РХ/МС $[\text{M}+\text{H}]^+$: 482.9; ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$; CCl_4): 2.609-2.619 (3H, s, CH_3), 7.419-7.737 (7H, m, аром.), 8.161 (1H, s, NH), 8.472 (CH-піразол)

Синтез N-метилкарбоксамідів прикладів I-32, I-37, I-55, I-56, I-57, I-58, I-59, I-60, I-62, I-75, I-93, I-96, I-98, I-105, I-110 і I-113, проводили за аналогією з вищезазначеним синтезом сполуки прикладу 19.

Наступні сполуки - кислоти одержували з використанням протоколу омилення, описаного вище для одержання 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонової кислоти: приклади I-91, I-108, I-114, IB-18, IB-19, IB-42 і IB-86.

Синтез 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксаміду (приклад I-121)

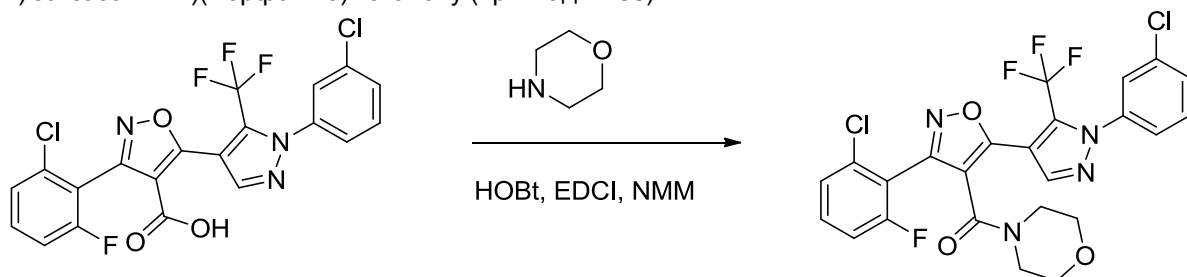


Омилення складного ефіру прикладу I-11 досягалося шляхом, описаним для прикладу I-19, перша стадія, з одержанням 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонової кислоти з виходом 89%. До розчину 6.0 г (12.34 ммоль) 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонової кислоти і 1.98 г (37.021 ммоль) хлориду амонію в 20 мл сухого DMA додавали 9.36 г (24.681 ммоль) HBTU і 6.45 мл (37.021 ммоль) DIPEA. Суміш перемішували впродовж 3 годин при к.т. До реакційної суміші додавали етилацетат, і суміш двічі промивали гідрокарбонатом натрію (5%, водн.) і лимонною кислотою (5%, водн.). Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник видаляли в вакуумі. Маслянистий залишок ставав твердим при висушуванні в вакуумі. Тверду речовину промивали петролейним ефіром, відфільтровували і сушили в вакуумі з одержанням 5.37 г (90%) прикладу I-121. Результат РХ/МС MH^+ : 484,83; ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$; CCl_4): 7.39-7.78 (7H, m, CH-аром. / 2H NH_2), 8.43 (1H, s, CH-піраз.)

Синтез карбоксаміду прикладу I-124 проводили за аналогією з вищезазначеним синтезом сполуки прикладу I-121.

Крім того, синтез наступних по-різному N-заміщених карбоксамідів проводили за аналогією з вищезазначеним синтезом сполуки прикладу I-121, в кожному випадку з використанням відповідного аміну: приклади I-2, I-16, I-17, I-18, I-20, I-21, I-22, I-23, I-24, I-118, I-127 і I-132.

Синтез 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл(морфоліно)метанону (приклад IB-35)

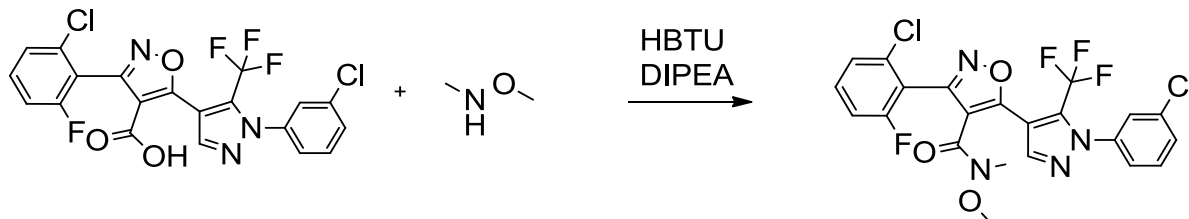


3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонову кислоту (50 мг, 0.0001 ммоль), морфолін (9 мг, 0.0001 ммоль), HOBt (14 мг, 0.0001 ммоль) і EDCI (19 мг 0.00012 ммоль) розчиняли в 1 мл сухого ДМФА. Додавали N-метилморфолін (100 мкл, 0.001 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Знову у вищезазначених співвідношеннях додавали морфолін, HOBt, EDCI і N-метилморфолін. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 год. ДМФА видаляли шляхом упарювання. Додавали водний розчин 5% лимонної кислоти. Осад відфільтровували і сушили. Продукт (приклад IB-35) очищали за допомогою пТШХ (PE/EE 5/5) з одержанням 26 мг масла жовтого кольору (вихід 45 %). Результат РХ/МС MH^+ : 554,7; ^1H ЯМР (CDCl_3): 8.15 (1H, s, CH-піраз.),

7,35-7,6 (6H, m, CH-аром.), 7,15 (1H, t, CH-аром.), 3,6 (4H, m, CH₂-морфолін), 3,18 (4H, m, CH₂-морфолін).

Додаткові амідні сполуки одержували, як описано вище для сполуки IB-35, в кожному випадку з використанням відповідного аміну: приклади IB-34, IB-49, IB-50, IB-51, IB-52, IB-53, IB-54, IB-55, IB-56, IB-57, IB-58, IB-59, IB-62, IB-63, IB-64, IB-65, IB-66, IB-74, IB-87, IB-88, IB-91, IB-93 і IB-100 (в останньому випадку, утворення амиду виконували на заміснику на арильній одиниці N-арил-піразольного фрагмента).

Синтез 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-N-метокси-N-метилізоксазол-4-карбоксаміду (приклад I-63)

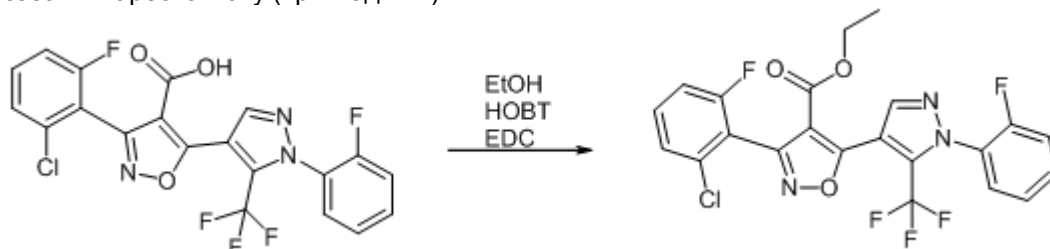


До розчину 10,8 г (22,2 ммоль) 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонової кислоти, 2,17 г (1 екв.) N,O-диметилгідроксиаміну і 8,42 г (1 екв.) HBTU в диметилгідроксиаміні додавали 3,68 мл DIPEA. Суміш перемішували впродовж ночі при к.т. Розчинник видаляли в вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті і екстрагували за допомогою гідрокарбонату натрію (5%, водн.) і лимонної кислоти (5%, водн.). Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник видаляли в вакуумі. ТШХ (6:4 петролейний ефір:етилацетат) показала залишковий едукт. Продукт виділяли за допомогою колонкової хроматографії (6:4) петролейний ефір:етилацетат). Продукт (приклад I-63) сушили в вакуумі з виходом 2,28 г (19%). Результат РХ/МС МН⁺: 528,8; ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆; CCl₄): 3,08 (3H, s, CH₃), 3,36 (3H, s, CH₃), 7,40-7,81 (7H, m, CH-аром.), 8,39 (1H, s, CH-піраз.)

Сполуку прикладу I-94 одержували за аналогією з протоколом одержання сполуки I-63.

Етерифікація:

Синтез етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-[1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл]ізоксазол-4-карбоксилату (приклад I-42)



До суспензії 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонілхлориду (0,1 г) і етанолу (0,04 мл) в CH₂Cl₂ (1 мл) додавали гідроксибензотриазол (HOBT) (50 мг) і 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл) карбодіїмід (EDC) (45 мг), реакційну суміш періодично перемішували до тих пір, поки не утворювався прозорий розчин, і давали стояти впродовж ночі. Розчин розбавляли водою і відокремлений органічний шар очищали за допомогою колонкової хроматографії (CHCl₃) з одержанням складного ефіру - сполуки прикладу I-42 (вихід 75%). Результат РХ/МС [M+H]⁺: 497,8; ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆; CCl₄): 1,03 (3H, t, CH₃), 4,10 (2H, q, CH₂), 7,32 (1H, t, CH-аром.), 7,42-7,71 (6H m, CH-аром.), 8,43 (1H, s, CH-піраз.).

Синтез сполук прикладів I-77, I-78, I-90, I-99, I-100 і I-112 проводили за аналогією з вищезазначеним синтезом сполуки прикладу I-42.

Синтез і-пропіл 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-[1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл]ізоксазол-4-карбоксилату (приклад I-43)

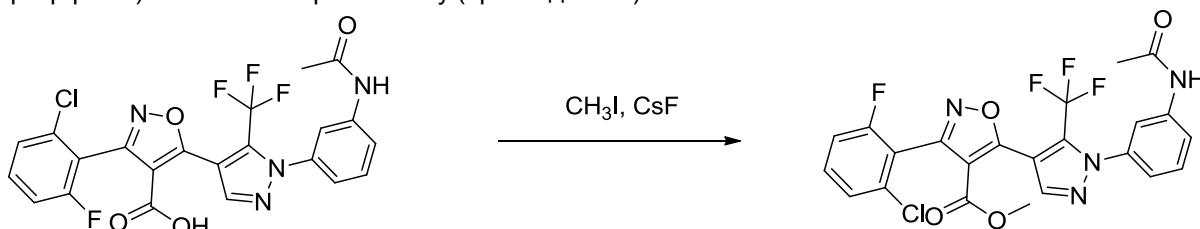


3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-

карбову кислоту (30 мг, 0,064 ммоль), фторид цезію (12 мг, 0,077 ммоль) і 2-йодпропан (0,008 мл, 0,077 ммоль) розчиняли в сухому ацетонітрилі (1 мл), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 20 год. Суміш розбавляли дихлорметаном і промивали водою. Органічну фазу сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт очищали за допомогою пТШХ (РЕ/ЕЕ 9/1) з одержанням 26 мг масла жовтого кольору (вихід 79 %). Результат РХ/МС $[\text{M}+\text{H}]^+$: 511,8; ^1H ЯМР (CDCl_3): 1,02 (6H, d, 2 x CH_3), 5,02 (1H, m, CH-пропіл), 7,18 (1H, t, CH-аром.), 7,28-7,61 (6H m, CH-аром.), 8,31 (1H, s, CH-піраз.).

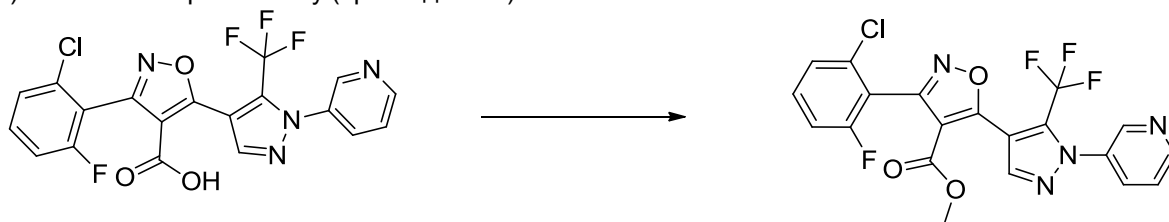
Синтез сполук прикладів IB-31, IB-60, IB-61, IB-73, IB-78, IB-79 і IB-82 проводили за аналогією з вищезазначеним синтезом сполуки прикладу I-43.

Синтез 5-(1-(3-ацетамідофеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-4-карбоксилату (приклад IB-89)



Застосовували ту ж саму методику етерифікації, що й описана вище для прикладу I-43, замінюючи 2-йодпропан на йодметан, з одержанням складного метилового ефіру прикладу IB-89 у вигляді жовтого масла (вихід 15%).

Синтез метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилату (приклад IB-67)

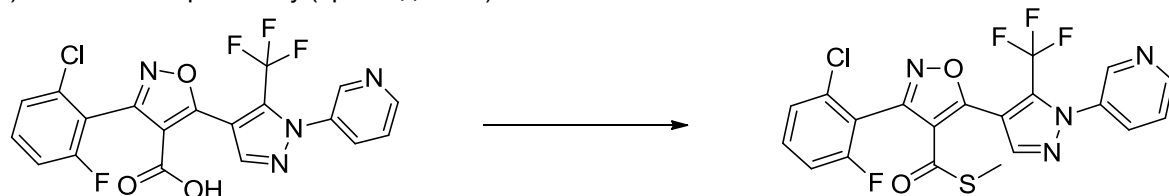


До суміші 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоної кислоти (30 мг, 0,1 ммоль) в метанолі (1,5 мл) додавали тіонілхлорид (5 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 60 год. і впродовж 5 год. при нагріванні із зворотним холодильником. Суміш розбавляли дихлорметаном і промивали водою (3 x), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Продукт (приклад IB-67) очищали за допомогою пТШХ (1:1 ЕЕ/РЕ) з одержанням 3 мг білої твердої речовини (вихід 9%).

Результат РХ/МС MH^+ : 466,76; ^1H ЯМР (CDCl_3): 3,19 (s, 3 H), 7,15 (t, 1H), 7,33-7,55 (m, 6H), 8,25 (s, 1H)

Синтез сполук прикладів IB-69, IB-71, IB-75, IB-76, IB-77, IB-92 проводили за аналогією з вищезазначеним синтезом сполуки прикладу IB-67.

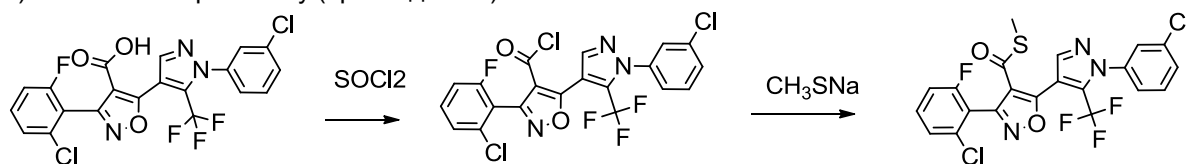
Синтез S-метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карботіоату (приклад IB-68)



3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбову кислоту (30 мг, 0,066 ммоль) обробляли тіонілхлоридом (1,5 мл), і перемішували при нагріванні із зворотним холодильником впродовж 2 год. Суміш концентрували при зниженому тиску. Проміжна сполука обробляли бензолом (3x), і бензол упарювали для видалення води. Потім, одержану суміш розчиняли в бензолі (1,5 мл), і додавали метантіолат натрію (32,5 мг, 0,46 ммоль). Реакційну суміш перемішували при нагріванні із зворотним холодильником впродовж 5 год. Суміш розбавляли дихлорметаном і промивали водою (3 x), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Продукт (приклад IB-68) очищали за допомогою пТШХ (1:1 ЕЕ/РЕ) з одержанням 3 мг білої твердої речовини (вихід 9 %). Результат

PX/MC МН+: 482,76; ^1H ЯМР (CDCl_3): 2,33 (t, 3 H), 7,19 (t, 1H), 7,33-7,55 (m, 6H), 8,23 (s, 1H)

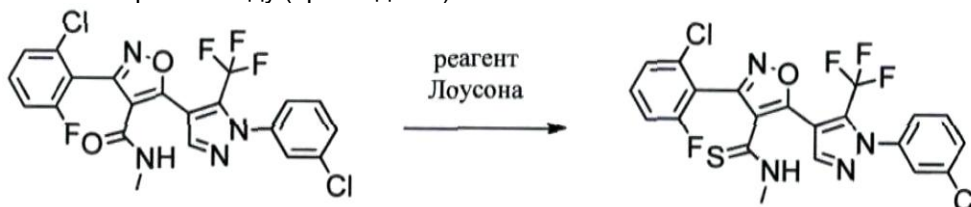
Синтез S-метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карботіоату (приклад I-126)



Карбонову кислоту, 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонову кислоту (60 мг, 0.123 ммоль), нагрівали зі зворотним холодильником в SOCl_2 (5 мл) впродовж 2 годин, і надлишок тіонілхлориду упарювали. Залишок розчиняли в сухому діоксані (5 мл), додавали тіометилат натрію (60 мг, 0.86 ммоль), і суміш перемішували впродовж 1 дня. Після упарювання розчинника, до залишку додавали воду (5 мл). Суміш перемішували впродовж 30 хв. при к.т. і супернатант зливали з одержуваної смоли. Продукт виділяли з цієї смоли за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 0.040-0.100 мм, елюент – хлороформ : гексан = 1: 1). Вихід прикладу I-126: 45 мг (71%) злегка сіруватої смоли. Результат PX/MC МН+: 515.9; ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$; CCl_4): 2.30 (s, 3 H) 7.37 (t, J=8.66 Гц, 1 H) 7.49 (d, J=8.03 Гц, 1 H) 7.53 - 7.61 (m, 1 H) 7.61 - 7.73 (m, 4 H) 8.36 (s, 1 H)

Синтез сполук прикладів I-128 і I-130 проводили за аналогією з вищезазначеним синтезом сполуки прикладу I-126.

Синтез 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карботіоаміду (приклад I-72)

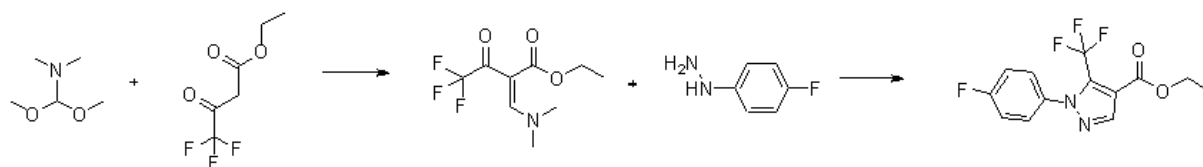


Суміш сполуки прикладу I-19, 0.37 г, 0.74 ммоль, реагенту Лоусона (0.30 г, 0.74 ммоль) і сухого діоксану (10 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1.5 годин. Розчинник упарювали в вакуумі насухо і залишок кристалізували з етанолу (20 мл).

