

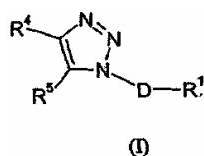
Цей винахід пропонує сполуки Формули (I), композиції таких сполук та спосіб інгібування підтипу NK-1 тахікінінового рецептора, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки Формули (I). Крім того, цей винахід стосується способів одержання сполук Формули (I) та проміжних продуктів для таких сполук.

Тахікініни являють собою групу пептидів, широко розповсюджених як у центральній, так і в периферичній нервових системах. Ці пептиди спричиняють численні біологічні ефекти шляхом дії на тахікінінові рецептори. На даний час ідентифіковано три таких рецептори, а саме підтипи NK-1, NK-2 та NK-3 тахікінінового рецептора.

Роль рецептора підтипу NK-1 в різноманітних розладах центральної та периферичної нервових систем докладно досліджено та продемонстровано в галузі. Наприклад, вважається, що рецептори NK-1 відіграють певну роль у явищах депресії, неспокою, страху або тривоги, а також у регулюванні різноманітних вегетативних, серцево-судинних та дихальних функцій з боку центральної нервової системи. Вважається, що рецептори NK-1 у спинному мозку відіграють певну роль у передачі сигналів болю, зокрема, болів, пов'язаних із мігренню та артритом. У периферичній системі активація різноманітних запальних захворювань, астми та розладів шлунково-кишкового та сечостатевого трактів.

Дедалі більше поширюється думка, що селективні антагоністи рецептора NK-1 могли б бути корисними при лікуванні багатьох розладів центральної нервової системи та периферичних розладів. Хоча багато з цих розладів на цей час лікуються новими лікарськими засобами, існуючі способи лікування мають численні вади. Наприклад, для лікування депресії все частіше застосовується найновіший клас антидепресантів - селективні інгібітори повторного засвоєння серотоніну (SSRIs); проте SSRIs спричиняють численні побічні ефекти в тому числі нудоту, інсомнію, стан неспокою, страху або тривоги та статеву дисфункцію. Ці явища можуть значно вплинути на додержання пацієнтами режиму лікування. Іншим прикладом може бути той факт, що сучасні способи лікування нудоти та блювання, викликаних хіміотерапією, наприклад, антагоністами рецептора 5-HT₃, є неефективними при лікуванні відкладеного блювання. Отже, розробка антагоністів рецептора NK-1 може значно розширити можливості більш ефективного лікування таких розладів. Таким чином, цей винахід пропонує клас потужних непептидних антагоністів рецептора NK-1, фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки, та способи застосування таких сполук.

Цей винахід пропонує сполуки Формули I:



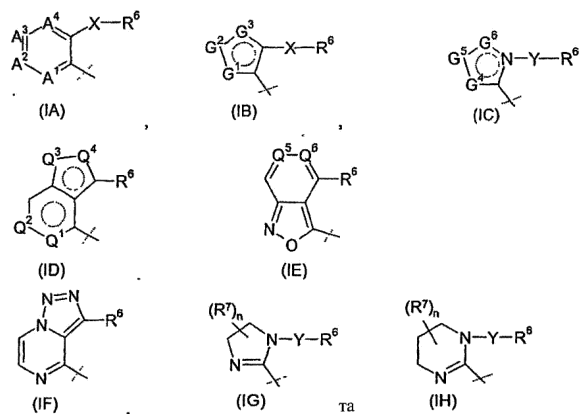
де:

D - C₁-C₃-алканділ;

R¹ - феніл,

факультативно заміщений замісниками в кількості від одного до трьох, незалежно один від одного вибраними з групи, до якої входять галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси-, ціаногрупа, дифторметил, трифторметил та трифторметоксигрупа;

R⁴ - радикал, вибраний з групи, до якої входять:



де

-A¹-A²-A³-A⁴-, спільно з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичну карбоциклічну або гетероциклічну групу, в якій кожний з A¹, A², A³ та A⁴ незалежно один від одного є -CR⁸- або азот, причому щонайменше один з A¹, A², A³ та A⁴ має бути -CR⁸-;

-G¹-G²-G³-, спільно з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичну гетероциклічну групу, в якій кожний з G¹, G² та G³ незалежно один від одного є -CR⁸-, азот, кисень або сірка, причому тільки один із G¹, G² та G³ може бути киснем або сіркою;

-G⁴-G⁵-G⁶-, спільно з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичну гетероциклічну групу, в якій кожний з G⁴, G⁵ та G⁶ незалежно один від одного є -CR⁸- або азот;

кожний з R⁸ незалежно один від одного вибраний з групи, до якої входять водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, заміщений C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, -NR¹²R¹³, трифторметил та трифторметоксигрупа;

кожний з R¹² та R¹³ незалежно один від одного є водень, C₁-C₄-алкіл або -C(O)-CH₃, або R¹² та R¹³, спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членний цикл;

кожний з Q^1 , Q^2 , Q^5 та Q^6 незалежно один від одного є -CH- або азот; кожний з Q^3 та Q^4 незалежно один від одного є кисень або азот, причому щонайменше один з Q^3 та Q^4 має бути азотом;

R^6 - C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, феніл, або піридил,

причому феніл або піридил факультативно заміщені замісниками в кількості від одного до трьох, незалежно один від одного вибраними з групи, до якої входять галоген, ціаногрупа, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкоксигрупа, трифторметил, трифторметокси-, морфоліногрупа та $-NR^{14}R^{15}$;

кожний з R^{14} та R^{15} незалежно один від одного є водень або C_1 - C_4 -алкіл, або R^{14} та R^{15} , спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членний цикл;

X - зв'язок, C_1 - C_3 -алкандііл, -CH(OH)-, -C(O)-, -O-, -S(O)_p- або -C=N-OR⁹-;

p - 0, 1 або 2;

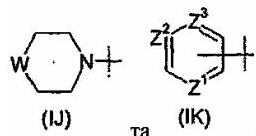
R^9 - водень, C_1 - C_4 -алкіл або бензил; Y - зв'язок, C_1 - C_3 -алкандііл, або -C(O)-;

n - 0, 1 або 2;

кожен із R^7 незалежно один від одного є C_1 - C_4 -алкіл;

R^5 - водень, галоген, трифторметил, C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, фурил, тієніл, піроліл, імідазоліл, -NR¹⁶R¹⁷, піридилоксигрупа, феніл, фенокси-, фенілтіо-, аніліногрупа,

причому феніл, фенокси-, фенілтіо- або аніліногрупа можуть бути факультативно заміщені при фенільному циклі одним або двома замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, до якої входять галоген, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкоксигрупа та -S(O)_q(C_1 - C_4 -алкіл), або радикал, вибраний з групи, до якої входять:



де

W - зв'язок, -CH₂-, -O-, -NR¹¹- або -S(O)_q-;

q - 0, 1 або 2;

R^{11} вибраний з групи, до якої входять водень, C_1 - C_4 -алкіл, ацетил, феніл, бензил та -S(O)₂CH₃;

кожний з Z^1 , Z^2 , та Z^3 незалежно один від одного є -CH- або азот;

кожний з R^{16} та R^{17} незалежно один від одного є водень або C_1 - C_4 -алкіл;

або фармацевтично прийнятні солі цих сполук.