Вихід сполуки I-72: 0.28 г (73%), жовтуваті кристали. Результат PX/MC МН+: 516.3; ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$; CCl_4): 3.03 (d, J=4.52 Гц, 3 H) 7.25 (t, J=8.53 Гц, 1 H) 7.38 (d, J=8.03 Гц, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 2 H) 7.58 - 7.67 (m, 3 H) 8.05 (s, 1 H) 10.31 (d, J=4.52 Гц, 1 H)

Синтез сполук прикладів I-76, I-122, I-123, I-125, I-129, I-101 і I-102 проводили за аналогією з вищезазначеним синтезом сполуки прикладу I-72. Результат PX/MC МН+: 502.3

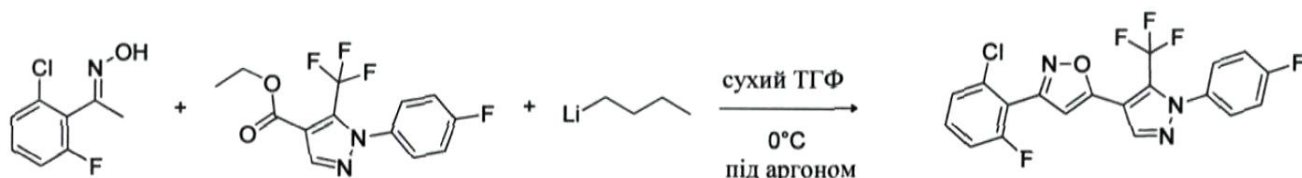
Синтез 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(4-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазолу (приклад I-25)



етил 1-(4-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат:

Етил 4,4,4-трифторацетоацетат (18.5 г, 77.34 ммоль) і диметилацеталь N,N-диметилформаміду (9.21 г, 77.34 ммоль) розчиняли в бензолі (10 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1 год. Розчинник упарювали і залишок дистильовали, використовуючи апарат Кугельрора, з одержанням 12 г етил 2-((диметиламіно)метилена)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (вихід 65 %).

Фенілгідазин (2.62 г, 20.82 ммоль) розчиняли у безводному ТГФ (100 мл), і додавали триетиламін (2.9 мл, 20.82 ммоль). Розчин охолоджували до -10°C . Впродовж 1 год. по краплях додавали розчин етил 2-((диметиламіно)метилена)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (5 г, 20.82 ммоль) в 20 мл ТГФ. Суміш потім перемішували впродовж 30 хв. при -10°C і потім 16 год. при кімнатній температурі. Розчинник упарювали. Одержане масло розчиняли в етилацетаті і промивали розчином гідрокарбонату натрію і лимонною кислотою. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і упарювали. Продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (80:20 РЕ:ЕЕ) з одержанням 2.8 г етил 1-(4-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (вихід 44 %).

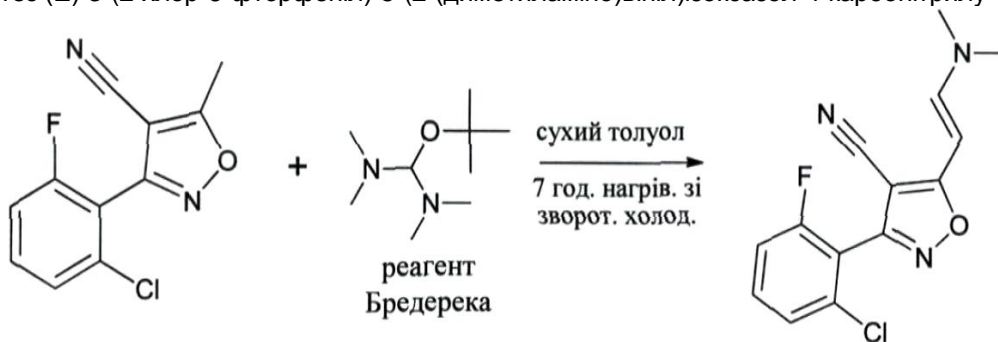


До розчину 1.9243 г (10.2571 ммоль) оксиму (Е)-1-(2-хлор-6-фторфеніл)етанону в 30 мл сухого ТГФ під аргоном і при охолодженні льодяною банею, додавали по краплях 8 мл (2 екв.) н-бутиллітію. 1.55 г (0.5 екв.) етил 1-(4-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксилату розчиняли в 5 мл сухого ТГФ, і також додавали впродовж 5 хвилин. Розчин перемішували впродовж 15 хвилин при 0°C.

До цієї реакційної суміші додавали 40 мл соляної кислоти (10% розчин у воді). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1 год. Водний розчин три рази екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і розчинник видаляли в вакуумі, ТШХ (4:1 гексан:етилацетат) показувала кілька плям домішок.

Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі сумішшю гексан:етилацетат 4:1 і одержували 355 мг (вихід від теорії 48%) сполуки І-25. РХ/МС МН⁺: 426.0; ¹Н ЯМР (ДМСО- d₆; CCl₄): 7.17 (1H, s, ізоксазол); 7.42-7.71 (7H, m, аром.); 8.48 (1H, s, піразол)

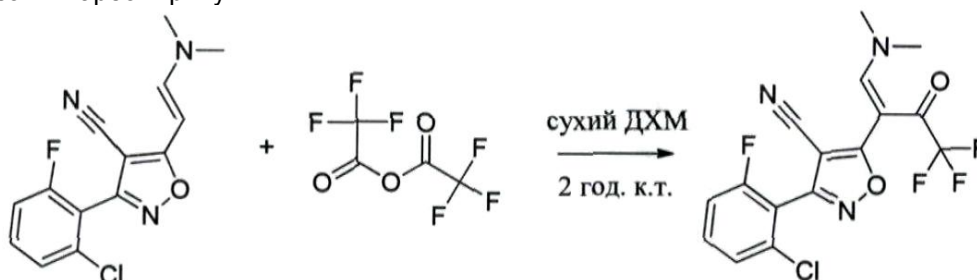
Синтез (Е)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(2-(диметиламіно)вініл)ізоксазол-4-карбонітрилу



До розчину 1.5 г (6.3389 ммоль) 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-метилізоксазол-4-карбонітрилу в 100 мл сухого толуолу, додавали 2.10 г (12.6779 ммоль) трет-бутоксис(диметиламіно)метану. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 12 год. Суміш концентрували в вакуумі і сушили у високому вакуумі. Для кристалізації залишку додавали петролейний ефір.

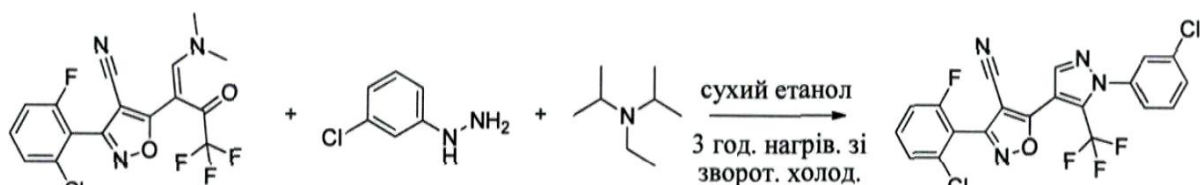
Продукт збирали шляхом фільтрування і одержували 1.791 г (вихід від теорії: 95.9%) чистого продукту. Результат РХ/МС МН⁺: 292.0; ¹Н ЯМР (ДМСО- d₆; CCl₄): 2.93 (3H, s, N-CH₃), 3.17 (3H, s, N-CH₃), 5.15-5.20 (1H, d, C₂H₂), 7.74-7.78 (1H, d, C₂H₂), 7.45-7.52 (1H, dd, СН-аром.), 7.57-7.59 (1H, d, СН-аром.), 7.65-7.71 (1H, d, СН-аром.)

Синтез (Z)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(диметиламіно)-4,4,4-трифтор-3-оксобут-1-ен-2-іл)ізоксазол-4-карбонітрилу



До розчину 0.5 г (1.7140 ммоль) (Е)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(2-(диметиламіно)вініл)ізоксазол-4-карбонітрилу в 20 мл сухого дихлорметану додавали по краплях при охолодженні на льодяній бані 0.36 мл (2.5710 ммоль) трифтороцтового ангідриду. Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. при к.т. Пізніше суміш концентрували в вакуумі і сушили у високому вакуумі, для кристалізації продукту додавали петролейний ефір, і речовину збирали шляхом фільтрування з одержанням 0.625 г (вихід від теорії: 94%) чистого продукту. Результат РХ/МС МН⁺: 388.0; ¹Н ЯМР (ДМСО- d₆; CCl₄): 2.75 (3H, s, N-CH₃), 3.46 (3H, s, N-CH₃), 7.53-7.59 (1H, dd, СН-аром.), 7.64-7.67 (1H, d, СН-аром.), 7.73-7.81 (1H, d, СН-аром.), 8.23 (1H, s, СН)

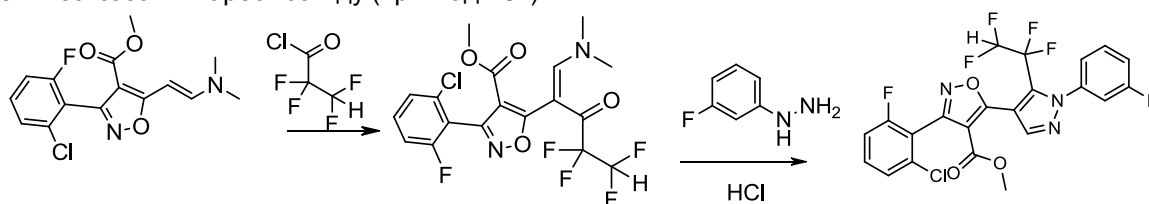
Синтез 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонітрилу (приклад І-49)



До розчину 0.1 г (0.2579 ммоль) (Z)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(диметиламіно)-4,4,4-трифтор-3-оксобут-1-ен-2-іл)ізоксазол-4-карбонітрилу в сухому етанолі додавали 0.0462 г (0.2579 ммоль) 3-хлорфенілгідрозину і 0.78 мл (0.2579 ммоль) DIPEA. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 3 год. Суміш концентрували в вакуумі і сушили у високому вакуумі. Верхню пляму виділяли з застосуванням препаративної тонкошарової хроматографії, і одержували 0.0037 г (вихід від теорії: 3.0%) чистого продукту - сполуки I-49. Результат РХ/МС МН⁺: 466.9; ¹Н ЯМР (ДМСО- d₆; CCl₄): 7.73-7.97 (6H, m, CH-аром.), 8.04 (1H, s, CH-аром.), 8.81 (1H, s, CH-піраз.)

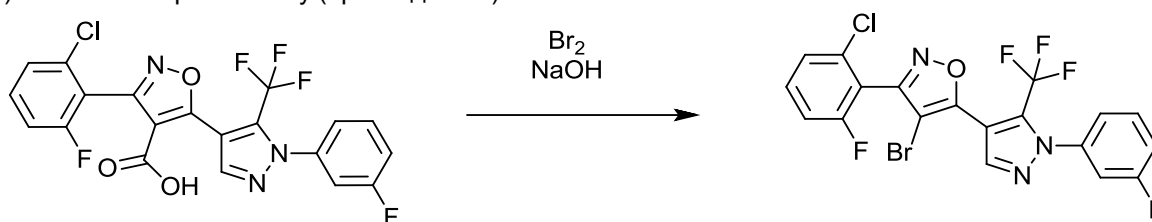
Синтез сполуки прикладу I-120 проводили за аналогією з вищезазначеним синтезом сполуки прикладу I-49.

Синтез 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карботіоаміду (приклад I-64)



До охолодженого (замороженого) розчину (Е)-метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(2-(диметиламіно)вініл)ізоксазол-4-карбоксилату (85 мг, 0.26 ммоль) в суміші абсолютного діоксану (2.3 г) і основи Х'юніга (156 мг, 1.20 ммоль) додавали 2,2,3,3-тетрафторпропанойл хлорид (129 мг, 0.76 ммоль). Реакційну суміш (розчин) залишали для розплавлення, і витримували впродовж 1.5 год. при к.т. ТШХ в EtOAc/C₇H₁₆ 9/1 показала відсутність вихідної речовини і один продукт. Розчин упарювали насуху, маслянистий залишок обробляли киплячим гексаном і концентрували з одержанням чистого (Е)-метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(диметиламіно)-4,4,5,5-тетрафтор-3-оксопент-1-ен-2-іл)ізоксазол-4-карбоксилату. Залишковий маслянистий (Е)-метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(диметиламіно)-4,4,5,5-тетрафтор-3-оксопент-1-ен-2-іл)ізоксазол-4-карбоксилат використовували для подальших реакцій без додаткового очищення. Обробка сирого (Е)-метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(диметиламіно)-4,4,5,5-тетрафтор-3-оксопент-1-ен-2-іл)ізоксазол-4-карбоксилату (116 мг) гідрохлоридом 3-фторфенілгідрозину (42 мг) в етанолі за допомогою стандартних методик давала 96 мг (73%) чистої сполуки I-64. Результат РХ/МС МН⁺: 516.8; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 3.55 - 3.78 (m, 13 H) 6.55 - 6.95 (m, 5 H) 7.24 - 7.53 (m, 20 H) 7.55 - 7.73 (m, 8 H) 8.33 (s, 4 H)

Синтез метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилату (приклад I-137)

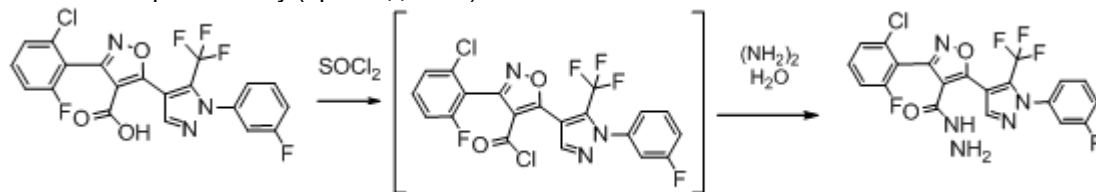


0.32 г 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонової кислоти (0.70 ммоль) розчиняли у водному розчині NaOH (20 мл води + 0.115 г NaOH). До цього розчину при перемішуванні і охолодженні (0 – 5°C) повільно і по краплях додавали бром (0.34 г, 2.1 ммоль). Перемішування продовжували впродовж 2 годин при 0 – 5°C і впродовж 2 днів при к.т. Осад відфільтровували і суспендували в 5% водному розчині NaOH (10 мл). Після 2 годин перемішування тверді речовини відфільтровували, промивали водою і сушили на повітрі з одержанням 0.15 г (0.30 ммоль, 42%) сполуки I-137 у вигляді білих кристалів. Результат РХ/МС МН⁺: 505.7; ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆; CCl₄): 7.35 - 7.48 (m, 4 H) 7.52 (d, J=8.28 Гц, 1 H) 7.61 - 7.74 (m, 2 H) 8.4 (s, 1 H)

Додатковими прикладами, які одержували за аналогією з протоколом прикладу I-137, є: I-140, I-144, I-145, IB-23, IB-24, IB-25, IB-26, IB-27, IB-28 і IB-83.

Синтез метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-

іл)ізоксазол-4-карбоксилату (приклад І-133)

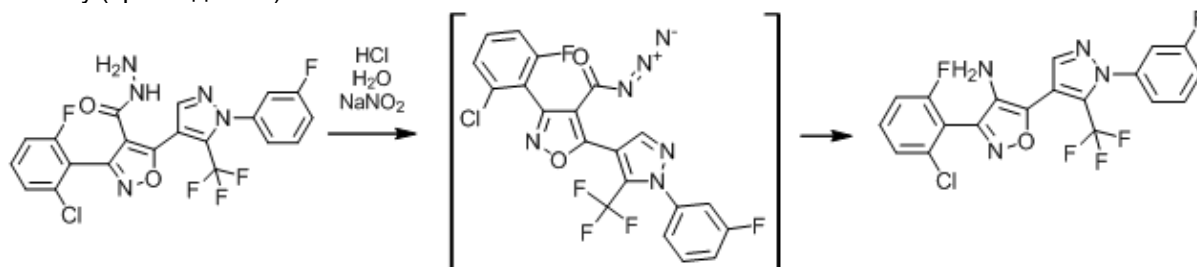


Розчин 102 мг (0.217 ммоль) 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонової кислоти в 8 мл SOCl₂ нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 3 год. Леткі компоненти повністю упарювали в вакуумі. Залишок розчиняли в 8 мл абсолютного діоксану і при перемішуванні додавали по краплях до суміші 825 мг N₂H₄·H₂O і 6 мл абсолютного діоксану. ТШХ реакційної суміші показувала новий продукт з R_f менше, ніж у вихідної кислоти в EtOAc/гептан, 1/1, і більше – в EtOAc/Et₃N. Леткі компоненти упарювали, і до залишку додавали воду для осадження маслянистої рожевої твердої речовини. Воду видаляли, залишок промивали водою, потім обробляли 5 мл води з 10 краплями АсОН та, на закінчення, промивали водою.

Продукт частково екстрагували киплячим гептаном (38 мг) і частково екстрагували ефіром з додатковою обробкою ефірного розчину гептаном (39 мг). Загальний вихід: 77 мг (73%) сполуки І-133. Результат РХ/МС МН⁺: 484.8; ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆; CCl₄): 4.49 (2H, s, NH₂), 7.44-7.79 (7H, m, СН-аром.), 8.44 (1H, s, СН-піраз.), 9.54 (1H, s, NH)

Приклад І-134 синтезували відповідно до протоколу, описаного для прикладу І-133.

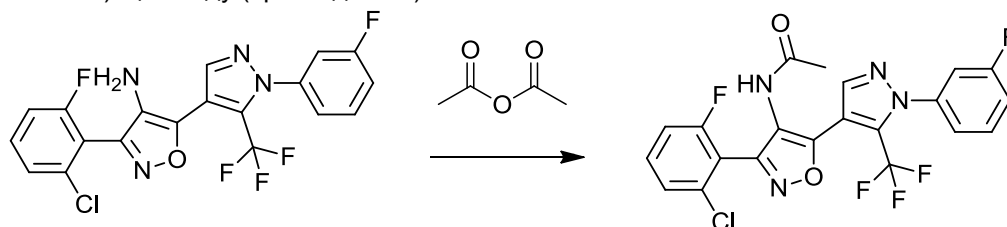
Синтез 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-аміну (приклад І-117)



Сполуку І-133 (0.60 г, 1.24 ммоль) розчиняли в суміші діоксану (20 мл), H₂O (5 мл), HCl конц. (1 мл). По краплях при перемішуванні і охолодженні (0-5°C) додавали розчин NaNO₂ (0.532 г) у воді (10 мл). Через 30 хв. перемішування при цій температурі суміш виливали в лід (прибл. 50 г). Утворювався смолистий залишок сирого азиду. Після стояння впродовж ночі в холодильнику, супернатант декантували. Залишок розчиняли в суміші діоксану (20 мл) і води (6 мл), і нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 30 хв. Розчинник упарювали насухо в вакуумі. Залишок розчиняли в мінімальній кількості хлороформу і чистий продукт виділяли за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 0.040-0.100 мм, елюент – хлороформ, R_f ≈ 0.3). Вихід сполуки І-117: 0.324 г (0.73 ммоль, 59%) жовтуватого твердої речовини. Результат РХ/МС МН⁺: 440.94; ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆; CCl₄): 4.56 (2H, s, NH₂), 7.36-7.68 (7H, m, СН-аром.), 8.36 (1H, s, СН-піраз.)