Сполуки Формули I є антагоністами тахікінінових рецепторів. Конкретно, сполуки Формули I є антагоністами підтипу NK-1 тахікінінового рецептора. Оскільки ці сполуки пригнічують фізіологічні ефекти, пов'язані з надлишком тахікінінів, вони корисні при лікуванні численних розладів, пов'язаних з активацією тахікінінових рецепторів. До цих розладів належать: неспокій, страх або тривога, депресія, психоз, а також шизофренія та інші психотичні розлади; нейродегенеративні розлади, наприклад, деменція, в тому числі вікова деменція типу хвороби Альцгеймера, хвороба Альцгеймера, деменція, пов'язана зі СНІД, та синдром Дауна; захворювання, пов'язані з руйнуванням мієлінового шару, наприклад, розсіяний склероз та аміотрофічний латеральний склероз, та інші невропатологічні розлади, наприклад, вегетативна невропатія, діабетична та спричинена хіміотерапією невропатія, пост-герпетична невралгія та інші різновиди невралгії; гострі та хронічні обструктивні захворювання дихальних шляхів, наприклад, синдром дихальної недостатності дорослих, бронхопневмонія, бронхоспазм, хронічний бронхіт, "кашель водіїв" (driverscough) та астма; запальні захворювання, наприклад, запальне захворювання кишок, псоріаз, фіброз, остеоартрит та ревматоїдний артрит; розлади скелетно-м'язової системи, наприклад, остеопороз; алергічні захворювання, наприклад, екзема та риніт; розлади, пов'язані з підвищеною чутливістю, наприклад, реакція на сумах; офтальмологічні захворювання, наприклад, кон'юнктивіт, весняний кон'юнктивіт тощо; дерматологічні захворювання, наприклад, контактний дерматит, atopічний дерматит, кропивниця та інші екземоподібні дерматити; розлади, пов'язані із залежністю від певної речовини або діяльності, наприклад, алкоголізм; соматичні розлади, пов'язані зі стресами; симпатична рефлексорна дистрофія, наприклад, синдром "плече-кисть"; дистимічні розлади; негативні імунологічні реакції, наприклад, відторгнення трансплантованих тканин, та розлади, пов'язані з підвищенням або пригніченням імунітету, наприклад, системний червоний вовчак; розлади шлунково-кишкового тракту або захворювання, пов'язані з нейронним контролем внутрішніх органів, наприклад, виразковий коліт, хвороба Крона та синдром подразненої кишки; розлади функції сечового міхура, наприклад, гіперрефлексивність м'яза-детрузора сечового міхура та нетримання сечі; атеросклероз; фіброзні та колагенові захворювання, наприклад, склеродерма та еозинофільний фасціоліз; подразнювальні симптоми доброякісного розростання простати; розлади, пов'язані з кров'яним тиском, наприклад, гіпертензія; або розлади кровоотоку, викликані захворюваннями, пов'язаними з розширенням або звуженням судин, наприклад, стенокардія, мігрень та хвороба Рейно; блювання, в тому числі нудота та блювання, спричинені хіміотерапією; та болі або чутливість до болю, наприклад, болі, які можна віднести на рахунок будь-якого з вищезгаданих станів або які пов'язані з такими станами.

За одним варіантом здійснення, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка містить як активний інгредієнт сполуку Формули (I) або фармацевтично прийнятні солі цієї сполуки, в комбінації з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або наповнювачами.

За іншим варіантом здійснення, цей винахід стосується способу виготовлення сполуки Формули (I) та її проміжних сполук.

За ще одним варіантом здійснення, цей винахід пропонує спосіб селективного пригнічення рецептора NK-1 шляхом введення згаданого рецептора в контакт зі сполукою Формули (I) або фармацевтично прийнятною сіллю цієї сполуки.

За іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує способи лікування стану, пов'язаного з надлишком тахікінінів, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки Формули (I) або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки. Таким чином,

цей винахід пропонує застосування сполук Формули (I) або фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, для лікування розладів, пов'язаних із надлишком тахікінінів.

В іншому аспекті цей винахід пропонує застосування сполуки Формули (I) або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки у виробництві лікарського засобу для пригнічення рецептора NK-1. Таким чином, цей винахід пропонує застосування сполуки Формули (I) або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки у виробництві лікарського засобу для лікування розладів, пов'язаних із надлишком тахікінінів, за допомогою способів, описаних вище.

Серед розладів, перелічених вище, істотне значення мають депресія, стани неспокою, страху або тривоги, шизофренія та інші психотичні розлади, блювання, болі, астма, запальне захворювання кишок, синдром подразненої кишки та дерматит. Серед цих розладів особливе значення мають депресія та стани неспокою, страху або тривоги.

Таким чином, за варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує спосіб лікування глибокої депресії, який включає: введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки Формули (I) або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки.

За іншим варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує спосіб лікування розладу генералізованої тривоги, який включає введення в організм пацієнта, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки Формули (I) або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки.

За іншим варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує спосіб лікування розладу панічного типу, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки Формули (I) або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки.

За іншим варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує спосіб лікування обсессивно-компульсивного розладу, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки Формули (I) або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки.

За іншим варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує спосіб лікування соціальної фобії, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки Формули (I) або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки.

Терміни та аббревіатури, вживані в підготовчих синтезах та прикладах, мають свої звичайні значення, якщо не зазначено інше. Наприклад, "°C" означає градуси за Цельсієм; "-н." означає нормальний або нормальність; "моль" означає моль або молі; "екв." означає еквівалент; "г" означає грам або грами; "л" означає літр або літри; "М" означає молярний або молярність; "розсол" означає насичений водний розчин хлориду натрію; "MS" означає масс-спектрометрію; "JMP" означає спектрометрію протонного магнітного резонансу; "ТШХ" означає хроматографію в тонкому шарі; "ACN" означає ацетонітрил; "DMF" означає N,N-діметилформамід; "DMSO" означає диметилсульфоксид; "Et₂O" означає діетиловий простий ефір; "EtOAc" означає етилацетат; "MeOH" означає метанол; "EtOH" означає етанол; "iPrOH" означає ізопропанол; "TEA" означає триетиламін; "TFA" означає трифтороцтову кислоту; "THF" означає тетрагідрофуран.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "C₁-C₄-алкіл" означає нормальні або розгалужені одновалентні насичені аліфатичні ланцюги, які містять від 1 атому до 4 атомів вуглецю, та охоплює, але без обмеження, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл та трет-бутіл. Термін "C₁-C₄-алкіл" включає в своє визначення термін "C₁-C₃-алкіл."

Термін "заміщений C₁-C₄-алкіл" означає нормальний або розгалужений одновалентний насичений аліфатичний ланцюг, що містить від 1 атому до 4 атомів вуглецю, відповідно до поданого вище визначення для C₁-C₄-алкілу, який додатково заміщений при будь-якому з атомів вуглецю замісниками у кількості від одного до трьох, незалежно один від одного вибраними з групи, до якої входять гідроксил, оксогрупа, галоген, C₁-C₄-алкоксигрупа, C₁-C₄-алкоксикарбоніль, =N(OH), морфоліногрупа та -NR^aR^b, де R^a є H або C₁-C₄-алкіл, R^b є H, C₁-C₄-алкіл або -C(O)-CH₃, або R^a та R^b, спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членний цикл. Такі 4-7-членні цикли включають, але без обмеження, піролідиніл та піперидиногрупу.

Термін "C₁-C₃-алкандііл" означає нормальний або розгалужений двовалентний насичений аліфатичний ланцюг, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, та охоплює, але без обмеження, метилен, етилен, етан-1,1-дііл, пропан-1,1-дііл, пропан-1,2-дііл, пропан-1,3-дііл та пропан-2,2-дііл.

Термін "C₁-C₄-алкокси[група]" означає нормальний або розгалужений алкільний ланцюг, що містить від одного атому до чотирьох атомів вуглецю, приєднаних до атому кисню. До типових C₁-C₄-алкоксигруп належать метоксигрупа, етоксигрупа, пропоксигрупа, ізопропоксигрупа, бутоксигрупа, трет-бутоксигрупа тощо. Термін "C₁-C₄-алкокси[група]" включає в своє визначення термін "C₁-C₃-алкокси[група]".

Термін "C₃-C₆-циклоалкіл" означає насичену вуглеводневу циклічну структуру, що містить від трьох атомів до шести атомів вуглецю. До типових C₃-C₆-циклоалкільних груп належать циклопропіл, циклопентил, циклогексил тощо.

Термін "галоген" або "галоїд" означає атом хлору, фтору, бромово або йоду. До галогенів, яким віддається перевага, належать хлор та фтор.

Термін "C₁-C₄-алкоксикарбоніль" означає нормальну або розгалужену C₁-C₄-алкоксигрупу відповідно до поданого вище визначення, яка приєднана через атом кисню згаданої алкоксигрупи до карбонільного фрагмента. До типових C₁-C₄-алкоксикарбонільів належать метоксикарбоніль, етоксикарбоніль, пропоксикарбоніль, ізопропоксикарбоніль, бутоксикарбоніль, трет-бутоксикарбоніль тощо.

Термін "Pg" означає групу захисту гідроксилу, карбоксилу або аміну. До типових груп захисту належать тетрагідропіраніл (THP), силани, наприклад, триметилсилан (TMS), трет-бутилдиметилсилан (TBDMS), та трет-бутилдифенілсилан (TBDPS), метоксиметил (MOM), бензил (Bn), п-метоксибензил, форміл, ацетил (Ac), та трет-бутоксикарбоніль (t-BOC). Типові групи захисту карбоксилу можуть включати метил, етил та трет-бутіл. Добір та застосування груп захисту добре відомі та застосовуються в цій галузі. Дивись, наприклад, монографії [Protecting Groups in Organic Synthesis. Theodora Greene (Wiley-Interscience); Protecting Groups. Philip J. Kocienski, Thieme Medical Publishers, Inc.: New York 1994, Chapters 2,4,6].

Зрозуміло, що якщо R⁶ є піридил, то радикал може бути піридин-2-ілом, піридин-3-ілом або піридин-4-ілом. Якщо R⁵ є фурил або тініл, то радикал може бути приєднаний у положенні 2 або 3 цього радикала. Якщо R⁵ є піроліл або імідазоліл, то радикал може бути приєднаний у положенні 1, 2 або 3 цього радикала.

Сполуки за цим винаходом можуть існувати у формі стереоізомерів. В цьому описі для характеристики конкретних ізомерів вживаються позначення (R)- та (S)- за Каном-Прелогом-Інгольдом, а також позначення L- та D- для стереохімічних конфігурацій ізомерів гліцеринового альдегіду. Конкретні ізомери можуть бути одержані методами стереоспецифічного синтезу або розділені та ізольовані способами, відомими в галузі, наприклад, хроматографією на хіральних стаціонарних фазах та фракційною кристалізацією солей, одержаних із застосуванням реагентів, що вживаються для цієї мети. Корисні способи розділення та виділення конкретних стереоізомерів відомі в галузі і описані в монографіях [E.L. Eliel and S.H. Wilen, Stereochemistry of Organic Compounds, (Wiley-Interscience 1994), та J. Jacques, A. Collet and S.H. Wilen, Enantiomers, Racemates, and Resolutions, Wiley-Interscience 1981]. Мається на увазі, що цей винахід охоплює всі енантіомери та суміші енантіомерів, в тому числі рацемати.

Досвідченому фахівцю відомо, що сполуки за цим винаходом можуть існувати у формі таутомерів. Мається на увазі, що таутомерні форми сполук Формули (I) також охоплюються цим винаходом.

Цей винахід охоплює фармацевтично прийнятні солі сполук Формули (I). Сполука за цим винаходом може містити функціональну групу достатньо основного характеру, яка може реагувати з будь-якою кислотою з численних неорганічних та органічних кислот і утворювати фармацевтично прийнятну сіль.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" у значенні, вживаному в цьому описі, означає сіль сполуки поданої вище Формули (I). Слід мати на увазі, що конкретний протиіон, який є складовою частиною будь-якої солі за цим винаходом, як правило, не має суттєвого значення за умови, що сіль в цілому є фармакологічно прийнятною та що згаданий протиіон не надає солі в цілому небажаних якостей.

Сполуки Формули (I) та проміжні сполуки, розкриті у цьому описі, утворюють фармацевтично прийнятні солі з кислотами з багатьма різноманітними органічними та неорганічними кислотами і охоплюють фізіологічно прийнятні солі, що часто застосовуються у фармацевтичній хімії. Такі солі також є частиною цього винаходу. Фармацевтично прийнятну сіль із кислотою одержують із фармацевтично прийнятною кислотою, як добре відомо в галузі. До таких солей належать фармацевтично прийнятні солі, перелічені в [Journal of Pharmaceutical Science. 66, 2-19 (1977)], відомі досвідченому фахівцю. До типових неорганічних кислот, використовуваних для утворення таких солей, належать хлористоводнева, бромистоводнева, йодистоводнева, азотна, сірчана, фосфорна, фосфорнувата, метафосфорна, пірофосфорна та інші кислоти. Можуть бути застосовані також солі органічних кислот, наприклад, аліфатичних моно- та дикарбонових кислот, фенілзаміщених аліфатичних карбонових кислот, гідроксіалканкарбонових та гідроксіалкандикарбонових кислот, ароматичних кислот, аліфатичних та ароматичних сульфонових кислот. Таким чином, до фармацевтично прийнятних солей належать ацетат, фенілацетат, трифторацетат, акрилат, аскорбат, бензоат, хлорбензоат, динітробензоат, гідроксибензоат, метоксибензоат, метилбензоат, о-ацетоксибензоат, нафталін-2-бензоат, бромід, ізобутират, фенілбутират, α -гідроксибутират, бутин-1,4-дикарбоксилат, гексин-1,4-дикарбоксилат, капрат, каприлат, цинамат, цитрат, формат, фумарат, гліколят, гептаноат, піпурат, лактат, малат, малеат, гідроксималеат, малонат, манделат, мезилат, нікотинат, ізонікотинат, нітрат, оксалат, фталат, терафталат, пропіолат, пропіонат, фенілпропіонат, саліцилат, себацінат, сукцинат, суберат, бензолсульфонат, п-бромбензолсульфонат, хлорбензолсульфонат, етилсульфонат, 2-гідроксietилсульфонат, метилсульфонат, нафталін-1-сульфонат, нафталін-2-сульфонат, нафталін-1,5-сульфонат, п-толуолсульфонат, ксилосулсульфонат, тартрат тощо.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "пацієнт" означає ссавця, ураженого одним або кількома розладами, пов'язаними з надлишком тахікінінів. Прикладами ссавців, які охоплюються цим терміном, є морські свинки, собаки, коти, пацюки, миші, коні, велика рогата худоба, вівці та люди. Мається на увазі, що найбільша перевага серед пацієнтів віддається людині. Також мається на увазі, що цей винахід стосується конкретно інгібування рецепторів NK-1 у ссавців.

Також мається на увазі, що фахівець може впливати на згадані розлади шляхом лікування пацієнта, який на даний час уражений цими розладами, або шляхом профілактичного лікування пацієнта, ураженого цими розладами, ефективною кількістю сполуки Формули (I). Таким чином, терміни "лікування" та "лікувати" застосовуються для позначення усіх процесів, які включають уповільнення, затримання, припинення, регулювання або зупинення розвитку розладів, розкритих у цьому описі, та охоплюють профілактичне лікування таких розладів, проте не обов'язково вказують на повне усунення усіх симптомів розладу.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "ефективна кількість" сполуки Формули (I) означає кількість, яка є ефективною при лікуванні розладів, розкритих у цьому описі.

Як і в межах будь-якої групи фармацевтично активних сполук, деяким групам віддається перевага при кінцевому застосуванні. Варіанти здійснення цього винаходу, яким віддається перевага, розглянуто нижче.

Перевага віддається тим сполукам, в яких R^4 є радикал Формули (IA), Формули (IB) або Формули (IC). Групою R^4 , якій віддається більша перевага, є радикал Формули (IA).

Варіанти здійснення цього винаходу, яким віддається перевага, де R^4 - радикал Формули (IA), подано нижче:

- (a) $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ є $-N-CR^8-CR^8-CR^8-$.
- (b) $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ є $-N-N-CR^8-CR^8-$.
- (c) $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ є $-N-CR^8-N-CR^8-$.
- (d) $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ є $-N-CH-CH-CR^8-$.
- (e) $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ є $-N-N-CH-CR^8-$.
- (f) $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ є $-N-CH-N-CR^8-$.
- (g) R^8 - водень.
- (h) R^8 - $-NR^{12}R^{13}$.
- (i) кожний із R^{12} та R^{13} є водень.
- (j) R^1 - феніл, заміщений двома замісниками, вибраними з групи, до якої входять галоген та трифторметил.
- (k) R^1 - 3,5-біс-трифторметилфеніл.
- (l) R^5 - радикал Формули (IK), де Z^2 є азот.
- (m) R^5 - феніл.
- (n) R^5 - піридин-4-іл.