Приклад ІВ-36 синтезували відповідно до протоколу, описаного для прикладу І-117.

Синтез N-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)ацетаміду (приклад І-139)

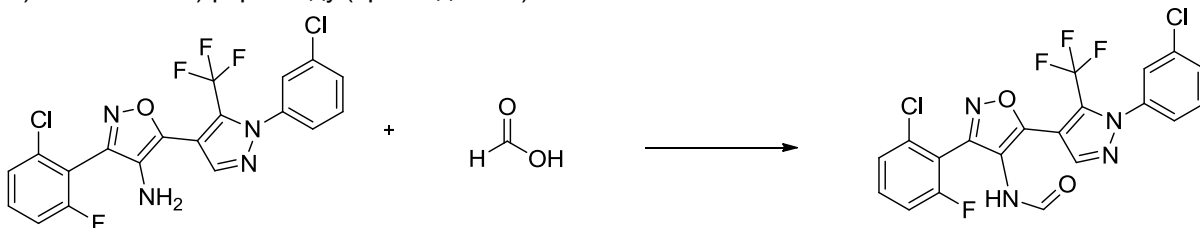


Суміш сполуки І-117 (0.167 г, 0.38 ммоль) і оцтового ангідриду (3 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 годин (до відсутності вихідного аміну відповідно до ТШХ). Після охолодження додавали воду (15 мл), і реакційну суміш перемішували впродовж 1 години. Супернатант видаляли з маслянистого осаду сирого продукту. Очистка за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 0.040-0.100 мм, елюент – хлороформ, R_f ≈ 0.25) давала масло, яке твердіє після обробки гексаном. Вихід сполуки І-139: 0.112 г (0.23 ммоль, 61%) жовтуватого твердої речовини. Результат РХ/МС МН⁺: 483.8; ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆; CCl₄): 1.90 (s, 3 H) 7.28 (t,

J=8.66 Гц, 1 H) 7.33 - 7.46 (m, 4 H) 7.50 - 7.59 (m, 1 H) 7.59 - 7.68 (m, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 9.55 (s, 1 H)

Приклад IB-39 синтезували відповідно до протоколу, описаного для прикладу I-139.

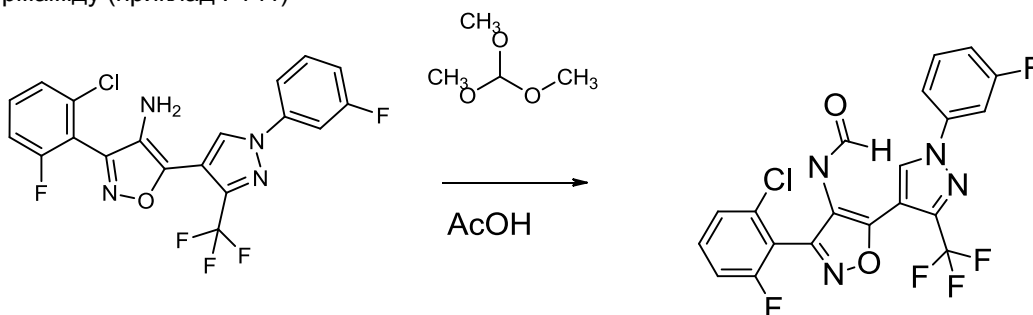
Синтез N-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)формаміду (приклад IB-48)



5

3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-амін (приклад IB-36) (40 мг, 0,1 ммоль) розчиняли в мурашиній кислоті (3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. До реакційної суміші додавали воду. Одержуваний осад збирали, промивали водою і сушили в вакуумі. Продукт очищали за допомогою пТШХ (ЕЕ/РЕ 2:1) з одержанням 32 мг цільового продукту (приклад IB-48) (вихід 75%). Результат РХ/МС МН+: 484,82; ¹Н ЯМР (CDCl₃): 6,63 (t, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,38-7,59 (m, 6H), 8,02 (s, 1H) 8,22 (s, 1H)

Синтез 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-[1-(3-фторфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл]ізоксазол-4-ілформаміду (приклад I-141)

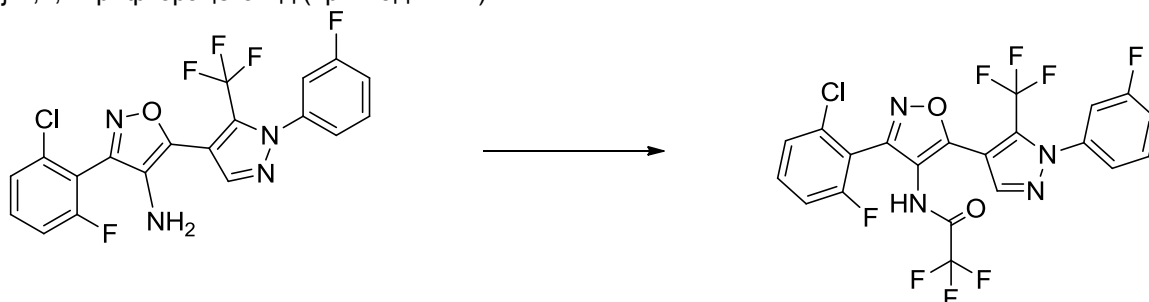


15

Розчин 130 мг (0.295 ммоль) 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-[1-(3-фторфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл]ізоксазол-4-аміну (приклад I-117) в суміші 1847 мг (17.4 ммоль) триметилового ортоєфіру і 1660 мг (27.7 ммоль) оцтової кислоти перемішували при к.т. впродовж 1 год. Суспензію фільтрували, і одержану білу тверду сіль промивали на фільтрі гексаном. Фільтрати об'єднували і упарювали насухо. Залишок обробляли гексаном, і екстракт очищали за допомогою КХ на силікагелі, (елюент EtOAc/гексан 1/1). Одержану фракцію чистого продукту (приклад I-141) упарювали з одержанням 50 мг світло-зеленуватого масла (вихід 36%). Результат РХ/МС МН+: 469,04; ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): 7.29-7.35 (m, 1 H) 7.44 (s, 3 H) 7.46-7.50 (m, 1 H) 7.57-7.67 (m, 2 H) 7.72 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H)

25

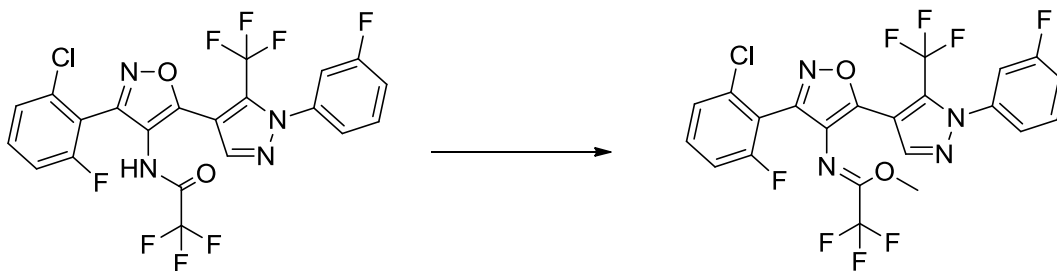
N-{3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-[1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл]-1,2-оксазол-4-іл}-2,2,2-трифторацетамід (приклад IB-22)



Суміш 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-аміну (приклад I-117) (70 мг, 0.159 ммоль), діоксану (5 мл) і трифтороцтового ангідриду (50 мг) перемішували при к.т. впродовж ночі. Розчинник упарювали в вакуумі, і до залишку додавали воду (5 мл). Осад відфільтровували, промивали водою і сушили з одержанням 77 мг прикладу IB-22 (вихід 90.2%). ¹Н ЯМР (DMSO-D₆, CCl₄): 7,37 (m, 4H), 7,57 (m 2H), 8,26 (s, 1H), 11,29 (s, 1H).

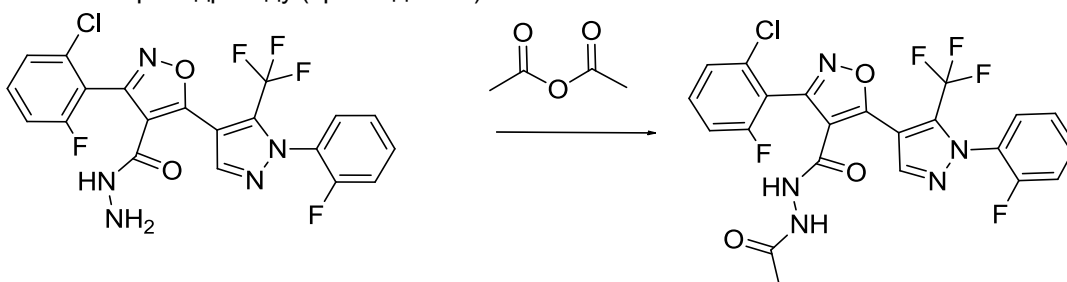
30

Синтез (Z)-метил N-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-2,2,2-трифторацетатимідату (приклад I-136)



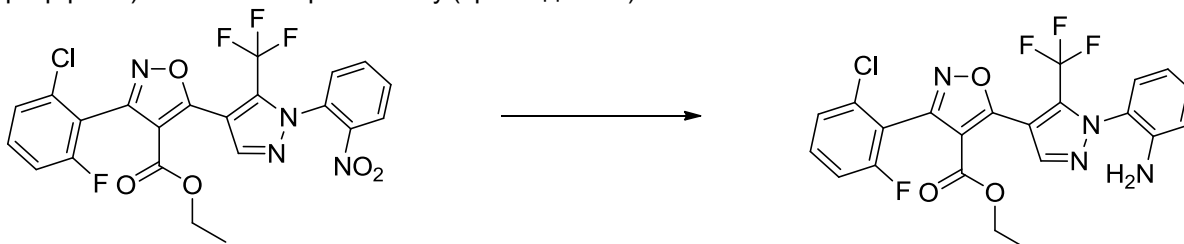
Суміш прикладу ІВ-22 (30 мг, 0.056 ммоль), ацетону (5 мл), безводного K_2CO_3 (100 мг) і CH_3I (100 мг) перемішували при к.т. впродовж ночі. Неорганічні солі відфільтрували і промивали ацетоном. Фільтрат і промивні рідини об'єднували, і розчинник упарювали в вакуумі з одержанням прикладу І-136 у вигляді в'язкої смоли (27 мг, 0.049 ммоль, 87.5%) у формі суміші Z і E ізомерів (відповідно до даних 1H ЯМР). 1H ЯМР (ДМСО- D_6 , CCl_4): 3.24-3.36 (m, 3H), 7.31-7.57 (m, 6H), 7.58-7.75 (m 2H), 8.23 (s, 1H).

Синтез N'-ацетил-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбогідрозиду (приклад І-142)



До розчину 190 мг (0.393 ммоль) 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбогідрозиду (який синтезували за аналогією з методикою, описаною для прикладу І-133) в 5.8 мл абсолютного діоксану додавали 148 мг (1.885 ммоль) ацетилхлориду. Перетворення було завершено впродовж декількох хвилин. Леткі компоненти упарювали, залишок повторно упарювали з етанолом. Залишок кристалізували з суміші EtOAc - гептан з одержанням 175 мг (85%) сполуки І-142 у вигляді блідо-жовтого порошку. Результат РХ/МС МН+: 526.06; 1H -ЯМР (400МГц, метанол- d_4) δ м.д.: 1.98 (3H, s, CH_3), 7.25-7.32 (1H, m, CH-аром.), 7.41-7.48 (3H, m, CH-аром.), 7.54-7.61 (1H, m, CH-аром.), 7.64-7.74 (1H, m, CH-аром.), 8.63 (1H, s, CH-піраз.)

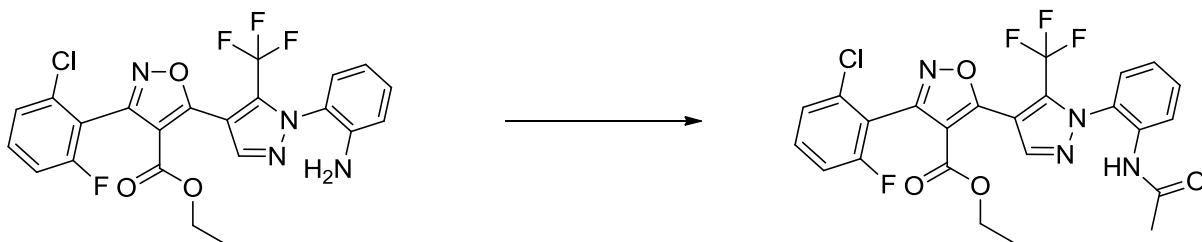
Синтез 5-(1-(2-амінофеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-4-карбоксилату (приклад ІВ-98)



3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-нітрофеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат (приклад ІВ-95) (100 мг, 0.19 ммоль) поміщали в пробірку за присутності оцтової кислоти (1.5 мл) в тетрагідрофурани (2 мл). Розчин перемішували і послідовно при охолодженні льодом додавали концентровану соляну кислоту (0.03 мл, 0.19 ммоль) і цинк (80.9 мг, 1.24 ммоль). Суміші давали перемішуватися при кімнатній температурі впродовж 12 год. З метою підлугування до реакційної суміші додавали водний розчин аміаку (25%). Суміш потім екстрагували за допомогою етилацетату, і органічний шар промивали розчином солі, сушили над $MgSO_4$, фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску.

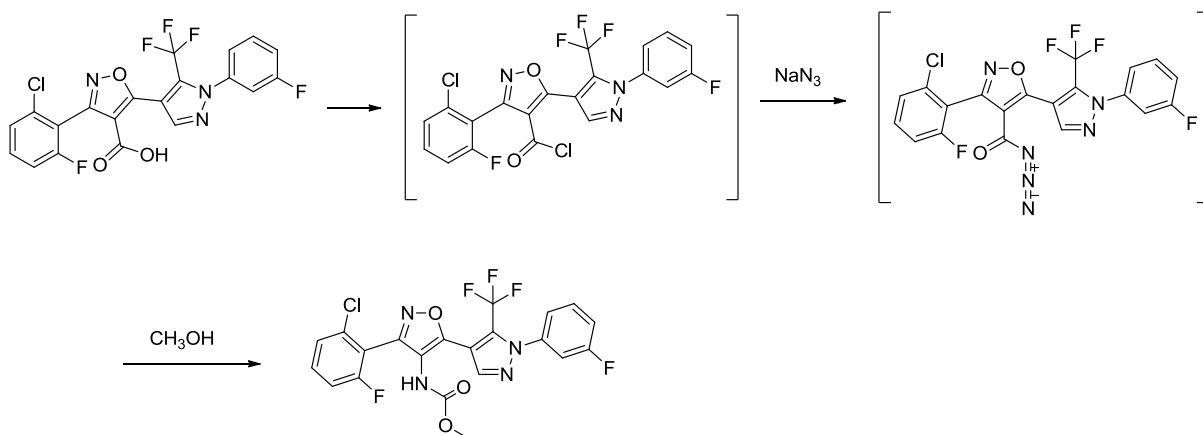
Продукт (приклад ІВ-98) очищали за допомогою ПТШХ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 100/5) з одержанням його масою 25 мг у вигляді коричневого/жовтого масла (вихід 27%). Результат РХ/МС МН+: 494.70; 1H ЯМР ($CDCl_3$): 1.05 (t, 3 H), 3.80 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 6.85 (m, 2H), 7.11-7.45 (m, 5H), 8.23 (s, 1H)

Синтез 5-(1-(2-ацетамідофеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-4-карбоксилату (приклад ІВ-1)



До розчину етил 5-(1-(2-амінофеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-4-карбоксилату (приклад ІВ-98) (21 мг, 0.04 ммоль) в оцтовій кислоті (1 мл) додавали оцтовий ангідрид (4 мкл, 0.04 ммоль). Суміш перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Суміш розбавляли дихлорметаном і промивали водою (3 х), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержуване масло очищали за допомогою ТШХ (ДХМ : MeOH 100:5) з одержанням 3 мг прикладу ІВ-1 у вигляді жовтуватого масла (вихід 13 %). Результат РХ/МС МН⁺: 536,10; ¹Н ЯМР (CDCl₃): 1.05 (t, 3 H), 2,11 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,11-7,60 (m, 7H), 8,33 (s, 1H)

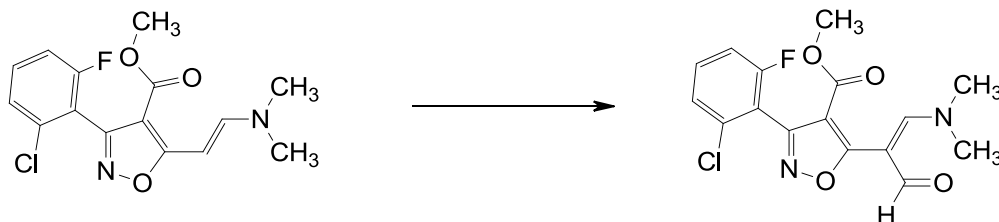
Синтез метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-[1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл]ізоксазол-4-ілкарбамату (приклад І-138)



3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-[1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл]ізоксазол-4-карбонову кислоту (103 мг, 0.219 ммоль) розчиняли в тіонілхлориді (6 мл) і нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 3 годин. Леткі компоненти упарювали в вакуумі, залишок розчиняли в абсолютному бензолі (~5 мл), і до розчину додавали азид натрію (281 мг, 4.322) і 10 крапель триетиламіну (pH < 7). Суспензію перемішували впродовж 3 годин. Леткі компоненти упарювали в вакуумі, і залишок обробляли 2 x 10 мл ефіру. Ефірні екстракти упарювали з одержанням в'язкого коричневого масла. До масла додавали метанол (~5 мл), і розчин витримували при к.т. впродовж 1 дня. Леткі компоненти упарювали в вакуумі, і залишок обробляли 2 x 10 мл киплячого гептану з наступним упарюванням розчинника, одержуючи 55 мг сирого продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (елюент EtOAc/гептан, 1/1 об./об.) давала чистий метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-[1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл]ізоксазол-4-ілкарбамат (приклад І-138) (45 мг, 41%). Результат РХ/МС МН⁺: 498

Метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-[1-(2-фторфеніл)-1Н-піразол-4-іл]ізоксазол-4-карбоксилат (приклад І-89)

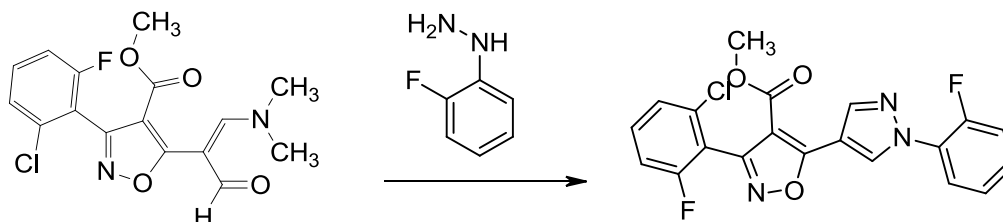
А) метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(диметиламіно)-3-оксопроп-1-ен-2-іл)ізоксазол-4-карбоксилат



Метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(диметиламіно)-3-оксопроп-1-ен-2-іл)ізоксазол-4-карбоксилат синтезували з метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(2-(диметиламіно)вініл)ізоксазол-4-карбоксилату з використанням формілювання за Вільсмейєром за аналогією з Tetrahedron Lett.