(o) R^5 - піридин-3-іл.
 (p) X - $-C(O)-$.
 (q) X - C_1-C_3 -алкандііл.
 (r) R^6 є феніл, факультативно заміщений замісниками в кількості від одного до трьох, незалежно один від одного вибраними з групи, до якої входять галоген, ціаногрупа, C_1-C_4 -алкіл, C_1-C_4 -алкоксигрупа, трифторметил, трифторметокси-, морфоліногрупа та $-NR^{14}R^{15}$.

(s) R^6 - 2-хлорфеніл.

(t) До сполук, яким віддається перевага, в яких R^4 є радикал Формули (IA), належать: {2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон, {4-аміно-2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон, {5-аміно-3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон, {4-аміно-2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон, {5-аміно-3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон, {2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон, {2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-феніл-метанон, {5-аміно-3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон, {4-аміно-2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон, {2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піразин-2-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон, {3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон, {3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон, {2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-трифторметил-феніл)-метанон, {2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-фторфеніл)-метанон, {3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-2-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон та {2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанол.

Варіанти здійснення цього винаходу, яким віддається перевага, де R^4 - радикал Формули (IB), подано нижче.

(a) $-G^1-G^2-G^3-$ є $-N-O-CR^8-$.

(b) $-G^1-G^2-G^3-$ є $-O-N-CR^8-$.

(c) R^8 - заміщений C_1-C_4 -алкіл.

(d) R^1 - феніл, заміщений двома замісниками, вибраними з групи, до якої входять галоген та трифторметил.

(e) R^1 - 3,5-біс-трифторметилфеніл.

(f) R^5 - радикал Формули (IK), де Z^2 є азот.

(g) R^5 - феніл.

(h) R^5 - піридин-4-іл.

(i) R^5 - піридин-3-іл.

(j) X - $-C(O)-$.

(k) X - C_1-C_3 -алкандііл.

(l) R^6 - феніл, факультативно заміщений замісниками в кількості від одного до трьох, незалежно один від одного вибраними з групи, до якої входять галоген, ціаногрупа, C_1-C_4 -алкіл, C_1-C_4 -алкоксигрупа, трифторметил, трифторметокси-, морфоліногрупа та $-NR^{14}R^{15}$.

(m) R^6 - 2-хлорфеніл.

(n) До сполук, яким віддається перевага, в яких R^4 є радикал Формули (IB) належать: [3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-5-(1-гідрокси-1-метил-етил)-ізоксазол-4-іл]-(2-хлорфеніл)-метанон та [3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-5-(1-гідрокси-1-метил-етил)-ізоксазол-4-іл]-(2-хлорфеніл)-метанон.

Варіанти здійснення цього винаходу, яким віддається перевага, де R^4 - радикал Формули (IC), подано нижче.

(a) $-G^4-G^5-G^6-$ є $-N-N-CR^8-$ або $-N-N-N-$.

(b) R^8 - заміщений $Q-C_4$ алкіл.

(c) R^1 - феніл, заміщений двома замісниками, вибраними з групи, до якої входять галоген та трифторметил.

(d) R^1 - 3,5-біс-трифторметилфеніл.

(e) R^5 - радикал Формули (IK).

(f) R^5 - феніл.

(g) Z^2 - азот.

(h) R^5 - радикал Формули (IJ), де W - $-O-$ або $-NR^{11}-$.

(i) R^{11} - C_1-C_4 -алкіл.

(j) Y - зв'язок,

(k) Y - C_1-C_3 -алкандііл.

(l) R^6 - феніл, факультативно заміщений замісниками в кількості від одного до трьох, незалежно один від одного вибраними з групи, до якої входять галоген, ціаногрупа, C_1-C_4 -алкіл, C_1-C_4 -алкоксигрупа, трифторметил, трифторметокси-, морфоліногрупа та $-NR^{14}R^{15}$.

(m) R^6 - 2-хлорфеніл.

Для фахівця зрозуміло, що шляхом комбінування вищезазначених варіантів, яким віддається перевага, або шляхом посилання на приклади, подані в цьому описі, можна добирати додаткові варіанти, яким віддається перевага.

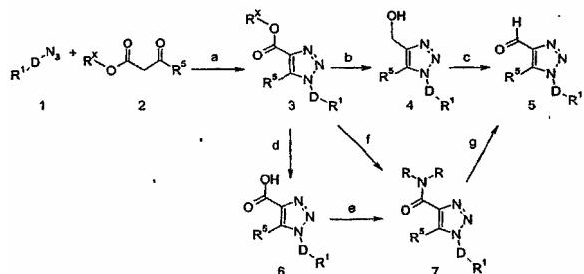
Схеми

Сполуки, розкриті в цьому описі, можна одержувати згідно з поданими нижче схемами та прикладами. Ці приклади не слід розглядати як такі, що будь-яким чином обмежують можливі способи одержання згаданих сполук.

Для фахівця зрозуміло, що при введенні певних замісників виникає асиметрія молекули сполуки Формули (I). Цей винахід охоплює всі енантіомери та суміші енантіомерів, в тому числі рацемати. Перевага віддається сполукам за цим винаходом, що містять хіральні центри, які є індивідуальними енантіомерами.

Сполуки за цим винаходом можна одержувати різноманітними способами; деякі з них ілюстровано Схемами, поданими нижче. Для фахівця зрозуміло, що для одержання сполук Формули (I) окремі стадії поданих нижче схем можна варіювати. Конкретна послідовність стадій, необхідних для одержання сполук Формули (I), залежить від конкретної сполуки, яку слід синтезувати, від вихідної сполуки та від відносної лабільності заміщених фрагментів.

Схема 1:



За Схемою 1, триазолі Формули (3) одержують шляхом проведення реакції бета-кето-складного ефіру Формули (2), наприклад, бета-кето- C_1 - C_6 -алкілового або бензилового складного ефіру, з азидом Формули (1). Такі реакції циклізації добре відомі та широко застосовуються в галузі. [Дивись Savini et al., *Farmaco* (1994) 49(5): 363-370; Martini et al., *J. Pharm. Sci.* (1988) 77(11): 977-980; Sun et al., *Magn. Resort. Chem.* (1998) 36(6): 459-460; Settimo et al., *Farmaco Ed. Sci.* (1983) 38(10): 725-737; Olesen et al., *J. Heterocycl. Chem.* (1984) 21: 1603-1608; L'abbe et al., *Bull. Soc. Chim. Belg.* (1987) 96(10): 823-824; Julino et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1998) 10: 1677-1684; Mamedov et al., *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* (1993) 29(5): 607-611; Wender et al., *Tetrahedron Lett.* (1987) 28(49): 6125-6128; Freitas et al., *J. Heterocycl. Chem.* (1995) 32(2): 457-462; Cottrell et al., *J. Heterocycl. Chem.* (1991) 28(2): 301-304]. Продукт Формули (3) можна виділити та очистити способами, добре відомими в галузі, наприклад, осадженням, фільтруванням, екстракцією, випарюванням, розтиранням, хроматографією та перекристалізацією.

Азиди Формули (1) є наявними на ринку або можуть бути синтезовані з відповідних галоїдних або сульфонатних похідних дією джерела азидогрупи, наприклад, NaN_3 , LiN_3 або азиду тетрабутиламонію (BU_4NN_3), у придатній суміші розчинників, наприклад, DMSO та води, при цьому перевага віддається NaN_3 .

За альтернативним варіантом, для фахівця зрозуміло, що в реакції стадії а замість бета-кето-складного ефіру можна застосувати малонат. Як малонати, так і бета-кето-складні ефіри добре відомі та широко застосовуються в галузі. [Дивись Benetti S.; Romagnoli R; De Risi C; Zanirato Z. "Mastering β -Keto Esters," *Chem. Rev.* 1995, 95, 1065-1114].