1988, 29, 2339.

В)



5

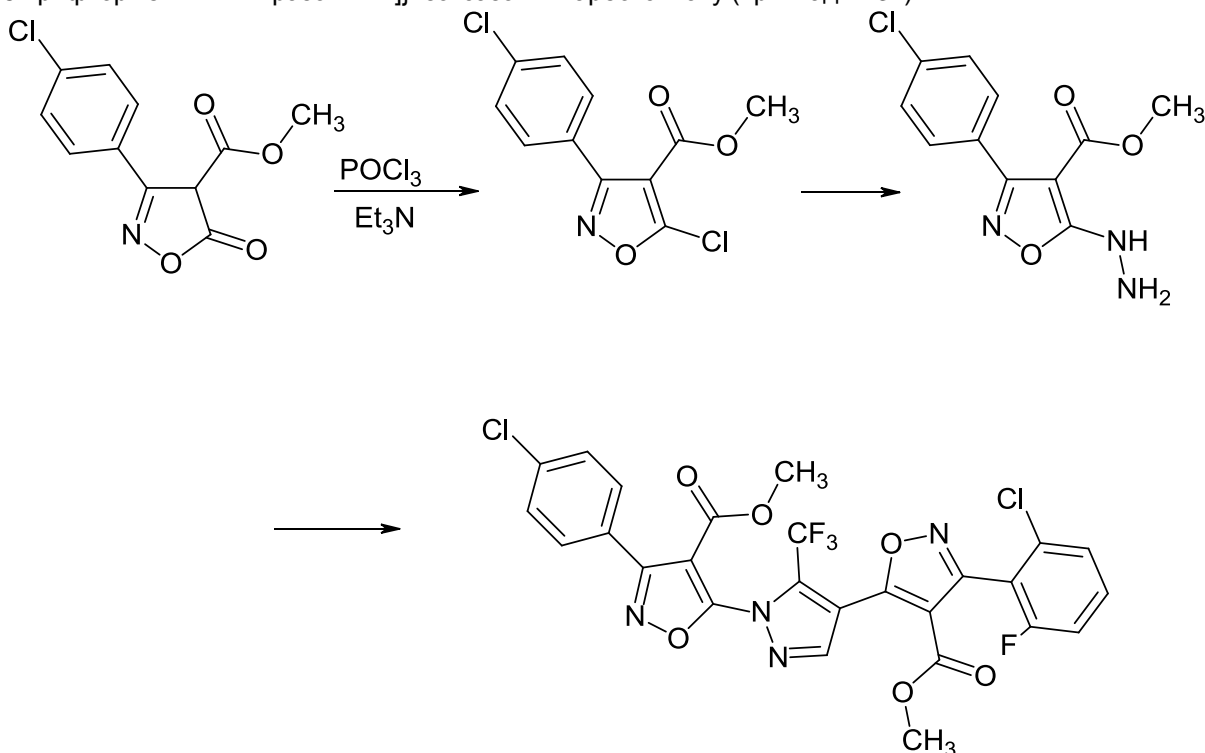
До розчину сирого метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-[2-(диметиламіно)-1-формілвініл]ізоксазол-4-карбоксилату (36 мг, 0.102 ммоль) в етанолі (460 мг) додавали гідрохлорид 2-фторфенілгідазину (16 мг, 0.100 ммоль). Суміш нагрівали до 55-60°C до тих пір, поки ТШХ зразок не показав відсутність вихідного енаміну. Розчин упарювали насucho в вакуумі, залишок екстрагували за допомогою 3 x 10 мл киплячого гексану, і гексанові екстракти об'єднували і концентрували, і охолоджували до кімнатної температури. Кристалізація давала 25 мг цільового продукту (приклад I-89) (вихід 60%). Результат РХ/МС МН+: 416,05; ¹Н ЯМР (CDCl₃): 3,67 (s, 3 H), 7,30 (t, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,57 (m, 1H), 7,93 (t, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,13 (s, 1H).

10

Додатковими прикладами, які одержували за аналогією з протоколом прикладу I-89, є: I-115 і IB-21.

15

Синтез метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-[[1-(4-метоксикарбоніл-3-(4-хлорфеніл)ізоксазол-5-іл)-5-трифторметил-1H-піразол-4-іл]]-ізоксазол-4-карбоксилату (приклад I-131)



20

А) Метил 5-хлор-3-(4-хлорфеніл)ізоксазол-4-карбоксилат

Суспензію метил 3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4,5-дигідроізоксазол-4-карбоксилату (518 мг, 2.04 ммоль; елемент структури є доступним для придбання) в POCl₃ (3 мл) охолоджували до 0-5°C, і при перемішуванні, по краплях додавали Et₃N (0.3 мл). Одержувану суміш нагрівали до 100-110°C і перемішували при цій температурі впродовж 2-2.5 год., охолоджували до кімнатної температури, виливали в льодяну воду і нейтралізували водним NaOH (10%). Продукт екстрагували ефіром і очищали за допомогою колонкової хроматографії (гексан:EtOAc 25:2) з одержанням 320 мг жовтої твердої речовини. Вихід 57%. ¹Н ЯМР (DMCO-D₆, CCl₄): 3.79 (3H, s, OCH₃), 7.50 (2H, АВ-сист., CH-аром.), 7.65 (2H, АВ-сист., CH-аром.).

25

В) Метил 3-(4-хлорфеніл)-5-гідазиноізоксазол-4-карбоксилат.

30

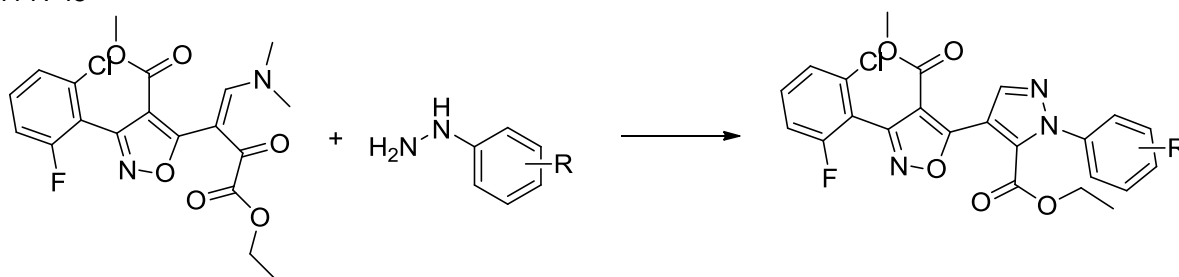
До охолодженого льодом розчину гідазингідрату в MeOH (0.3 мл в 5 мл) по краплях додавали

метил 5-хлор-3-(4-хлорфеніл)ізоксазол-4-карбоксилат (0.3 г, 1.1 ммоль), розчинений в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. і половину розчинника упарювали. Продукт відфільтровували, промивали холодним метанолом і сушили з одержанням 227 мг (77%) 5-гідразиноізоксазолу. ^1H ЯМР (DMCO-D_6 , CCl_4): 3.1 (3H, bs, $\text{NH}+\text{H}_2\text{O}$), 3.64 (3H, s, OCH_3), 4.65 (2H, bs, NH_2), 7.43 (2H, АВ-сист., CH -аром.), 7.60 (2H, АВ-сист., CH -аром.).

С) Метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-[[1-(4-метоксикарбоніл-3-(4-хлорфеніл)ізоксазол-5-іл)-5-трифторметил-1H-піразол-4-іл]]-ізоксазол-4-карбоксилат (приклад I-131)

Суміш метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(диметиламіно)-4,4,4-трифтор-3-оксобут-1-ен-2-іл)ізоксазол-4-карбоксилату (157 мг, 0.37 ммоль) і метил 3-(4-хлорфеніл)-5-гідразиноізоксазол-4-карбоксилату (0.1 г, 0.37 ммоль) в етанолі (1 мл) нагрівали при 60°C впродовж 5 год., розчин упарювали, і продукт кристалізували з метанолу з одержанням 86 мг (37%) прикладу I-131. ^1H ЯМР (DMCO-D_6 , CCl_4): 3.69 (3H, s, OCH_3), 3.71 (3H, s, OCH_3), 7.35 (1H, dd, CH -аром.), 7.47 (1H, d, CH -аром.), 7.57 (2H, АВ-сист., CH -аром.), 7.63 (1H, m, CH -аром.), 7.84 (2H, АВ-сист., CH -аром.), 8.74 (1H, s, CH піразол.).

Синтез метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(5-(етоксикарбоніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилатних похідних: приклади I-6, I-8, I-9, I-10, I-13, I-15, I-26, I-29, I-34, I-35, I-38, I-39, I-40, I-41 і I-45



Виходячи з метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(диметиламіно)-4-етокси-3,4-діоксобут-1-ен-2-іл)ізоксазол-4-карбоксилату, який є доступним для придбання від Bionet Research Intermediates, піразольне кільце створювали з використанням по-різному заміщених арилгідразинів, як описано в прикладі I-11.

Аналітичний розділ:

Скорочення: хв., хвилина(-и); год., година(-и); к.т., кімнатна температура; R_t , час утримання; Ψ , псевдо; s, синглет; t, триплет, quint, квінтет; br., широкий; J, константа взаємодії; пТШХ, препаративна тонкошарова хроматографія; DMAP, 4-диметиламінопіридин.

Аналітична ТШХ: алюмінієві пластини Merck, силікагель 60 F_{254} .

Препаративна ТШХ: пластини пТШХ Merck, силікагель 60 F_{254} , 0.5 мм, 1.0 мм або 2.0 мм.

Флеш-хроматографія: силікагель Acros 60A, 0.035 - 0.070 мм. Flash Master Personal або Flash Master II, Jones Chromatography, Сполучене Королівство.

Спектри ЯМР: Bruker Avance 300 МГц. ^1H ЯМР спектри реєстрували при частоті 300 МГц; концентрації 1 - 5 мг/мл; температурі 305 К. ^{13}C ЯМР спектри реєстрували при частоті 75.5 МГц; концентрації 5 - 20 мг/мл; температурі 305 К. Піки залишкового розчинника застосовували як внутрішні стандарти (DMCO-d_6 : δ_{H} 2.49, δ_{C} 39.5; CDCl_3 : δ_{H} 7.24, δ_{C} 77.0; CD_3OD : δ_{H} 3.30, δ_{C} 49.0). Альтернативно, як стандарт застосовували TMS (позначено TMS).

Аналітична РХ/ІЕР-МС: автоматичний пробовідбірник Waters 2700 Autosampler. Система доставки 2 x Waters 600 Multisolvent Delivery System, контролер Waters 600 Controller. Пробовідбірна петля 50 мкл. Колонка Chromolith Speed ROD RP18e (Merck, Дармштадт), 50 x 4.6 мм, з 2 мкм передфільтром (Merck). Елюент А H_2O + 0.1% HCO_2H ; елюент В MeCN. Градієнт 2 % В - 100 % В у межах 4 хв., потім ізократичний режим впродовж 0.90 хв., потім назад до 2 % В у межах 0.15 хв., потім ізократичний режим впродовж 0.50 хв.; потік 3 мл/хв. Waters LCZ одноквадрольний мас-спектрометр з джерелом електророзпилення. МС метод MS8minPM-80-800-20V; сканування в режимі визначення позитивних/негативних іонів, m/z 80 - 800 або 80 - 900 за 1 с; капіляр 3.5 кВ; напруга на конусі 20 В; помножувач напруги 400 В; температура зонда і газу десольватації 120°C і 350°C , відповідно. Детектор Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector, установлений на 254 нм. Програмне забезпечення Waters Masslynx V 4.0. Значення для $[\text{M}+\text{H}]^+$, наведені в таблицях 1 і 2, являють собою точні розраховані значення маси для конкретної сполуки після протонування, всі значення, знайдені у межах відповідної РХ/МС хроматограми, мали допустиме відхилення ± 0.3 .

Препаративна ВЕРХ-МС: автоматичний пробовідбірник Waters 2700 Autosampler, система доставки Waters 600 Multisolvent Delivery System з препаративними насосними насадками, контролер Waters 600 Controller, пробовідбірна петля 5000 мкл. Розведення в колонці: система доставки Waters 600 Multisolvent Delivery System з аналітичними насосними насадками; контролер

Waters 600; розчинник MeCN - MeOH 80 : 20 (об./об.); швидкість потоку 0.20 або 1 мл/хв. Колонка Waters X-Terra RP18, 7 мкм, 19 x 150 мм із захисним картриджем X-Terra RP18 7 мкм, 19 x 10 мм, використовуваним при швидкості потоку 20 мл/хв. Елюент А Н₂О, що містить 0.1 % (об./об.) НСО₂Н або Н₂О, що містить 0.1 % (об./об.) NEt₃; елюент В MeCN. Різні лінійні градієнти, індивідуально адаптовані до зразка. Об'єм, що вводиться, 0.5 мл - 5 мл, залежно від зразка. Допоміжний розчинник MeOH - MeCN - Н₂О - НСО₂Н 80 : 15: 4.95 : 0.05 (об./об./об./об.). Допоміжний насос Waters Reagent Manager, швидкість потоку 0.5 мл/хв. Waters ZQ одноквадрупольний мас-спектрометр з джерелом електророзпилення. Сканування в режимі визначення позитивних або негативних іонів m/z 105 - 950 за 1 с; капіляр 4 кВ; напруга на конусі 20 В; помножувач напруги 600 В; температура зонда і газу десольватації 120°C і 250°C, відповідно. Збирач фракцій Waters Fraction Collector II з керуванням збирання фракцій від МС. Детектор Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector, установлений на 254 нм. Программное обеспечение Waters Masslynx V 4.0.

Аналіз проліферації та вироблення цитокіну PBMC людини, стимульованими за допомогою РНА

Мононуклеарні клітини периферичної крові (PBMC) від здорових людських донорів очищали, використовуючи Accuspin™ System-Histopaque-1077 (Sigma) відповідно до протоколу, що рекомендований виготовлювачем. Очищені PBMC потім двічі промивали забуференим фосфатом фізіологічним розчином (PBS) і ресуспендували в живильному середовищі для культур RPMI1640, доповненому 10% діалізованою термоінактивованою фетальною телячою сироваткою, 1.5 мМ L-глутаміном, 100 Од. пеніциліну/мл, і 100 мг стрептоміцину/мл (все від PAN Biotech, Айденбах, Німеччина). Для стимулювання, PBMC висівали при густині 1×10^5 клітин/лунку, активували 2 мг/мл фітогемоаглютиніну (PHA, Sigma) і інкубували з тестованими сполуками впродовж 48 годин. IL-17A, IL-17F і INF-γ потім визначали в супернатанті культур, використовуючи систему Luminex BioPlex, дотримуючись інструкцій виробника (BioRad, Мюнхен, Німеччина). Для скринінгу, сполуки застосовували з концентрацією 10, 1, 0.1 і 0.01 мкМ. Для визначення значень IC₅₀, сполуки титрували напівлогарифмічно.

Проліферацію клітин аналізували, використовуючи набір BrdU based cell proliferation ELISA від Roche (Мангейм, Німеччина) відповідно до інструкцій виготовлювача.

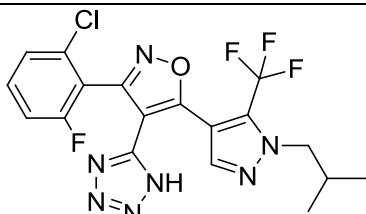
Цитокіни визначали у вищезгаданому супернатанті культур, використовуючи наступні методи: IL-17AA/AF вимірювали, використовуючи систему Luminex BioPlex (BioRad, Мюнхен, Німеччина); IL-17AA, використовуючи набір Human homodimer IL-17A ELISA Ready Set Go Kit от eBioscience (Франкфурт, Німеччина); IL-17FF, використовуючи набір Human IL-17F ELI-Pair від Hölzel DiagnosticaGmbH (Кельн, Німеччина); і IFN-γ, використовуючи набір OptEIA human IFN-γ ELISA від BD Bioscience (Гейдельберг, Німеччина), у всіх випадках дотримуючись інструкцій виробника.

Аналіз проліферації Т-клітин

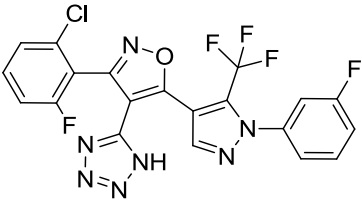
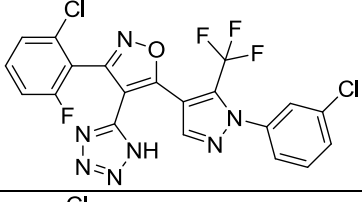
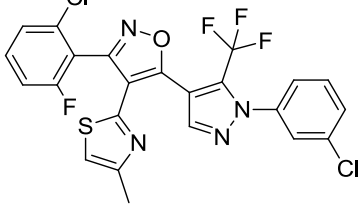
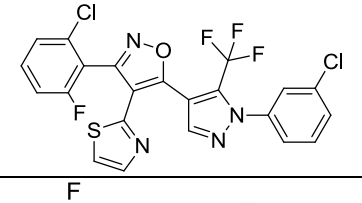
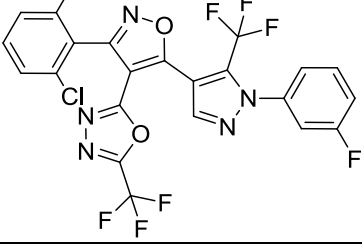
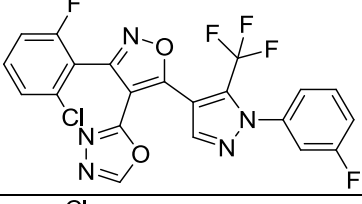
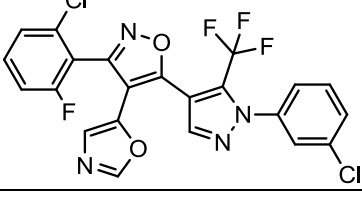
Мононуклеарні клітини периферичної крові (PBMC) від здорових людських донорів виділяли центрифугуванням на Ficoll-Huраque (Sigma-Aldrich, Німеччина) відповідно до інструкцій виготовлювача. Очищені PBMC двічі промивали PBS і ресуспендували в живильному середовищі для культур RPMI1640, доповненому 10% діалізованою термоінактивованою фетальною телячою сироваткою, 1.5 мМ L-глутаміном, 100 Од. пеніциліну/мл, і 100 мг стрептоміцину/мл (все від PAN Biotech, Айденбах, Німеччина). Для стимулювання, PBMC висівали при густині 1×10^5 клітин/лунку, активували 2 мг/мл фітогемоаглютиніну (PHA, Sigma) і інкубували з тестованою сполукою. Через 48 годин вимірювали проліферацію, використовуючи набір BrdU based cell proliferation ELISA від Roche (Мангейм, Німеччина) відповідно до інструкції.

Таблица 1

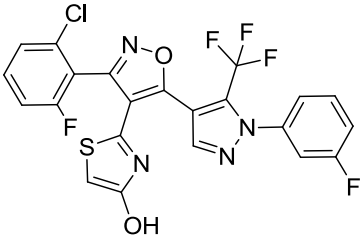
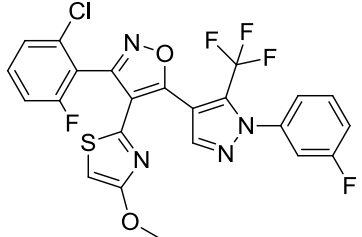
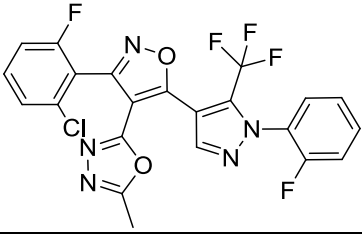
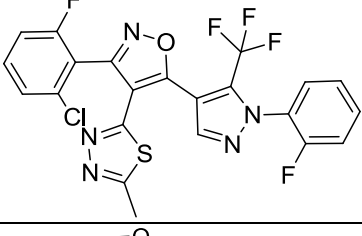
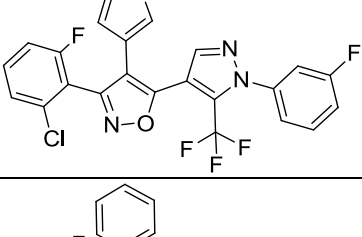
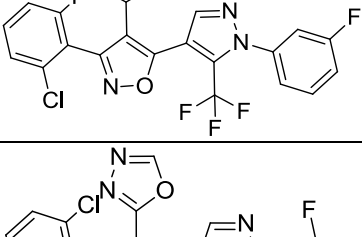
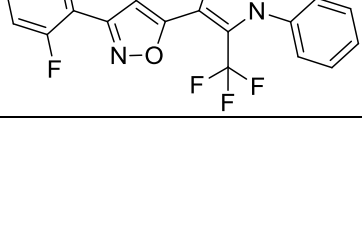
Ілюстративні сполуки формули (I) даного винаходу включають, але не обмежуються наступними

№	Формула	Назва	ВЕРХ/МС [M+H] ⁺	A	B	C	D
1		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-ізобутил-5-(трифторметил)-4-іл)-4-(1Н-тетразол-5-іл)ізоксазол	456.09				1

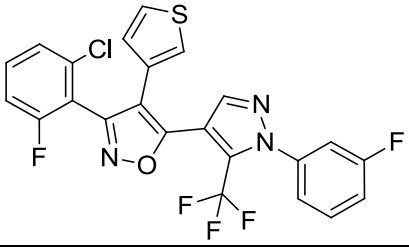
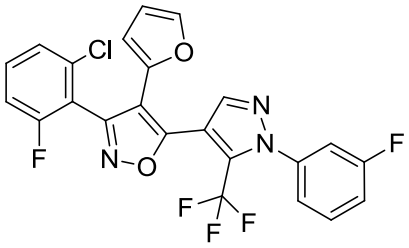
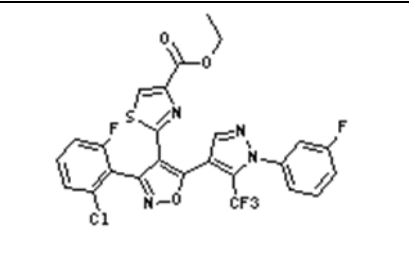
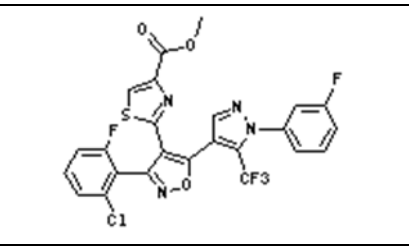
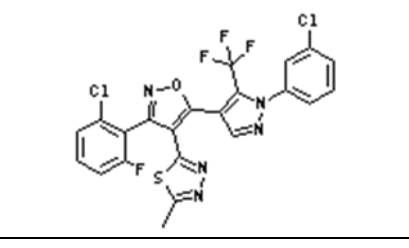
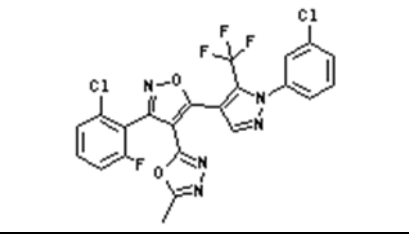
Продовження таблиці 1

2		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-4-(1Н-тетразол-5-іл)ізоксазол	494.05		1	1	1
3		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-4-(1Н-тетразол-5-іл)ізоксазол	510.02		1	1	1
4		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-4-(4-метилтіазол-2-іл)ізоксазол	539.00		4	4	4
5		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-4-(тіазол-2-іл)ізоксазол	524.99	4	4	4	4
6		2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадіазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол	562.02		3	3	3
7		2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-1,3,4-оксадіазол	494.04		4	4	3
8		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-4-(оксазол-5-іл)ізоксазол	509.01		4	4	4

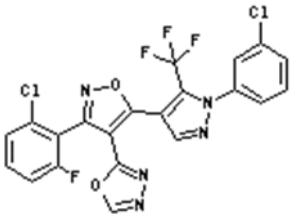
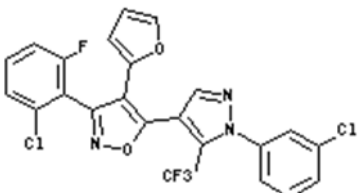
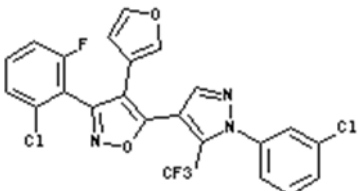
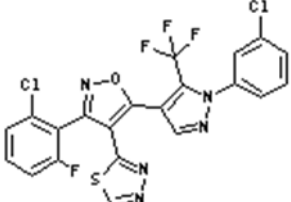
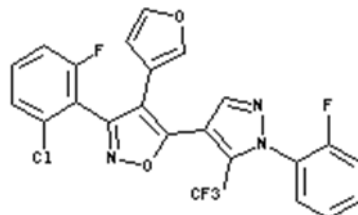
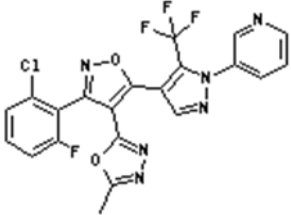
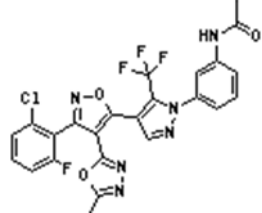
Продовження таблиці 1

9		2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)тіазол-4-ол	525.01		2	2	2
10		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-4-(4-метокситіазол-2-іл)ізоксазол	539.03		2	3	3
11		2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-5-метил-1,3,4-оксадіазол	508.05	1	2	3	2
12		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-4-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ізоксазол	524.03	2	3	3	2
13		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-4-(фуран-3-іл)ізоксазол	492.05	1	2	1	1
14		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-4-фенілізоксазол	502.07		2	3	2
15		2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-1,3,4-оксадіазол	494.04		2	2	2

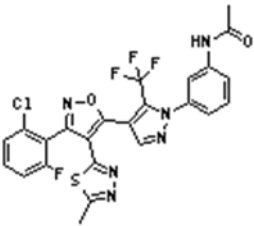
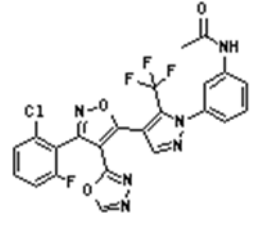
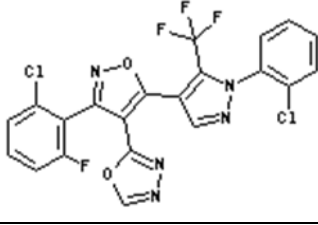
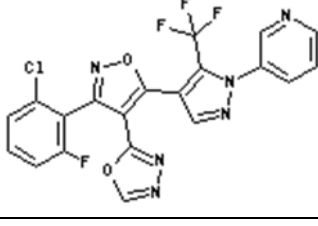
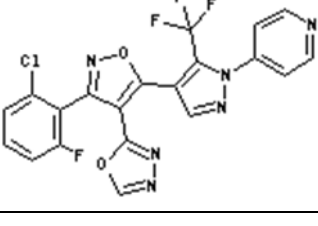
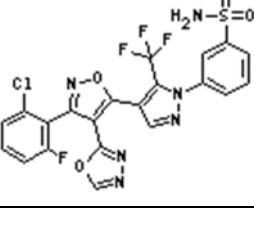
Продовження таблиці 1

16		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-4-іл)-4-(тіофен-3-іл)ізоксазол	508.02		2	4	4
17		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-4-іл)-4-(фуран-2-іл)ізоксазол	492.05		4	4	4
B-1		етил 2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-4-іл)ізоксазол-4-іл)тіазол-4-карбоксилат	581.04		2	2	2
B-2		метил 2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-4-іл)ізоксазол-4-іл)тіазол-4-карбоксилат	567.02	2	3	3	2
B-3		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-4-іл)-4-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ізоксазол	540.00		4	4	4
B-4		2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-4-іл)ізоксазол-4-іл)-5-метил-1,3,4-оксадіазол	524.02		4	4	4

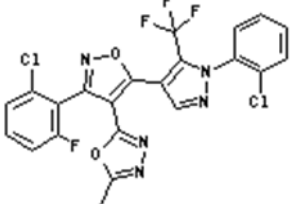
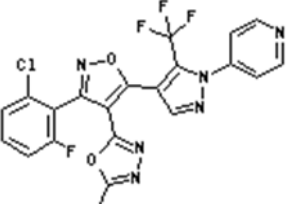
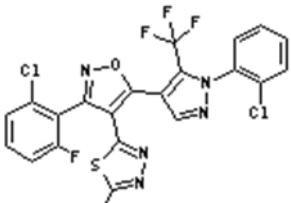
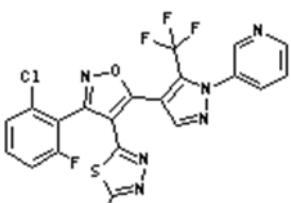
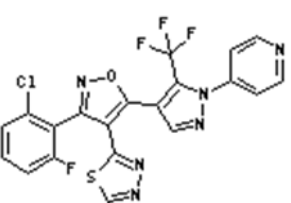
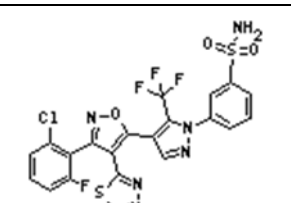
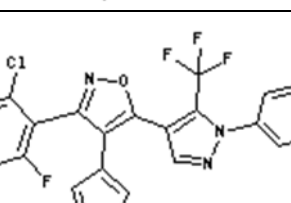
Продовження таблиці 1

B-5		2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-1,3,4-оксадіазол	510.00		4	4	4
B-6		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-4-(фуран-2-іл)ізоксазол	508.02		4	4	4
B-7		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-4-(фуран-3-іл)ізоксазол	508.02		4	4	4
B-8		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-4-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)ізоксазол	525.98		4	4	4
B-9		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-4-(фуран-3-іл)ізоксазол	492.05	2	3	2	2
B-10		2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-5-метил-1,3,4-оксадіазол	491.06		2	3	2
B-11		N-(3-(4-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)ізоксазол-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)феніл)ацетамід	547.08		1	2	

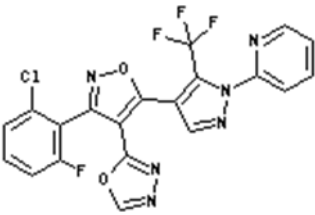
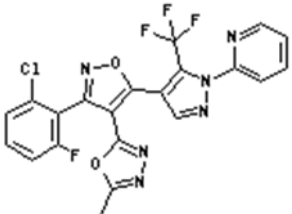
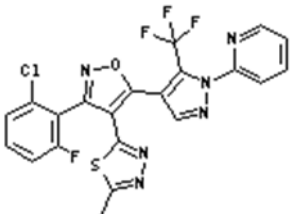
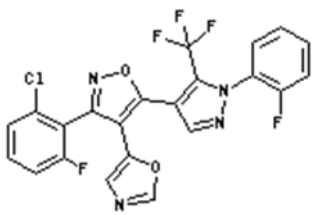
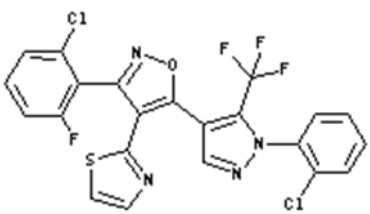
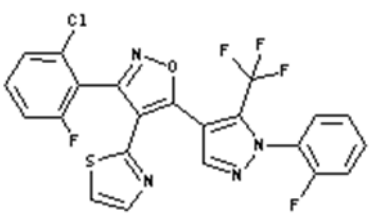
Продовження таблиці 1

B-12		N-(3-(4-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ізоксазол-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)феніл)ацетамід	563.06		1	2	1
B-13		N-(3-(4-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-(1,3,4-оксadiaзол-2-іл)ізоксазол-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)феніл)ацетамід	533.07		1	1	
B-14		2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-1,3,4-оксadiaзол	510.01			1	
B-15		2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-1,3,4-оксadiaзол	477.04		2	2	2
B-16		2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-1,3,4-оксadiaзол	477.04		2	2	2
B-17		3-(4-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-(1,3,4-оксadiaзол-2-іл)ізоксазол-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензолсульфонамід	555.02		1	1	1

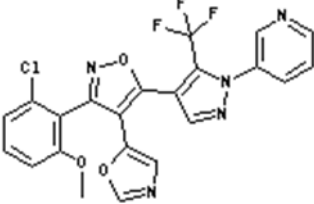
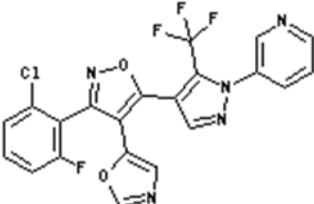
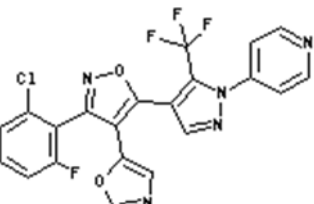
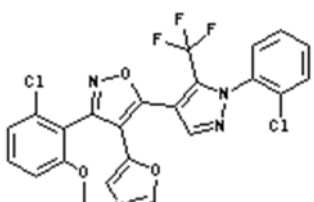
Продовження таблиці 1

B-18		2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-5-метил-1,3,4-оксадіазол	524.02		1	1	1
B-19		2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-5-метил-1,3,4-оксадіазол	491.06		2	2	2
B-20		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-4-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ізоксазол	540.00		2	2	2
B-21		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-(1-(піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол	507.03		3	3	3
B-22		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-(1-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол	507.03		2	3	2
B-23		3-(4-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ізоксазол-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензолсульфонамід	585.01		1	1	1
B-24		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-(фуран-3-іл)-5-(1-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол	475.05		3	3	3

Продовження таблиці 1

B-25		2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-1,3,4-оксадіазол	477.04		2	3	3
B-26		2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-5-метил-1,3,4-оксадіазол	491.06		3	3	2
B-27		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-(1-(піридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол	507.03		3	3	3
B-28		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-4-(оксазол-5-іл)ізоксазол	493.04		2	2	2
B-29		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-4-(тіазол-2-іл)ізоксазол	524.99		1	2	1
B-30		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-4-(тіазол-2-іл)ізоксазол	509.02		3	3	3

Продовження таблиці 1

B-31		3-(2-хлор-6-метоксифеніл)-4-(оксазол-5-іл)-5-(1-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол	488.07		1	2	1
B-32		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-(оксазол-5-іл)-5-(1-(піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол	476.05		1	2	1
B-33		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-(оксазол-5-іл)-5-(1-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол	476.05		1	2	1
B-34		3-(2-хлор-6-метоксифеніл)-5-(1-(2-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-4-(оксазол-5-іл)ізоксазол	521.03		2	2	2

стовпчики А, В, С і D визначають:

А: IC₅₀ (IL-17AA) [мкМ] – значення, відмічені * визначали за допомогою аналізу Lumiplex на IL17AA/AF; В: IC₅₀ (IL-17FF) [мкМ]; С: IC₅₀ (IFN γ) [мкМ]; D: IC₅₀ (проліферація Т-клітин) [мкМ]
 Активності: 1: >1 мкМ - 10 мкМ; 2: >100 нМ - 1 мкМ; 3: >10 нМ - 100 нМ; 4: \leq 10 нМ