Якщо як вихідні реагенти застосовуються діалкілмалонати, то R^5 в одержаному продукті Формули (3) є гідроксил. Цей гідроксил можна легко перетворити у відповідну галогенвмісну проміжну сполуку. Цей тип перетворення добре відомий та широко застосовується в галузі. [Дивись Buckle D.R.; Rockell C.J.M. *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1982, 627-630].

Стадія b ілюструє відновлення складного ефіру 1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти Формули (3) з одержанням 1H-[1,2,3]триазол-4-іл-метанолу Формули (4). Такі реакції відновлення добре відомі та широко застосовуються в галузі. [Дивись Larock R.C, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd Ed., copyright 1999, John Wiley & Sons, c 1117-1120].

За одним із варіантів стадії b, складний ефір 1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти Формули (3) можна відновити придатним відновлювальним агентом, наприклад, боргідридом натрію, алюмогідридом літію, боргідридом літію або дізобутилалюмінійгідридом, причому перевага серед відновлювальних агентів віддається боргідриду натрію. Такі реакції відновлення виконують, як правило, в розчиннику, наприклад, у MeOH, EtOH, iPrOH, THF, толуолі, хлористому метилені або їх сумішах. Перевага серед розчинників віддається абсолютному етанолу. Продукт можна виділити та очистити вищезгаданими способами.

Окиснення алкілгідроксилу у Формулі (4) добре відоме в галузі. Типовий приклад ілюстровано стадією c, де 1H-[1,2,3]триазол-4-іл-метанол Формули (4) може бути окиснений придатним окиснювальним агентом, наприклад, оксидом марганцю. До інших окиснювальних агентів належать комплекс піридину з триоксидом сірки, 1,1,1-триацетокси-1,1-дигідро-1,2-бензодіоксол-3(1H)-он (реактив Десса-Мартіна (Dess-Martin)), хлорхромат піридину, дихромат піридину та каталітична кількість перрутенату тетрапропіламонію (TPAP) з N-оксидом N-метилморфоліну (NMO) як додатковим окиснювачем. Альдегіди Формули (5) можна виділити вищезгаданими способами.

Гідроліз складних ефірів карбонової кислоти Формули (3) з одержанням відповідних карбонових кислот Формули (6) є добре відомою реакцією. [Дивись Larock R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd Ed., copyright 1999, John Wiley & Sons, c.1959-1968]. Наприклад, придатний складний ефір Формули (3) розчиняють у придатному розчиннику, наприклад, метанолі або діоксані та воді, і обробляють придатною основою, наприклад, NaOH або LiOH, з одержанням сполуки Формули (6).

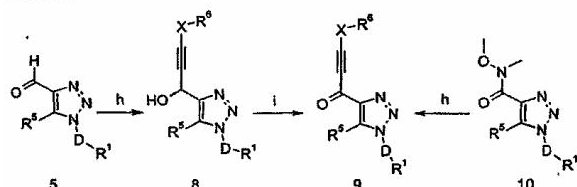
Реакція стадії e, де карбонову кислоту, наприклад, кислоту Формули (6), сполучають із відповідним аміном у стандартних умовах пептидного сполучення, добре відома фахівцям. Конкретно, амін та карбонову кислоту сполучають у присутності агента пептидного сполучення, факультативно у присутності каталізатора. До придатних агентів пептидного сполучення належать N,N'-карбонілдімідазол (CDI), N,N'-дициклогексилкарбодіімід (DCC), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду (EDC) та 1-(3-(1-піролідиніл)пропіл)-3-етилкарбодіімід (PEPC). До придатних каталізаторів реакції сполучення належить N,N'-[диметил]-4-амінопіридин (DMAP). Такі реакції сполучення добре відомі та широко застосовуються в галузі. [Дивись Larock R.C, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd Ed., copyright 1999, John Wiley & Sons, c

1941-1949].

За альтернативним варіантом, сполуку Формули (6) можна перетворити у хлорангідрид кислоти, за варіантом, якому віддається перевага, шляхом проведення реакції з оксалілхлоридом та DMF, і застосувати цей хлорангідрид для ацилювання придатного аміну з одержанням сполуки Формули (7). Такі реакції ацилювання добре відомі та широко застосовуються в галузі. [Дивись Larock R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd Ed., copyright 1999, John Wiley & Sons, с.1929-1930]. Продукт можна виділити та очистити вищезгаданими способами.

Для фахівця зрозумілим є також одержання амідів Формули (7) шляхом прямого перетворення складних ефірів карбонової кислоти Формули (3) із застосуванням триалкіл-алюмінію та придатного аміну або із застосуванням амиду магнію для одержання сполуки Формули (7). Сполуку Формули (7) можна потім піддати відновленню, стадія g, шляхом оброблення придатним відновлювальним агентом, наприклад, діізобутилалюмінійгідридом, алюмогидридом літію або комплексом борану з метилсульфідом, для одержання альдегідів Формули (5). [Дивись Larock R., *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed. Wiley-VCH: New York, 1999, с.1269-1271].

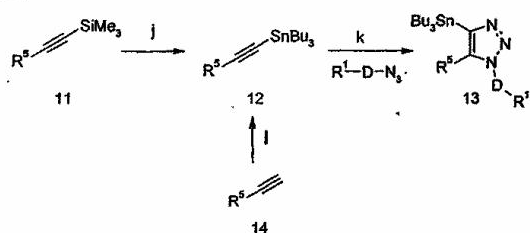
Схема 2



Алкінілкетони Формули (9) можна синтезувати з альдегідів Формули (5) (дивись Схему 1) або з похідних N-метил-N-метоксіаміду Формули (10).

Стадія h ілюструє приєднання алкініл-аніону до альдегіду Формули (5) або N-метил-N-метоксіаміду Формули (9). Алкініл-аніон одержують шляхом оброблення придатного алкіну придатною основою, наприклад, метиллітієм, н-бутиллітієм, трет-бутиллітієм, діізопропіламідом літію; перевага віддається метил- або етилмагнійброміду. Якщо застосовуються альдегіди Формули (5), то гідроксилвмісну проміжну сполуку, Формула (8), можна окиснити для одержання кетону Формули (9). Такі реакції добре відомі в галузі. [Дивись Larock R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH: New York, 1999, с.1234-1246]. За альтернативним варіантом, в разі застосування похідні N-метил-N-метоксіаміду Формули (10), сполуки Формули (9) одержують безпосередньо.

Схема 3



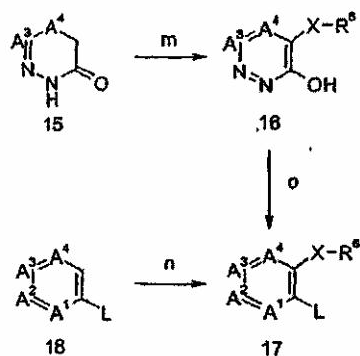
Станани Формули (13) можна одержати шляхом проведення реакції придатного азиду, Формула (1), з придатним станілацетиленом Формули (12). Реагенти змішують у придатному розчиннику, наприклад, у бензолі, хлороформі, THF, за варіантом, якому віддається перевага, у толуолі, і нагрівають до завершення реакції. Сполуку Формули (13) виділяють та очищують вищезгаданими способами, відомими в галузі.

Станілацетилені Формули (12) легко придбати з комерційних джерел або одержати зі сполук Формул (11) або (14). Сполуку Формули (11) розчиняють у придатному розчиннику, наприклад, у THF, з подальшим додаванням оксиду біс(трибутил)олова та придатного десилілувального агента, наприклад, TBAF (фторид тетрабутиламонію) або триметилсиланолата калію. За альтернативним варіантом, сполуку Формули (12) одержують розчиненням алкіну у придатному розчиннику, наприклад, у діетиловому ефірі або THF, при температурі від -15°C до -10°C. До цієї суміші додають н-BuLi, а потім хлорид трибутилолова. Сполуку Формули (12) можна застосовувати безпосередньо у вигляді реакційної суміші або виділити та очистити вищезгаданими способами.