Таблиця 2

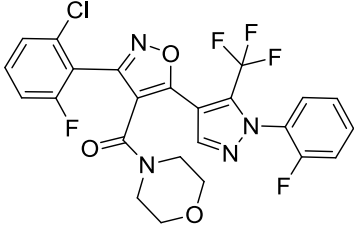
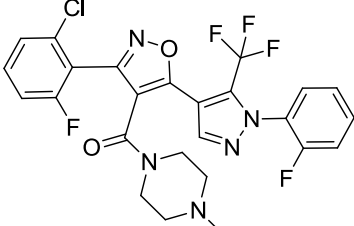
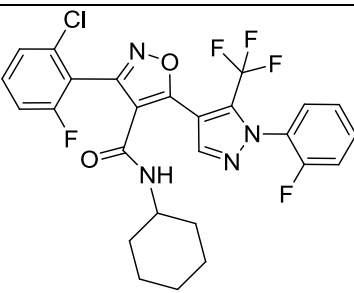
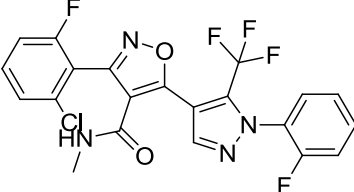
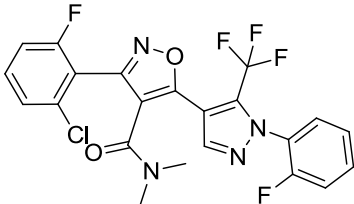
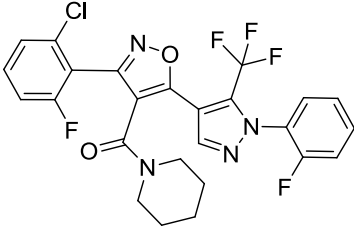
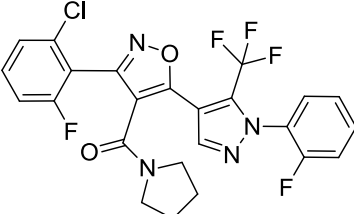
Додаткові ілюстративні приклади, які додатково пояснюють придатні схеми заміщення на центральному остові формули (I), пронумеровані як приклади I – I-1 – 145 і IB – I-IB-104 нижче

№	Формула	Назва	ВЕРХ/МС [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-1		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	484.04		3	4	3
I-2		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-(2,4,6-триметоксибензил)ізоксазол-4-карбоксамід	649.12		1	1	
I-3		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(4-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	484.04		4	4	3
I-4		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2,3-дихлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	533.97				1
I-5		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	484.04	4*	4	4	4
I-6		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2,4-дихлорфеніл)-5-(етоксикарбоніл)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	538.01		1	1	1
I-7		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2,4-дихлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	533.97				1

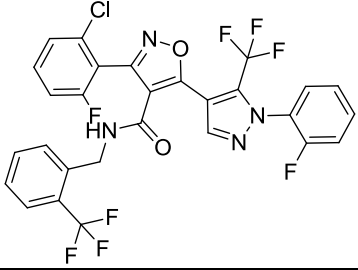
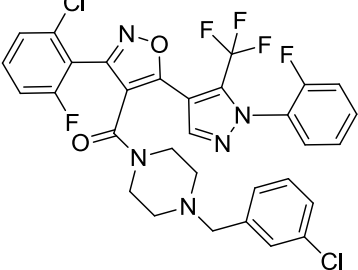
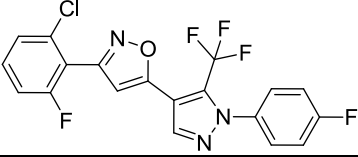
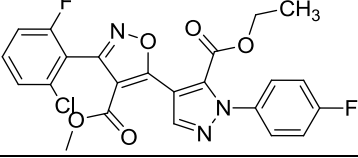
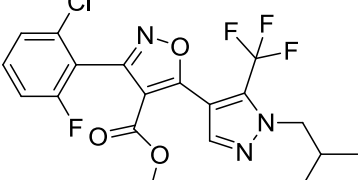
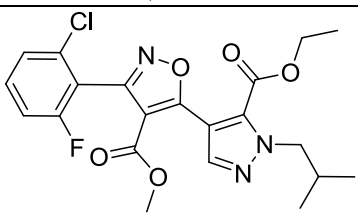
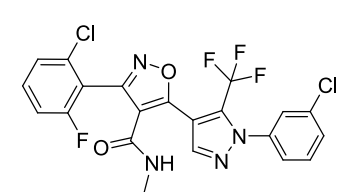
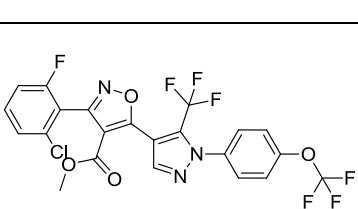
Продовження таблиці 2

I-8		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(5-(етоксикарбоніл)-1-(3-фторфеніл)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	488.07		2	2	2
I-9		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2,3-дихлорфеніл)-5-(етоксикарбоніл)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	538.01		1		1
I-10		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(етоксикарбоніл)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	504.05		2	3	3
I-11		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	500.01	4	4	4	4
I-12		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-ціанофеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	491.05	2	3	3	3
I-13		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-ціанофеніл)-5-(етоксикарбоніл)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	495.08		2	2	2
I-14		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-(метоксикарбоніл)тіофен-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	530.01		3	2	
I-15		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(5-(етоксикарбоніл)-1-(2-(метоксикарбоніл)тіофен-3-іл)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	534.05			1	

Продовження таблиці 2

I-16		(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)(морфоліно)метанон	539.08		2	2	1
I-17		(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)(4-метилпіперазин-1-іл)метанон	552.11		2	2	1
I-18		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-N-циклогексил-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксамід	551.12	1	2	2	1
I-19		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	483.06	1	1	1	1
I-20		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N, N-диметилізоксазол-4-карбоксамід	497.07		1	1	
I-21		(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)(піперидин-1-іл)метанон	537.10			3	3
I-22		(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)(піролідин-1-іл)метанон	523.09		2	2	

Продовження таблиці 2

I-23		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-(2-(трифторметил)бензил)ізоксазол-4-карбоксамід	627.08			1	2	1
I-24		(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)(4-(3-хлорбензил)піперазин-1-іл)метанон	662.11				1	2
I-25		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(4-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол	426.04				1	
I-26		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(5-(етоксикарбоніл)-1-(4-фторфеніл)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	488.07			1	1	1
I-28		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-ізобутил-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксилат	446.08			3	3	2
I-29		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(5-(5-(етоксикарбоніл)-1-ізобутил-1Н-піразол-4-карбоксилат	450.12					1
I-32		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	499.03	2		3	2	3
I-33		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(4-(трифторметокси)феніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	550.03					1

Продовження таблиці 2

I-34		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(5-(етоксикарбоніл)-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	470.08				1
I-35		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2,4-дифторфеніл)-5-(етоксикарбоніл)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	506.07		2	2	2
I-37		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-ізобутил-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	445.10		2	1	
I-38		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(5-(етоксикарбоніл)-1-(2,3,5,6-тетрафторфеніл)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	542.05			1	
I-39		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3,5-дифторфеніл)-5-(етоксикарбоніл)-1-Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	506.07				1
I-40		метил 3-(2-хлор-6-феніл)-5-(5-(етоксикарбоніл)-1-(2-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	500.09			1	
I-41		метил 3-(2-хлор-6-феніл)-5-(5-(етоксикарбоніл)-1-(2-фторфеніл)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	488.07		2	2	2
I-42		етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	498.06		3	4	3

Продовження таблиці 2

I-43		ізопропіл 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	512.07		2	3	3
I-45		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(5-(етоксикарбоніл)-1-(4-(трифторметокси)феніл)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	554.07			1	
I-46		метил 3-(2-хлорфеніл-6-фторфеніл)-5-(1-(3,5-дихлорфеніл)-5H-піразол-4-карбоксилат	502.03		2	2	2
I-47		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2,3,5,6-тетрафторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	538.01		2	2	2
I-48		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-феніл-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	466.05	2	3	3	3
I-49		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонітрил	467.00		2	2	2
I-50		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3,5-дифторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	502.03		4	4	4
I-51		метил 5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-3-фенілізоксазол-4-карбоксилат	432.09			1	1
I-52		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-метоксифеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	496.06		2	2	

Продовження таблиці 2

I-53		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(4-(етоксикарбоніл)тіазол-2-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	545.02		1	1	
I-54		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(4-(4-фторфеніл)тіазол-2-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	567.02				1
I-55		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(4-(4-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	483.06		2	2	2
I-56		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-N-метил-5-(1-(4-(4-(трифторметокси)феніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксамід	549.05		1		
I-57		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2,4-дифторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	501.05	1	1	1	1
I-58		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3,5-дифторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	501.05		1	2	
I-59		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-N-метил-5-(1-феніл-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксамід	465.07		2	2	2
I-60		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-метоксифеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	495.08		1	1	

Продовження таблиці 2

I-61		метил 5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-3-фенілізоксазол-4-карбоксилат	432.09		1	1	1
I-62		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	483.06	2*	3	3	3
I-63		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-метокси-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	529.04	2	3	2	2
I-64		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(1,1,2,2-тетрафторетил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	516.05				1
I-65		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2,2,2-трифторетил)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	472.02		3	3	3
I-66		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-ізопропіл-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	432.07		1	2	1
I-67		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(5-(трифторметил)-1-(4-(трифторметил)піримідин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	536.03				2
I-68		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3,5-дихлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	533.97		3	3	3
I-69		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(4-нітрофеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	511.04		1	1	

Продовження таблиці 2

I-70		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2,6-дихлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	533.97		2	2	2
I-72		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карботіоамід	515.00			2	2
I-73		метил 3-(4-хлорфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	466.05				1
I-74		метил 3-феніл-5-(1-(4-(трифторметокси)феніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	498.08				1
I-75		3-(4-хлорфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	465.07			1	
I-76		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(4-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карботіоамід	499.03		1	2	1
I-77		етил 3-(4-хлорфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	496.04		1		1
I-78		етил 3-(4-хлорфеніл)-5-(1-(4-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	480.07		1		
I-79		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(4-метоксифеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	496.06			1	

Продовження таблиці 2

I-80		метил 5-(1-(2-бромфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-4-карбоксилат	543.0			1	
I-81		метил 5-(1-(4-трет-бутилфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-4-карбоксилат	522.11		1	2	1
I-82		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(5-(трифторметил)-1-(3-(трифторметил)феніл)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	534.04				1
I-83		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-гідроксietил)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	434.05			1	
I-84		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	467.05		4	4	4
I-85		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(4-(метилсульфоніл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	544.03		1	1	1
I-86		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(4-сульфамойлфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	545.02		1	1	
I-87		метил 5-(1-(3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-4-карбоксилат	568.99				1
I-88		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-йодфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	591.95				1

Продовження таблиці 2

I-89		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	416.05		3	2	2
I-90		етил 3-(2-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	464.10		2	3	2
I-91		3-(2-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонова кислота	436.06				1
I-92		метил 3-(2-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	450.08		2	2	2
I-93		3-(2-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	449.10		1		
I-94		3-(2-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-метокси-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	479.11		1	1	1
I-95		метил 3-(2-хлорфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	466.05		4	4	4
I-96		3-(2-хлорфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	465.07		2	2	2

Продовження таблиці 2

I-97		метил 3-(3,4-дихлорфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	500.01				1
I-98		3-(3,4-дихлорфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	499.03		1		
I-99		етил 3-(3,4-дихлорфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	514.03			1	
I-100		етил 5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-3-(4-метоксифеніл)ізоксазол-4-карбоксилат	476.12		1	1	
I-101		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-2-ілметил)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	481.06			1	
I-102		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-метоксіетил)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	448.06		1	1	2
I-103		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-гідразинілтетрагідротіофен 1,1-діоксид)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	508.03		2	2	2
I-104		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-(піперидин-1-іл)етил)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	501.12			1	
I-105		3-(3-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	449.10		1	1	

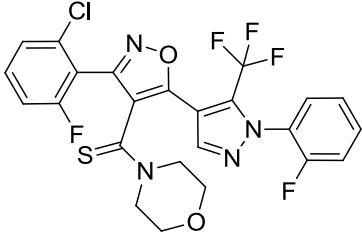
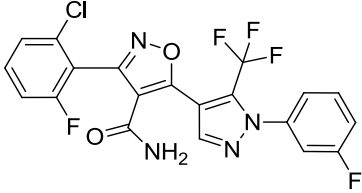
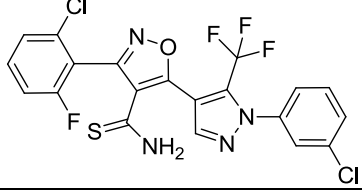
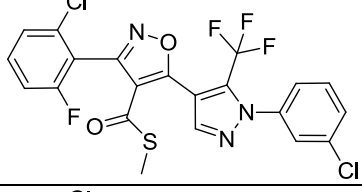
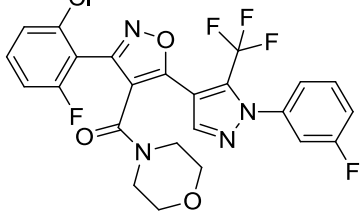
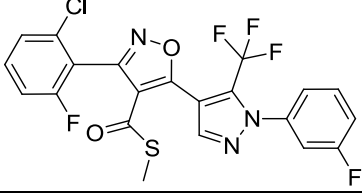
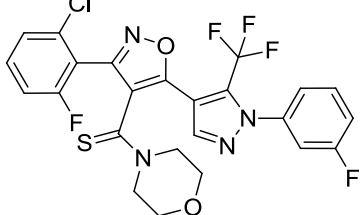
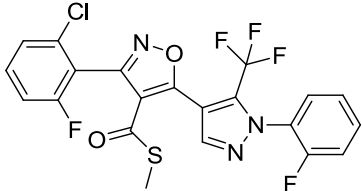
Продовження таблиці 2

I-106		метил 3-(3-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	450.08		1	1	1
I-107		метил 5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-3-(4-метоксифеніл)ізоксазол-4-карбоксилат	462.10				1
I-108		5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-3-(4-метоксифеніл)ізоксазол-4-карбонова кислота	448.08				1
I-109		метил 3-(2,6-дихлорфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	500.01		4	4	4
I-110		3-(2,6-дихлорфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	499.03		3	3	3
I-111		метил 3-(2,4-дихлорфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	500.01		1	1	2
I-112		етил 3-(2,4-дихлорфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	514.03		2	3	2
I-113		5-(1-(3,5-дифторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-N-метил-3-фенілізоксазол-4-карбоксамід	449.10		1	1	

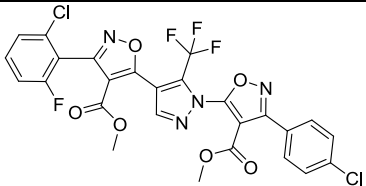
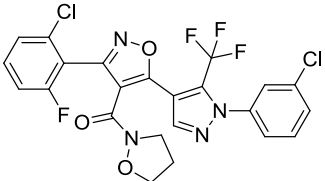
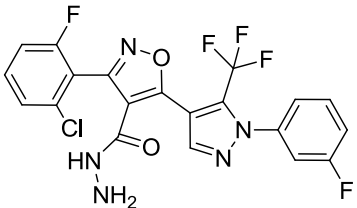
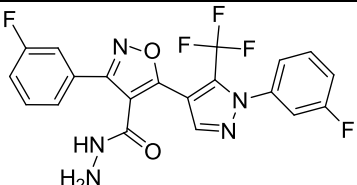
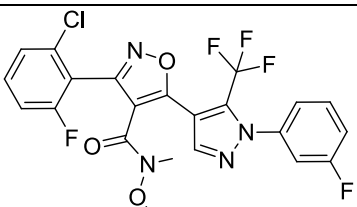
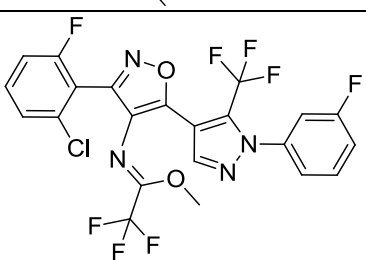
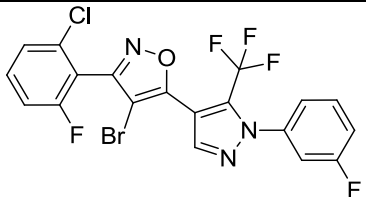
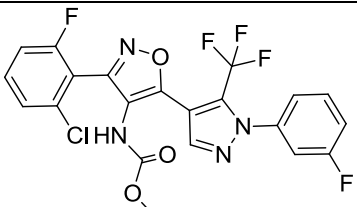
Продовження таблиці 2

I-114		3-(3-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонова кислота	436.06			1	
I-115		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	432.02		1	1	1
I-116		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(6-етоксипіримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	512.07				1
I-117		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-амін	441.05		2	2	2
I-118		(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)(ізоксазолідин-2-іл)метанон	525.07		3	3	3
I-119		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2,6-диметилпіримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	496.07		2	2	2
I-120		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонітрил	451.03		2	2	2
I-121		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксамід	485.01		1	1	1
I-122		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карботіоамід	499.03		2	2	2

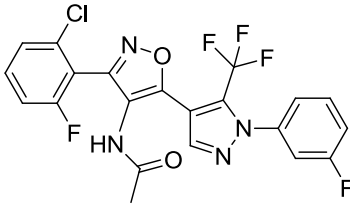
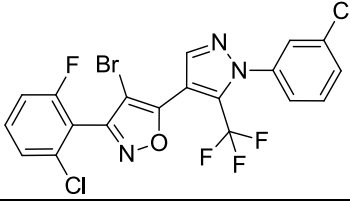
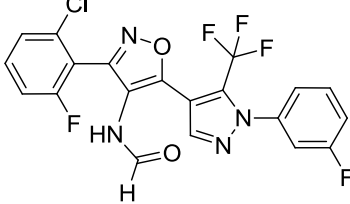
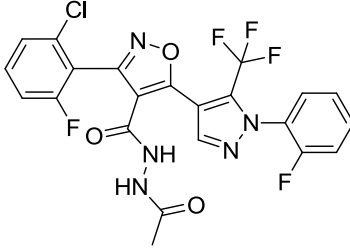
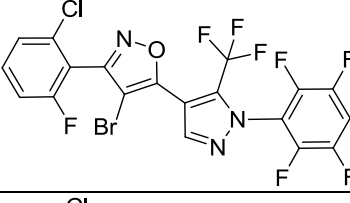
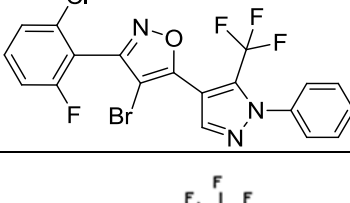
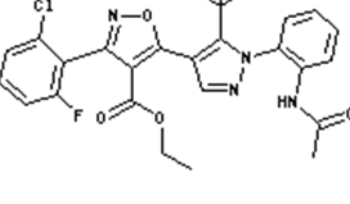
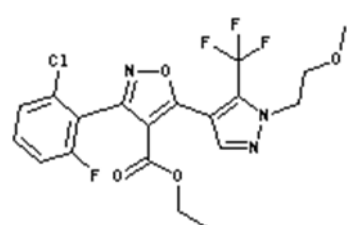
Продовження таблиці 2

I-123		(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)(морфоліно)метантіон	555.06			1	
I-124		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксамід	469.04			1	1
I-125		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карботіоамід	500.99		2	2	1
I-126		S-метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карботіоат	515.99	3*	4	4	4
I-127		(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)(морфоліно)метанон	539.08		2	2	1
I-128		S-метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карботіоат	500.02	4*	4	4	4
I-129		(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)(морфоліно)метантіон	555.06		1		
I-130		S-метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карботіоат	500.02		4	4	4

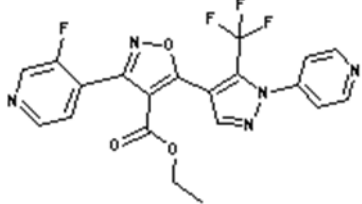
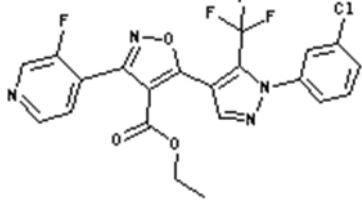
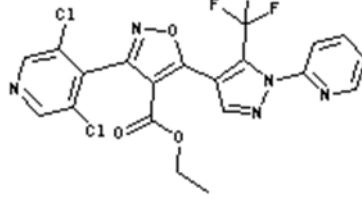
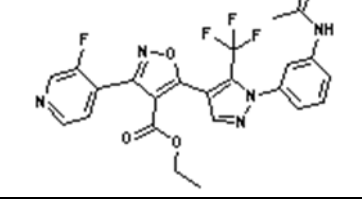
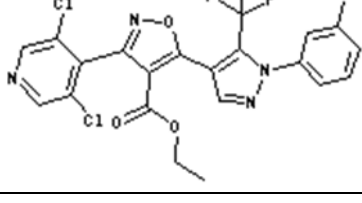
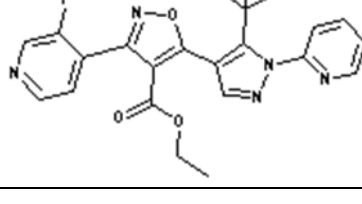
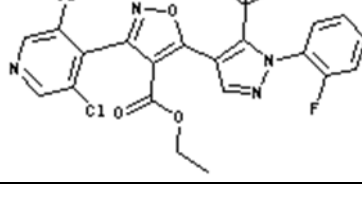
Продовження таблиці 2

I-131		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-(4-хлорфеніл)-4-(метоксикарбоніл)ізоксазол-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	625.02				1
I-132		(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)(ізоксазолідин-2-іл)метанон	541.04		3	4	3
I-133		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбогідразид	484.05		1	1	1
I-134		3-(3-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбогідразид	450.09				1
I-135		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-метокси-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	513.07		2	2	2
I-136		(Z)-метил N-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-2,2,2-трифторацетимідат	551.04		2	3	2
I-137		4-бром-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол	503.95		2	2	3
I-138		метил (3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)карбамат	499.05		2	2	2

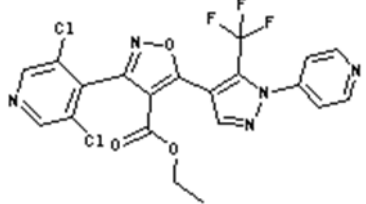
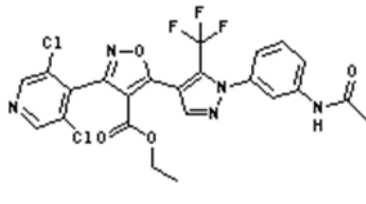
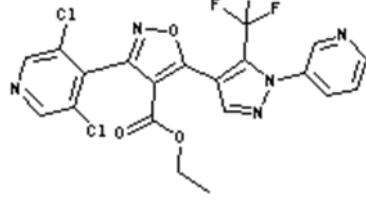
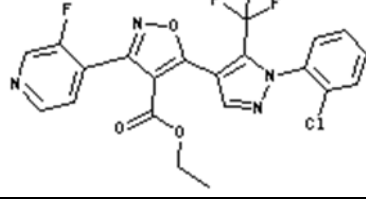
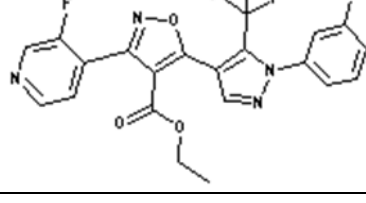
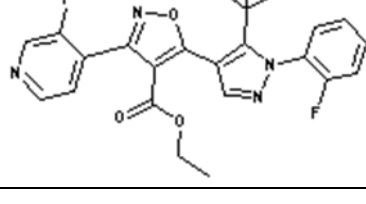
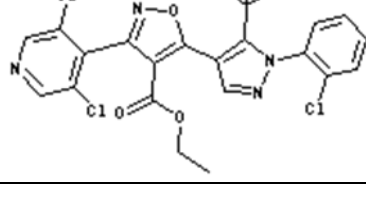
Продовження таблиці 2

I-139		N-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)ацетамід	483.06		1	1	1
I-140		4-бром-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол	519.92		4	4	3
I-141		N-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)формахід	469.04		1	1	1
I-142		N'-ацетил-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбогідразид	526.06			1	
I-144		4-бром-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2,3,5,6-тетрафторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол	557.92		1	1	
I-145		4-бром-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-феніл-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол	485.96		3	4	3
IB-1		етил 5-(1-(2-ацетамідофеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-4-карбоксилат	537.09		1	2	1
IB-2		етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-метоксїетил)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	462.08		2	2	1

Продовження таблиці 2

IB-3		етил 3-(3-фторпіридин-4-іл)-5-(1-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	448.10		2	3	2
IB-4		етил 5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-3-(3-фторпіридин-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	481.06		2	2	1
IB-5		етил 3-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-5-(1-(піридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	498.03		1	2	1
IB-6		етил 5-(1-(3-ацетамідофеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-3-(3-фторпіридин-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	504.12		3	4	2
IB-7		етил 5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-3-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	530.99		1	2	1
IB-8		етил 3-(3-фторпіридин-4-іл)-5-(1-(піридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	448.10		1	1	1
IB-9		етил 3-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	515.02		3	3	3

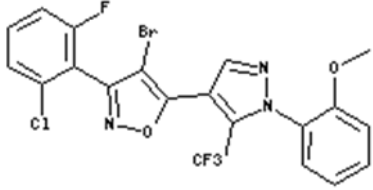
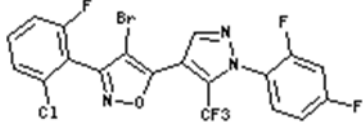
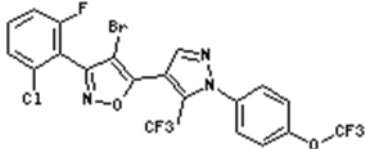
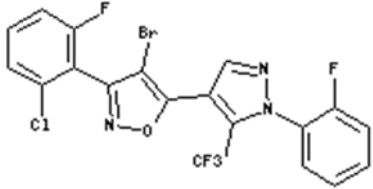
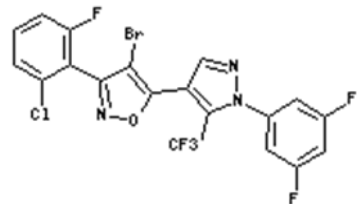
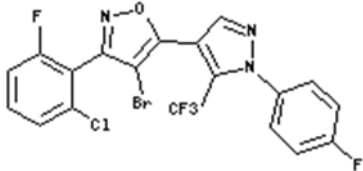
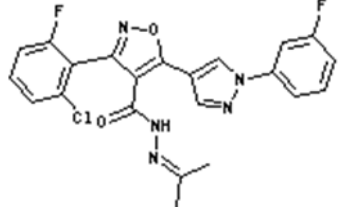
Продовження таблиці 2

IB-10		етил 3-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-5-(1-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	498.03		2	2	2
IB-11		етил 5-(1-(3-ацетамідофеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-3-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	554.05		3	3	2
IB-12		етил 3-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-5-(1-(піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	498.03		3	2	2
IB-13		етил 5-(1-(2-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-3-(3-фторпіридин-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	481.06		3	3	3
IB-14		етил 5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-3-(3-фторпіридин-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	465.09		2	1	1
IB-15		етил 5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-3-(3-фторпіридин-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	465.09		1	2	2
IB-16		етил 5-(1-(2-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-3-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	530.99		2	1	1

Продовження таблиці 2

IB-17		етил 3-(3-фторпіридин-4-іл)-5-(1-(піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	448.10		2	1	1
IB-18		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонова кислота	486.00		1		
IB-19		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-ізобутил-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонова кислота	432.07			1	
IB-20		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	500.01		1	1	1
IB-21		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	416.05		2	2	2
IB-22		N-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-2,2,2-трифторацетамід	537.03		1	1	1

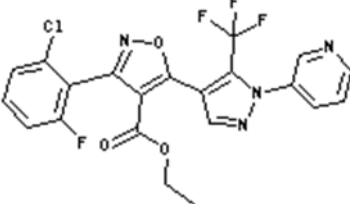
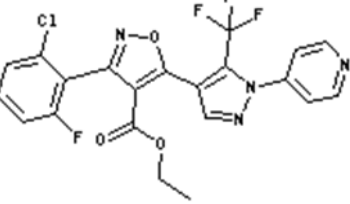
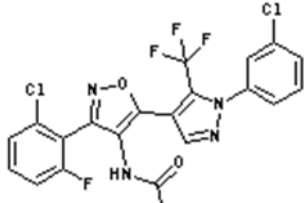
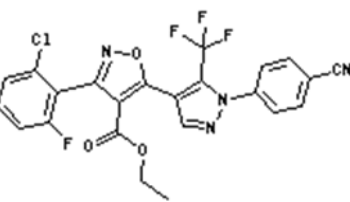
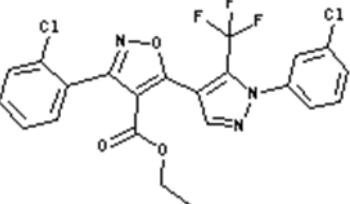
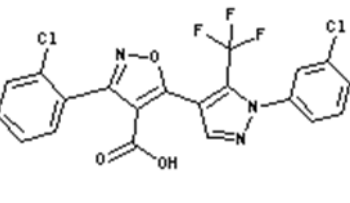
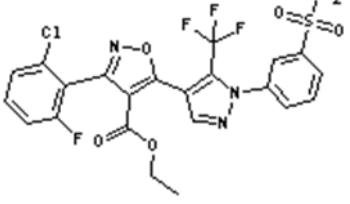
Продовження таблиці 2

IB-23		4-бром-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-метоксифеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол	515.97			1	
IB-24		4-бром-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2,4-дифторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол	521.94		1	1	1
IB-25		4-бром-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(4-(трифторметокси)феніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол	569.94		1		
IB-26		4-бром-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол	503.95			2	1
IB-27		4-бром-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3,5-дифторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол	521.94		2	2	2
IB-28		4-бром-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(4-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол	503.95		2	2	2
IB-29		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-1Н-піразол-4-іл)-N'-(пропан-2-іліден)ізоксазол-4-карбонідрозид	456.10			1	1

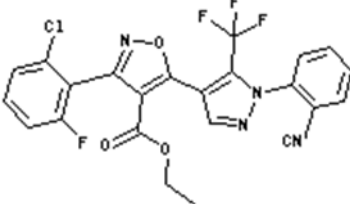
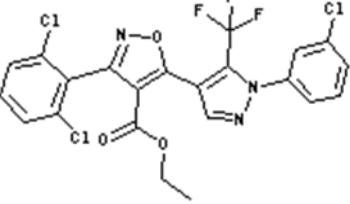
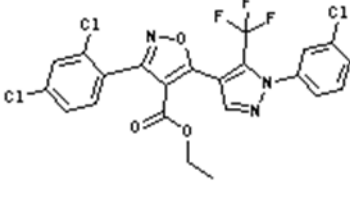
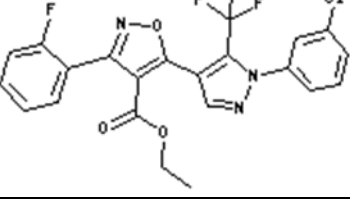
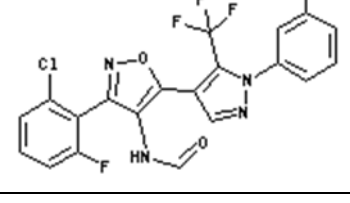
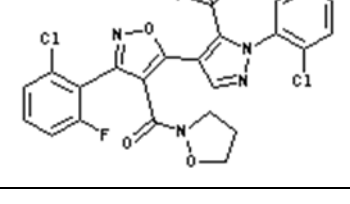
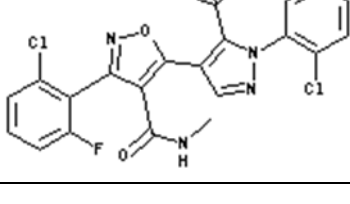
Продовження таблиці 2

IB-30		метил 5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-3-фенілізоксазол-4-карбоксилат	448.06		2	2	2
IB-31		ізопропіл 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	528.04		4	4	4
IB-32		етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-ціанофеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	505.06		4	4	3
IB-33		етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	514.03		2	2	2
IB-34		(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-ізоксазол-4-іл)(4-метилпіперазин-1-іл)метанон	568.09			2	2
IB-35		(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-ізоксазол-4-іл)(морфоліно)метанон	555.05		2	2	1
IB-36		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-ізоксазол-4-амін	457.02		2	2	2

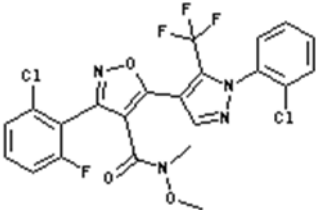
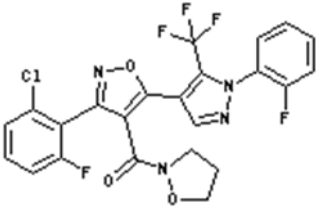
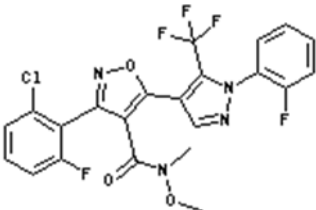
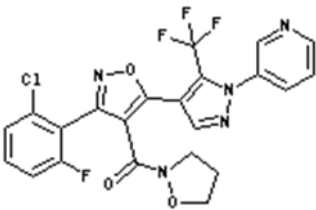
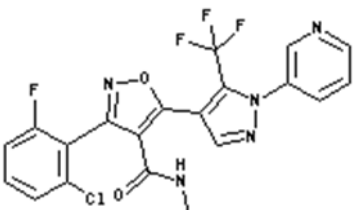
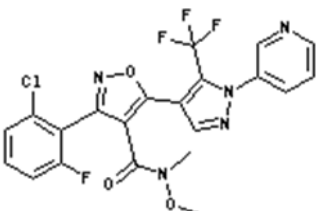
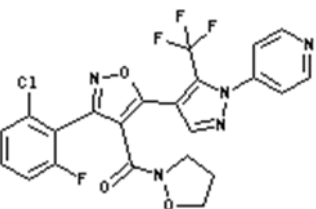
Продовження таблиці 2

IB-37		етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-ізоксазол-4-карбоксилат	481.06		4	4	4
IB-38		етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-ізоксазол-4-карбоксилат	481.06		4	4	4
IB-39		N-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-ізоксазол-4-іл)ацетамід	499.03			1	1
IB-40		етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(4-ціанофеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-ізоксазол-4-карбоксилат	505.06			1	1
IB-41		етил 3-(2-хлорфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-ізоксазол-4-карбоксилат	496.04		4	4	3
IB-42		3-(2-хлорфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-ізоксазол-4-карбонова кислота	468.01		1	1	1
IB-43		етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-сульфамойлфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-ізоксазол-4-карбоксилат	559.04		2	1	1

Продовження таблиці 2

IB-44		етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-ціанофеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-ізоксазол-4-карбоксилат	505.06		1	1	1
IB-45		етил 5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-3-(2,6-дихлорфеніл)-ізоксазол-4-карбоксилат	530.00		4	4	4
IB-46		етил 5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-3-(2,4-дихлорфеніл)-ізоксазол-4-карбоксилат	530.00		2	2	2
IB-47		етил 5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-3-(2-фторфеніл)-ізоксазол-4-карбоксилат	480.07		3	3	3
IB-48		N-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-ізоксазол-4-іл)формамід	485.01		1		1
IB-49		(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-ізоксазол-4-іл)(ізоксазолідин-2-іл)метанон	541.04		2	1	1
IB-50		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	499.03		1		

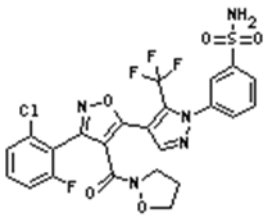
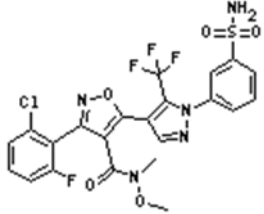
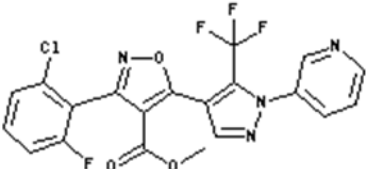
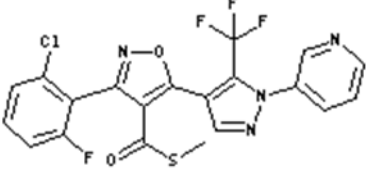
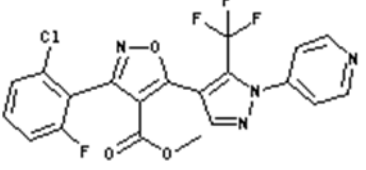
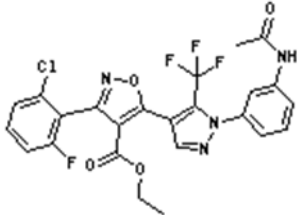
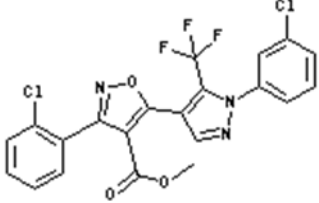
Продовження таблиці 2

IB-51		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-метокси-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	529.04		1	1	1
IB-52		(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)(ізоксазолідин-2-іл)метанон	525.07		1	1	1
IB-53		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-N-метокси-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	51.07		2	2	2
IB-54		(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)(ізоксазолідин-2-іл)метанон	508.07		1	1	1
IB-55		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-N-метил-5-(1-(піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксамід	466.06		1	1	1
IB-56		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-N-метокси-N-метил-5-(1-(піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксамід	496.07		1	1	1
IB-57		(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)(ізоксазолідин-2-іл)метанон	508.07		1	1	1