Одержання різноманітних станілацетиленів Формули (12) описано в різних джерелах. [Дивись, наприклад, WO 00/51614; WO 00/01702; WO 98/46228; Lambert et al. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* (2001) 6: 964-974; Yamamoto et al., *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1* (1991) 12: 3253-3257; Zhou et al., *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1* (1991) 11: 2827-2830; Warner et al., *J. Org. Chem.* (1994), 59(19): 5822-5823; та Jacobi et al., *Journal of the American Chemical Society* (2000), 122(18): 4295-4303].

Силілацетилені Формули (11) легко придбати з комерційних джерел. За альтернативним варіантом, фахівцю зрозуміло, що сполуки Формули (11) можна одержати шляхом проведення реакції придатного галогенарилу з триметилсилілацетиленом з одержанням силілалкіну. Реакцію проводять у присутності йодиду міді та паладієвого каталізатора, наприклад, дихлорбіс-(трифеніл-фосфін)паладію (II). До інших придатних каталізаторів належать Pd(Ph₃)₄, Pd₂dba₃·CHCl₃ та Pd(OAc)₂.

Схема 4



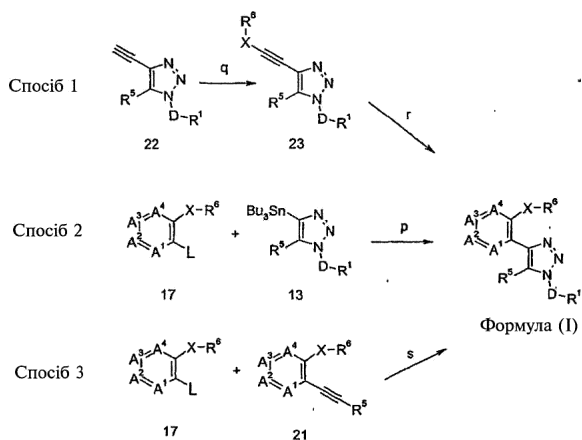
Для одержання сполуки Формули (17), де L може бути галогеном, триметилсилілом (TMS) або трифторметансульфонатом (трифлатом), за варіантом, якому віддається перевага, бромідом, гетероарил Формули (18) обробляють придатною основою, наприклад, LDA (діізопропіламідом літію) або LiTMP (тетраметилпіперидинлітієм), у придатному розчиннику, наприклад, у діетиловому ефірі або за варіантом, якому віддається перевага, THF, а потім вводять у реакцію з наявним на ринку альдегідом (стадія n) з одержанням заміщеного гетероарилу Формули (17), де X є -CH(OH)-. Сполуки Формули (17) можна виділити та очистити вищезгаданими способами.

За альтернативним варіантом, для одержання сполук Формули (17), в яких обидві групи A² та A⁴ є атомами азоту, 5-бромпіримідин Формули (18) та наявний на ринку альдегід розчиняють у придатному розчиннику, наприклад, діетиловому ефірі, та нагрівають зі зворотним холодильником. Додають придатну основу, наприклад, LDA, і одержують сполуку Формули (17), яку можна виділити та очистити вищезгаданими способами. [Дивись Kress T.J., J. Org. Chem., 1979, 44(13), 2081-2082]. Для фахівця зрозуміло, що замість альдегіду можна використати придатний заміщений дисульфід формули R⁶-X-X-R⁶, і також одержати сполуку Формули (17), де X є сірка.

Сполуки Формули (17), в яких X є -CH(OH)-, можна окиснити добре відомими у галузі способами з одержанням кетонів Формули (17), в яких X є -C(O)-. Наприклад, згаданий спирт розчиняють у придатному розчиннику, наприклад, у толуолі або CH₂Cl₂, і потім додають MnO₂. Одержаний кетон можна виділити та очистити добре відомими у галузі способами. Загальновідомим є те, що для одержання сполук Формули (17), в яких X є -C(O)-, можна застосувати інші умови окиснення. Наприклад, окиснення можна здійснити із застосуванням періодинану Десса-Мартіна. У галузі добре відомі інші умови окиснення. [Дивись Larock R. C. Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed., Wiley-VCH: New York, 1999, с.1234-1246].

Як показано на стадії m, кетони Формули (17), в яких обидві групи A¹ та A² є атомами азоту, можна за альтернативним варіантом одержати шляхом проведення реакції дигідропіридазину Формули (15) з придатним альдегідом Формули (19) у присутності придатної основи, наприклад, NaOH або KOH, у придатному розчиннику, наприклад, у MeOH або EtOH. Перевага віддається комбінації KOH з EtOH. Сполуки Формули (16), в яких X є метилен, виділяють та очищують добре відомими в галузі способами, описаними вище. Метилен можна піддати подальшому окисненню з одержанням сполук Формули (16), в яких X є -C(O)-, шляхом оброблення розчином оцтової кислоти та дигідратом біхромату натрію при нагріванні. Одержаний гідроксипіридазин Формули (16) потім змішують із бромувальним агентом, наприклад, із бромоксидом фосфору, і одержують сполуку Формули (17), яку виділяють та очищують, як описано вище. [Дивись Kandile N., Ada Chimica Hungarica., 1990, с.829; Ismail M., Indian J. Chem. 1998, с.1007; Ismail M. Synthetic Communications, 1998, с.3609].

Схема 5



За Схемою 5, Спосіб 1, сполуки Формули (I), в яких кожна з груп A¹, A², A³ та A⁴ є CR⁸, можна одержати зі сполуки Формули (23), де X є -C(O)-. Фахівцю зрозуміло, що умови синтезу таких арильних груп добре відомі в галузі. Наприклад, сполуки Формули (23) в яких X є -C(O)-, можна ввести в реакцію з піроном у хлорбензолі з одержанням сполук Формули (24), в яких кожна з груп A¹, A², A³ та A⁴ є CH-. Одержаний продукт Формули (I) зручно очищати способами, добре відомими фахівцям, наприклад, хроматографією на силікагелі. Сполуки Формули (22) можна одержати з альдегіду Формули (5), описаного у Схемі 1. Цей альдегід вводять у реакцію зі складним ефіром, наприклад, із диметиловим складним ефіром (1-діазо-2-

оксо-пропіл)-фосфонової кислоти, і одержують алкін Формули (23). Реакцію проводять у придатному розчиннику, наприклад, MeOH або EtOH. Для фахівця зрозуміло, що сполуки Формули (23), в яких X є -CH(OH)-, можна одержати з алкінів Формули (22), застосовуючи реакцію, аналогічну описаній вище у Схемі 2. Крім того, сполуки Формули (23), в яких X є -CH(OH)-, можна окиснити з одержанням сполук Формули (23), в яких X є -C(O)-, добре відомими в галузі способами, описаними вище у Схемі 4.

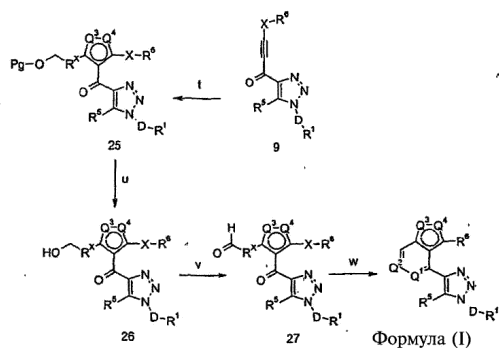
За Схемою 5, Спосіб 2, стадія р, до знегаженого розчину галогеніду або трифлату Формули (17) та станану Формули (13) додають паладієвий каталізатор, наприклад, Pd(PPh₃)₄, Pd₂dba₃·CHCl₃, Pd(OAc)₂ або дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій. Паладієвим каталізатором для реакції стадії р, якому віддається перевага, є Pd₂dba₃·CHCl₃. Реакцію проводять у придатному розчиннику, наприклад, у бензолі, толуолі, або, за варіантом, якому віддається перевага, у DMF, в герметизованій посудині в атмосфері N₂. Одержаний продукт Формули (24) можна виділити та очистити, як описано вище.

Кетони Формули (I) можна відновити з одержанням сполуки, де X є -CH(OH)-, шляхом оброблення алюмогідридом літію. Одержаний продукт можна виділити та очистити способами, описаними вище. Аналогічні перетворення описані та відомі в галузі.

За альтернативним варіантом, сполуку Формули (I) можна одержати через проміжну сполуку Формули (21), як показано у Спосіб 3. Бромід Формули (17) розчиняють у придатному розчиннику, наприклад, у бензолі або толуолі, і додають алкін або алкінілстанан. Реакцію проводять у присутності паладієвого каталізатора, наприклад, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd₂dba₃·CHCl₃ або тетракіс(трифенілфосфін)паладій, окремо або в комбінації з CuI. Одержаний продукт, алкін Формули (21), потім змішують із придатним азидом Формули (1), одержання якого описано у Схемі 1, у придатному розчиннику, наприклад, у толуолі, і нагрівають, одержуючи сполуку Формули (I). Сполуки Формули (I) можна виділити та очистити способами, відомими в галузі та описаними вище.

Схема 6

Спосіб 1

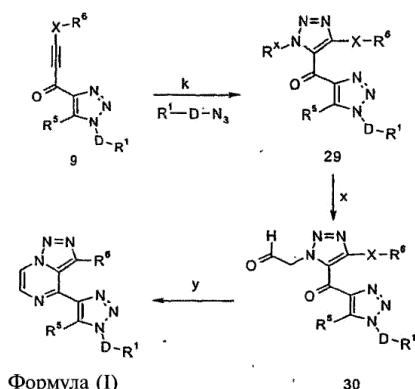


Сполуки Формули (I), в яких R⁴ є радикал Формули (ID), одержують, як показано на Схемі 6, Спосіб 1. У кожній зі сполук Формули (9), Формули (25), Формули (26) та Формули (27) X є зв'язок. Сполуки Формули (25) можна одержати з алкінів Формули (9) (описаних у Схемі 2). Для фахівця є зрозумілою циклізація алкіну Формули (9) нїтрилоксидом, який одержують із відповідно заміщеного нїтроалкану у присутності ізоціанату та основи, наприклад, триетиламіну, або з факультативно заміщеного хлороксиму у присутності триетиламіну, для одержання сполук Формули (25), в яких Q³ та Q⁴ є відповідно N та O. Приклади таких реакцій циклізації описані в монографії [Joule J.A.; Mills K., *Heterocyclic Chemistry*, 4th ed. Blackwell Science, Inc.: Maiden, MA, 2000, с.442-448; та в роботі Hussein Ahmed Q.; El-Abadelah Mustafa M.; Sabri Wail S. *Heterocycles from nitrile oxides I*; J. Heterocycl. Chem. (1983), 20(2), 301-304]. Для фахівця ясно, що від сполук Формули (25), в яких Pg є захисна група, наприклад, THP або триметилсилан, цю групу можна відщепити, як показано на стадії u. Захищений спирт розчиняють у придатному розчиннику, наприклад, MeOH або EtOH, та обробляють кислотою, наприклад, n-TsOH·H₂O (пара-толуолсульфонова кислота) або CSA (камфорасульфонова кислота). За альтернативним варіантом, групу захисту можна відщепити від спирту шляхом оброблення сумішшю THF, води та оцтовою кислотою. Одержаний продукт можна виділити та очистити способами, описаними вище, або використати без очищення. У випадку сполук Формули (25) або (26), де R⁵ є галоген, наприклад, хлор, заміщення можна виконати із застосуванням придатного нуклеофілу, наприклад, але без обмеження, первинного аміну, вторинного аміну, спирту або тіолу, з метою одержання подальших сполук Формули (25) або (26). [Дивись March J., *Advanced Organic Chemistry*, copyright 1985, John Wiley та Sons, Inc., с.255-446].

Як показано на стадії v, сполуки Формули (26), що містять спиртовий гідроксил, можна окиснити з одержанням сполуки Формули (27) способами, добре відомими фахівцям, як описано у Схемі 1, стадія с. Наприклад, спирт можна окиснити шляхом проведення реакції з комбінацією DMSO, оксалілхлориду та триетиламіну в CH₂Cl₂. Ці та інші умови окиснення описані в монографії [Larock R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH: New York, 1999, с.1234-1246]. Фахівець може також застосувати ацеталь замість гідроксиду Формули (26) і одержати альдегіди Формули (27) шляхом оброблення сполуки, що містить ацеталь, у водному розчині кислоти.

Сполуки Формули (I) в яких обидві групи Q¹ та Q² є атомами азоту, можна одержати з альдегідів Формули (27), в яких R^x є зв'язок, в умовах, добре відомих у галузі. Конкретно, до альдегіду Формули (27) додають гідазін у придатному розчиннику, наприклад, в оцтовій кислоті. До інших придатних розчинників належать MeOH та EtOH. Одержаний продукт Формули (I) можна виділити та очистити способами, добре відомими в галузі, наприклад, флеш-хроматографією.

Для фахівця зрозуміло, що у випадку, коли Q¹ є азот та Q² є CR⁸, сполуку Формули (I) можна одержати з відповідного альдегіду Формули (27) (де R^x є метилен) шляхом оброблення придатним джерелом аміаку, наприклад, ацетатом амонію або аміаком, у придатному розчиннику, наприклад, в оцтовій кислоті, метанолі або етанолі. Одержаний продукт можна виділити та очистити способами, добре відомими в галузі.

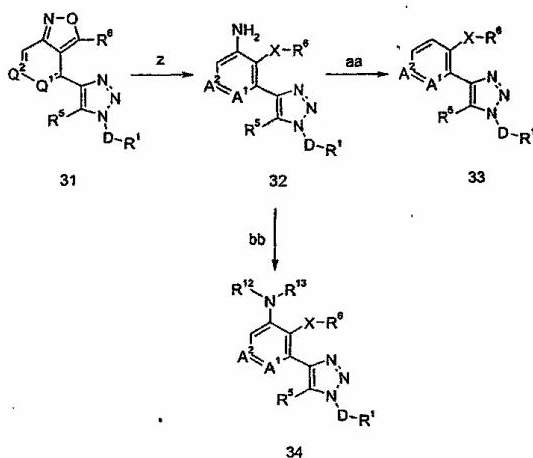


Сполуки Формули (I), в яких R^4 є біциклічний радикал Формули (IF), можна одержати, як показано для Способу 2. У кожній зі сполук Формули (9), Формули (29) та Формули (30) X є зв'язок. Кетоальдегід Формули (30) можна одержати зі сполуки Формули (29) у різноманітних умовах реакції, добре відомих фахівцям. У випадку, коли R є 2,2-диметоксіетил або 2,2-діетоксіетил, цей ацеталь розчиняють у суміші ацетон/вода і додають придатну кислоту, наприклад, *n*-TsOH, CSA або HCl. За альтернативним варіантом, зрозумілим для фахівця, реакцію можна виконувати у посудині для роботи під тиском у суміші оцтової кислоти та води. Одержаний продукт Формули (30) виділяють та очищують описаними вище способами, добре відомими в галузі.

R^X може бути також спиртовим гідроксиллом, захищеним придатною групою захисту, наприклад, THP або триметилсиланом. У таких сполуках Формули (29) від захищеного гідроксилу відщеплюють захисну групу, і гідроксил піддають подальшому окисненню згідно зі стадіями u та v, розглянутими вище у Способі 1. Сполуки Формули (29) можна синтезувати шляхом проведення реакції сполуки Формули (9) та азиду Формули (1) в умовах, описаних вище в Схемі 3, стадія k.

Альдегід Формули (30) можна перетворити у сполуку Формули (I), в якій R^4 є радикал Формули (IF), як показано на стадії y. До розчину альдегіду Формули (30) у придатному розчиннику, наприклад, в оцтовій кислоті, додають відповідне джерело аміаку, наприклад, ацетат амонію або аміак. До інших придатних розчинників, добре відомих у галузі, належать безводний MeOH, EtOH або THF. Сполуку Формули (I) можна виділити та очистити способами, добре відомими в галузі.