Продовження таблиці 2

IB-58		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-N-метил-5-(1-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксамід	466.06		1	1	
IB-59		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-N-метокси-N-метил-5-(1-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксамід	496.07		1	1	1
IB-60		ізопропіл 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(о-толіл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	528.04		1	1	1
IB-61		ізопропіл 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	495.08		3	4	3
IB-62		(3-(2-хлорфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)(ізоксазолідин-2-іл)метанол	523.05		3	3	3
IB-63		3-(2-хлорфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	481.04		2	2	2
IB-64		3-(2-хлорфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-N-метокси-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	511.05		3	2	2

Продовження таблиці 2

IB-65		3-(4-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-(ізоксазолідин-2-карбоніл)ізоксазол-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензолсульфонамід	586.05		1	1	
IB-66		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-N-метокси-N-метил-5-(1-(3-сульфамойлфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксамід	574.05		1	1	
IB-67		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	467.05		3	3	3
IB-68		S-метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карботіоат	483.02		4	4	3
IB-69		метил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	467.05		3	3	3
IB-70		етил 5-(1-(3-ацетамідофеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-4-карбоксилат	537.09	3	3	3	3
IB-71		метил 3-(2-хлорфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	482.02		4	4	4

Продовження таблиці 2

IB-72		етил 5-(1-(2-бромфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-4-карбоксилат	557.98			2	2	2
IB-73		ізопропіл 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-сульфамойлфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	573.05				1	1
IB-74		5-(1-(2-бромфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-N-метокси-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	572.99				1	1
IB-75		метил 5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-3-(2,6-дихлорфеніл)ізоксазол-4-карбоксилат	515.98			4	4	4
IB-76		метил 5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-3-(2,4-дихлорфеніл)ізоксазол-4-карбоксилат	515.98			3	2	2
IB-77		метил 5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-3-(2-фторфеніл)ізоксазол-4-карбоксилат	466.05			3	3	3
IB-78		ізопропіл 5-(1-(3-ацетамідофеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-4-карбоксилат	551.10			3	2	2

Продовження таблиці 2

IB-79		ізопропіл 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-(N-ізопропілсульфамойл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	615.10		2	2	2
IB-80		етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторбензил)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	512.07		1	1	1
IB-81		етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	502.11		2	2	2
IB-82		ізопропіл 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	495.08		3	3	3
IB-83		4-бром-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол	486.95		2	1	1
IB-84		етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	481.06		4	4	4
IB-85		етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-4-ілметил)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	495.08		1	1	

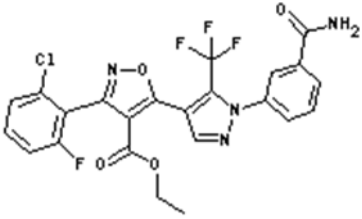
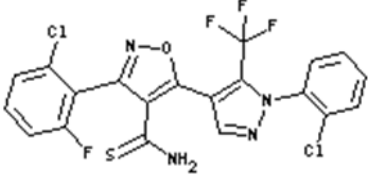
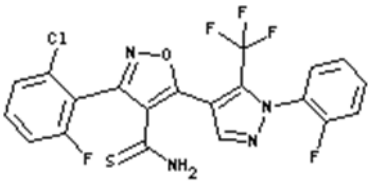
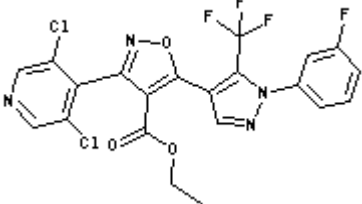
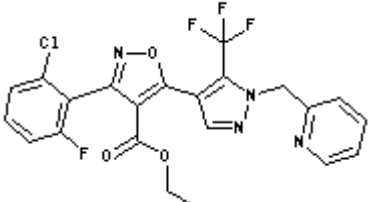
Продовження таблиці 2

IB-86		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторбензил)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбонова кислота	484.04				1
IB-87		5-(1-(3-ацетамідофеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-N-метокси-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	552.10		1	1	
IB-88		N-(3-(4-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-(ізоксазолідин-2-карбоніл)ізоксазол-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)феніл)ацетамід	564.10		1	1	
IB-89		метил 5-(1-(3-ацетамідофеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-4-карбоксилат	523.07		3	3	2
IB-90		етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-нітрофеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	525.05		3	3	3
IB-91		5-(1-(3-ацетамідофеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-N-метилізоксазол-4-карбоксамід	522.09		1		
IB-92		метил 5-(1-(3-амінофеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-4-карбоксилат	481.06		3	3	3

Продовження таблиці 2

IB-93		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-N-метил-5-(1-(піридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксамід	466.06		2	2	1
IB-94		етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(4-нітрофеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	525.05		1	1	1
IB-95		етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-нітрофеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	525.05		3	3	2
IB-96		етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	488.09		3	3	3
IB-97		етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-морфоліноетил)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	517.12		2	2	1
IB-98		етил 5-(1-(2-амінофеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-4-карбоксилат	495.08		3	3	3
IB-99		етил 5-(1-(4-ацетамідофеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-4-карбоксилат	537.09		1	1	1

Продовження таблиці 2

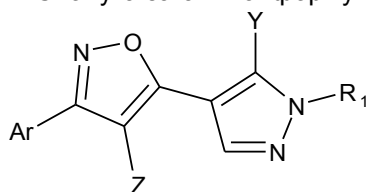
IB-100		етил 5-(1-(3-карбамоїлфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-4-карбоксилат	523.07		1	1	1
IB-101		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карботіоамід	500.99		1	1	1
IB-102		3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карботіоамід	485.02		2	2	2
IB-103		етил 3-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	515.02		1	1	
IB-104		етил 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-2-ілметил)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)ізоксазол-4-карбоксилат	495.08		1	1	

стовпчики А, В, С і D визначають: А: IC₅₀ (IL-17AA) [мкМ] – значення, відмічені * визначали за допомогою аналізу Lumipex на IL17AA/AF; В: IC₅₀ (IL-17FF) [мкМ]; С: IC₅₀ (IFN γ) [мкМ]; D: IC₅₀ (проліферація Т-клітин) [мкМ]

Активності: 1: >1 мкМ - 10 мкМ; 2: >100 нМ - 1 мкМ; 3: >10 нМ - 100 нМ; 4: \leq 10 нМ

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Сполука загальної формули (I)



формула (I)

і її фармацевтично прийнятні солі або сольвати,
де

R^1 означає арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероцикліл або алкіл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

Ar означає арил, циклоалкіл, гетероцикліл або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

5 Z означає арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероцикліл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

Y означає H, галоген, галогеналкіл, алкіл або складний алкіловий ефір, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

10 R' незалежно означає H, $-CO_2R''$, $-CONHR''$, $-CR''O$, $-SO_2N(R'')_2$, $-SO_2NHR''$, $-NR''-CO$ -галогеналкіл, $-NO_2$, $-NR''-SO_2$ -галогеналкіл, $-NR''-SO_2$ -алкіл, $-SO_2$ -алкіл, $-NR''-CO$ -алкіл, $-CN$, алкіл, циклоалкіл, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, $-OH$, $-SH$, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, аміно, гетероцикліл, арил, галогенарил, галогенарилалкіл, арилалкіл або гетероарил;

15 R'' незалежно означає H, галогеналкіл, гідроксіалкіл, аміно, алкокси, $-N=C(R')_2$, $-NR'-CO-R'$, $-CR'O$, $-CO_2R'$, алкіл, циклоалкіл, арил, галогенарил, галогенарилалкіл, гетероарил, гетероцикліл, арилалкіл або аміноалкіл, які необов'язково заміщені одним або декількома замісниками R' .

2. Сполука за пунктом 1, де

20 Ar означає арил або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

R^1 , Z, Y, R' і R'' приймають значення, визначені у пункті 1.

3. Сполука за пунктом 1, де

R^1 означає арил або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

25 Ar означає арил або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

Z, Y, R' і R'' приймають значення, визначені у пункті 1.

4. Сполука за пунктом 1, де

30 R^1 означає арил або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

Ar означає арил або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

Z означає арил, циклоалкіл, гетероцикліл або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

35 Y означає H, галоген, галогеналкіл або алкіл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

R' незалежно означає H, $-CO_2R''$, $-CONHR''$, $-CR''O$, $-SO_2N(R'')_2$, $-SO_2NHR''$, $-CN$, алкіл, циклоалкіл, аміноалкіл, алкокси, $-OH$, гідроксіалкіл, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, аміно, гетероцикліл, арил, галогенарил, галогенарилалкіл, арилалкіл або гетероарил;

40 R'' незалежно означає H, галогеналкіл, гідроксіалкіл, аміно, алкокси, $-N=C(R')_2$, $-NR'-CO-R'$, $-CR'O$, $-CO_2R'$, алкіл, циклоалкіл, арил, галогенарил, галогенарилалкіл, гетероарил, гетероцикліл, арилалкіл або аміноалкіл, які необов'язково заміщені одним або декількома замісниками R' .

5. Сполука за пунктом 1, де

45 R^1 означає арил або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

Ar означає арил або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

50 Z означає арил, циклоалкіл, гетероцикліл або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

Y означає H, галоген, галогеналкіл або алкіл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

55 R' незалежно означає H, $-CO_2R''$, $-SO_2N(R'')_2$, $-SO_2NHR''$, $-CN$, алкіл, алкокси, $-OH$, гідроксіалкіл, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, гетероцикліл, арил, галогенарил, галогенарилалкіл, арилалкіл або гетероарил;

R'' незалежно означає H, галогеналкіл, гідроксіалкіл, аміно, алкокси, $-N=C(R')_2$, $-NR'-CO-R'$, $-CR'O$, $-CO_2R'$, алкіл, циклоалкіл, арил, галогенарил, галогенарилалкіл, гетероарил, гетероцикліл, арилалкіл або аміноалкіл, які необов'язково заміщені одним або декількома замісниками R' .

60 6. Сполука за пунктом 1, де

R^1 означає арил або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

Ar означає арил або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

5 Z означає арил, циклоалкіл, гетероцикліл або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

Y означає H, галоген, галогеналкіл або алкіл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками R' ;

10 R' незалежно означає H, $-CO_2R''$, $-CONHR''$, $-CR''O$, $-SO_2N(R'')_2$, $-SO_2NHR''$, $-CN$, алкіл, алкокси, $-OH$, галоген, галогеналкіл або галогеналкокси;

R'' незалежно означає H, галогеналкіл, гідроксіалкіл, аміно, алкокси, $-N=C(R')_2$, $-NR'-CO-R'$, $-CR'O$, $-CO_2R'$, алкіл, циклоалкіл, арил, галогенарил, галогенарилалкіл, гетероарил, гетероцикліл, арилалкіл або аміноалкіл, які необов'язково заміщені одним або декількома замісниками R' .

15 7. Сполука за будь-яким із пунктів 1-6, де

R^1 вибирають із групи, що включає феніл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, окремо вибраними з трифторметилу, фтору, хлору, бром, нітро, NH_2 , $-CN$, $-NHCO-C_{1-4}$ -алкілу, метокси, C_{1-4} -алкілу, $-SO_2NH_2$ або $-SO_2NH-C_{1-4}$ -алкілу; піридил, який необов'язково заміщений одним або декількома вищезазначеними замісниками для фенілу; піримідил, який необов'язково заміщений одним або декількома вищезазначеними замісниками для фенілу; тієніл, який необов'язково заміщений одним замісником $-COO-C_{1-4}$ -алкілом; 1,1-діоксотетрагідротієніл, 2,2,2-трифторетил, ізопропіл, ізобутил, 2-метоксіетил, тетрагідропіран-4-ілметил, 2-морфоліноетил, піридин-2-ілметил і тетрагідрофуран-2-ілметил;

20 Ar вибирають із групи, що включає феніл і піридил, які можуть бути заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з фтору, метокси або хлору;

25 Z вибирають із групи, що включає феніл або гетероарил, який може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що включає C_{1-4} -алкіл, C_{1-4} -галогеналкіл, водень, гідроксил, C_{1-4} -алкокси і C_{1-4} -алкоксикарбоніл;

Y вибирають із групи, що включає H, трифторметил і метоксикарбоніл.

30 8. Сполука за будь-яким із пунктів 1-6, де

R^1 вибирають із групи, що включає феніл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, окремо вибраними з фтору, хлору, бром, нітро, NH_2 , $-CN$, $-NHCO-C_{1-4}$ -алкілу, метокси, т-бутилу, $-SO_2NH_2$ або $-SO_2NH$ -ізопропілу; піридил; піримідил, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з метилу або трифторметилу; тієніл, який необов'язково заміщений одним замісником $-COO$ -метилом, 1,1-діоксотетрагідротієніл, 2,2,2-трифторетил, ізопропіл, ізобутил, 2-метоксіетил, тетрагідропіран-4-ілметил, 2-морфоліноетил, піридин-2-ілметил і тетрагідрофуран-2-ілметил;

35 Ar вибирають із групи, що включає феніл, 2,6-дифторфеніл, 2-хлор-6-фторфеніл, 2-хлор-6-метоксифеніл, 2-фторфеніл, 2-хлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 3-фторпіридин-4-іл, 3,5-дихлорпіридин-4-іл і 3,5-дифторпіридин-4-іл;

40 Z вибирають із групи, що включає феніл, тетразоліл, тiazоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, оксазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, фураніл і тіофеніл, які можуть бути заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що включає метил, трифторметил, водень, гідроксил, метокси, метоксикарбоніл і етоксіоксикарбоніл;

45 Y вибирають із групи, що включає H, трифторметил і метоксикарбоніл.

9. Сполука за будь-яким із пунктів 1-6, де

R^1 вибирають із групи, що включає феніл, 2-фторфеніл, 2-метоксифеніл, 2-хлорфеніл, 2-бромфеніл, 2-нітрофеніл, 2-амінофеніл, 4-фторфеніл, 4-трет-бутилфеніл, 3-фторфеніл, 3-хлорфеніл, 3-ціанофеніл, 3-ацетамідофеніл, 2-ацетамідофеніл, 3-аміносультфонілфеніл, 3-50 (ізопропіламіно)сультфонілфеніл, 3-нітрофеніл, 3-амінофеніл, 2,4-дифторфеніл, 3,5-дифторфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 2,3,5,6-тетрафторфеніл, 2-піридил; 3-піридил; 4-піридил; 4-трифторметилпіримід-2-ил, 2,6-диметилпіримід-4-ил, 2-метоксикарбонілтієніл-3-іл, 1,1-діоксотетрагідротієніл, 2,2,2-трифторетил, ізопропіл, ізобутил, 2-метоксіетил, тетрагідропіран-4-ілметил, 2-(морфолін-4-іл)етил і тетрагідрофуран-2-ілметил;

55 Ar вибирають із групи, що включає феніл, 2-хлор-6-фторфеніл, 2-фторфеніл, 2-хлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 3-фторпіридин-4-іл і 3,5-дифторпіридин-4-іл;

Z вибирають із групи, що включає 1H-тетразол-5-іл, 4-метилтіазол-2-іл, тіазол-2-іл, 5-(трифторметил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл, 5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл, 1,3,4-оксадіазол-2-іл, оксазол-5-іл, 4-гідрокситіазол-2-іл, 4-метокситіазол-2-іл, 5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл, 1,3,4-

тіадіазол-2-іл, фуран-3-іл, фуран-2-іл, тіофен-3-іл, феніл, 4-метоксикарбонілтiazол-2-іл і 4-етоксикарбонілтiazол-2-іл;

Y вибирають із групи, що включає H, трифторметил і метоксикарбоніл.

10. Сполука за будь-яким із пунктів 1-9, де сполуку вибирають із групи, що включає сполуки прикладів даного винаходу:

3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-(4-метилтіазол-2-іл)ізоксазол,

3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-(тіазол-2-іл)ізоксазол,

2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадіазол,

2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-1,3,4-оксадіазол,

3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-(оксазол-5-іл)ізоксазол,

3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-(4-метокситіазол-2-іл)ізоксазол,

2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-5-метил-1,3,4-оксадіазол,

3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ізоксазол,

3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-фенілізоксазол,

3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-(тіофен-3-іл)ізоксазол,

3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-(фуран-2-іл)ізоксазол,

метил-2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)тіазол-4-карбоксилат,

3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ізоксазол,

2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-5-метил-1,3,4-оксадіазол,

2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-1,3,4-оксадіазол,

3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-(фуран-2-іл)ізоксазол,

3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-(фуран-3-іл)ізоксазол,

3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(3-хлорфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)ізоксазол,

3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-(фуран-3-іл)ізоксазол,

2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-5-метил-1,3,4-оксадіазол,

3-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-(1-(піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол,

3-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-(1-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол,

3-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-(фуран-3-іл)-5-(1-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол,

2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-1,3,4-оксадіазол,

2-(3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(піридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол-4-іл)-5-метил-1,3,4-оксадіазол,

3-(2-хлор-6-фторфеніл)-4-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-(1-(піридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)ізоксазол та

3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-(1-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-4-(тіазол-2-іл)ізоксазол.

11. Сполука за будь-яким із пунктів 1-10 для застосування як лікарського засобу.

12. Сполука за будь-яким із пунктів 1-10 для застосування при лікуванні захворювання або показання, вибраного з групи, що складається з псоріазу, псоріатичного артрити, аутоімунного тиреоїдиту, базедової хвороби, ревматоїдного артрити, вітиліго, хвороби Крона, неспецифічного виразкового коліту, запальної хвороби кишечника, анкілозуючого спондиліту, діабету типу 1, розсіяного склерозу, глютенної хвороби, системного червоного вовчака, увеїту, хвороби Бехчета, atopічного дерматиту, червоного плоского лишая, синдрому Шегрена, грижі міжхребцевих дисків, акне, реакції трансплантат проти хазяїна, реакції хазяїн проти трансплантата і остеоартрити.

13. Застосування сполук формули (I) за будь-яким з пунктів 1-10 і їх фармакологічно переносимих солей для приготування лікарського засобу для застосування при лікуванні захворювання або терапевтичного показання, при якому є сприятливим інгібування інтерлейкіну-17 (IL-17) і/або інтерферону- γ (INF- γ).

14. Застосування за пунктом 12, де захворювання або показання вибирають з групи, що складається з псоріазу, псоріатичного артрити, аутоімунного тиреоїдиту, базедової хвороби, ревматоїдного артрити, вітиліго, хвороби Крона, неспецифічного виразкового коліту, запальної хвороби кишечника, анкілозуючого спондиліту, діабету типу 1, розсіяного склерозу, глютенної хвороби, системного червоного вовчака, увеїту, хвороби Бехчета, atopічного дерматиту, червоного плоского лишая, синдрому Шегрена, грижі міжхребцевих дисків, акне, реакції трансплантат проти хазяїна, реакції хазяїн проти трансплантата і остеоартрити.