Схема 7

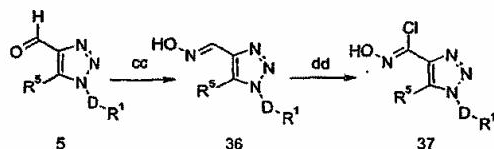


На Схемі 7 показано, що сполуки Формули (I), представлені сполуками Формул (31)-(34), можна піддати подальшим перетворенням для одержання інших сполук, які охоплюються винаходом. Для фахівця зрозуміло, що у біциклічних сполуках Формули (32) можна розірвати зв'язок N-O і одержати сполуки Формули (31), в яких R^4 є радикал Формули (IA), A^3 є -CH- та A^4 є -CR⁸-, де R^8 є NH₂. Таку реакцію показано на Схемі 7, стадія z. Конкретно, біциклічний ізоксазол розчиняють у придатному розчиннику, наприклад, в ацетонітрилі. До реакційної суміші додають гексакарбонілмолібден та воду. Для фахівця зрозуміло, що для проведення реакції розчин можна нагріти. Одержаний продукт Формули (32) очищують способами, добре відомими в галузі, наприклад, хроматографією на силікагелі або перекристалізацією. Такі реакції описані в літературі. [Дивись Nitta et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1982) 877]. За альтернативним варіантом, зв'язок N-O можна розщепити, застосовуючи H₂/Pt-C в герметичній посудині під тиском.

Як показано в стадії aa, амінозаміщені сполуки Формули (32) можна піддати деамінуванню з одержанням сполук, в яких обидві групи A^3 та A^4 є групами -CH-. Амін розчиняють у придатному розчиннику, наприклад, у THF, і додають до розчину нітрит, наприклад, ізоамілнітрит або трет-бутилнітрит. Продукт реакції концентрують та очищують способами, добре відомими в галузі.

За альтернативним варіантом, амін Формули (32) можна піддати подальшому заміщенню, як показано в стадії bb. Амін розчиняють у піридині і додають ацилувальний агент, наприклад, оцтовий ангідрид або ацетилхлорид. До інших придатних додаткових розчинників належать CH₂Cl₂, THF та діетиловий ефір. Продукт реакції виділяють та очищують способами, добре відомими фахівцям, в тому числі хроматографією на силікагелі. Реакція добре відома в галузі і описана в монографії [Greene et al., Protective

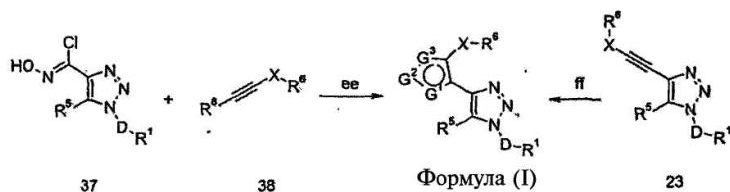
Схема 8



Згідно зі Схемою 8, альдегіди Формули (5) (описані в Схемі 1) можна обробити гідрохлоридом гідроксиламіну та сіллю карбонової кислоти, наприклад, ацетатом натрію, у зручному для цього розчиннику, наприклад, у метанолі, і одержати сполуки Формули (36). Такі реакції добре відомі в галузі. [Дивись Bousquet E.W.; Org. Syn. 1943, II, 313].

Сполуки Формули (36) можна обробити хлорувальним агентом, наприклад, N-хлорсукцинімідом, у придатному розчиннику, наприклад, диметилформаміді, для одержання гідроксімідоїлхлоридів Формули (37). Ця реакція також добре відома в галузі. [Дивись Torrsell K.B.G. Nitrites Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis; VCH: Weinheim, 1998]. Сполуки Формули (37) корисні для одержання Сполук Формули (I), в яких R^4 є радикал Формули (IB), як описано нижче у Схемі 10.

Схема 10



Згідно зі Схемою 10, сполуки Формули (I) можна обробити нітроалкілом або заміщеним нітроалкілом та ізоціанатом, наприклад, 1,4-феніл-діізоціанатом, у присутності придатної основи, наприклад, триетиламіну. Реакцію зручно проводити у придатному розчиннику, наприклад, у толуолі або бензолі, і одержувати сполуки Формули (I), в яких $-G^1-G^2-G^3-$ є або $-O-N-CR^8-$, або $-CR^8-N-O-$. Щодо сполук Формули (I), в яких R^5 є галоген, наприклад, хлор, то також відомо, що їх можна піддавати нуклеофільному заміщенню, як описано в Схемі 6, з одержанням подальших сполук, які містять радикали R^5 за цим винаходом.

Якщо сполуки Формули (I) містять групу захисту гідроксилу, то цю групу захисту можна відщепити шляхом подальшого оброблення продукту реакції придатною кислотою, наприклад, «пара-толуолсульфоновою кислотою, CSA, або HCl, у розчиннику, наприклад, у метанолі, етанолі або THF. Одержані продукти можна виділити та очистити способами, добре відомими фахівцям, наприклад, хроматографією на колонці.

Нітроалкани та заміщені нітроалкани добре відомі в галузі. Такі сполуки є наявними на ринку або можуть бути легко одержані шляхом проведення реакції нітрметану з карбонільмісною сполукою, або, за альтернативним варіантом, шляхом заміни галогену із застосуванням нітриту срібла або нітриту натрію. [Дивись Simoni D. et al., Tetrahedron Lett., 1997, 38 (15) 2749-2752; Simoni D., et al., Tetrahedron Lett., 2000, 41 (10), 1607-1610; Dauben H.J.Jr., Org. Synth., 1963, IV, 221].

Сполуки, в яких $-G^1-G^2-G^3-$ є $-CH-N-NH-$, можна одержати шляхом оброблення сполук Формули (23) діазометанамісним агентом, наприклад, триметилсилілдіазометаном, у придатному розчиннику, наприклад, у толуолі. Реакцію зручно проводити у герметизованому реакторі під тиском при нагріванні. Одержаний піразол можна концентрувати та очистити способами, добре відомими в галузі.

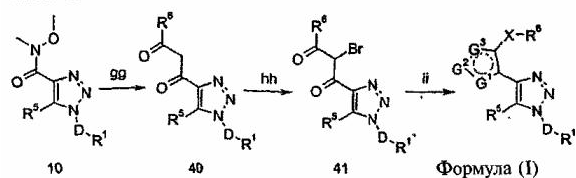
Суміш таутомерних форм сполуки Формули (I), в яких $-G^1-G^2-G^3-$ є $-N-N-NH-$ та $-NH-N-N-$, одержують шляхом проведення реакції сполуки Формули (23) з триметилсилілазидом у придатному розчиннику, наприклад, у толуолі. Реакцію зручно проводити у герметизованому реакторі під тиском при нагріванні. Суміш можна очистити способами, відомими фахівцям, наприклад, хроматографією на колонці.

За альтернативним варіантом, сполуки Формули I, в яких $-G^1-G^2-G^3-$ є $-N-O-CR^8-$, можна одержати шляхом оброблення сполуки Формули (37) алкінами Формули (38), як показано в стадії ee. Реакцію зручно проводити у присутності основи, наприклад, триетиламіну, в придатному розчиннику, наприклад, етилацетаті або діетиловому ефірі. [Дивись Hussein A, et al., J. Heterocycl. Chem. (1983), 20(2), 301-304].

Сполуки Формули (38) можна одержати способами, відомими фахівцям, наприклад, шляхом приєднання відповідного алкініл-аніону до похідної N-метил-N-метоксіаміду або до відповідного альдегіду з подальшим окисненням проміжного спирту. [Дивись, наприклад, методики, описані Suzuki K. et al. J. Org. Chem., 1987, 52, 2929]. Умови проведення цієї реакції описано вище.

Сполуки Формули (I), в яких X є $-C(O)-$, можна відновити з одержанням сполук, в яких X є $-CH(OH)-$ або метиленова група. Це відновлення можна здійснити шляхом проведення реакції згаданого кетону з джерелом водню, наприклад, з алюмогідридом літію, в придатному розчиннику, наприклад, у THF, з одержанням спирту. Цей спирт можна піддати подальшому відновленню шляхом оброблення триетилсиланом та кислотою, наприклад, оцтовою кислотою або трифтороцтовою кислотою. При цьому застосовують придатний розчинник, наприклад, хлористий метилен. Продукти цих реакцій можна виділити та очистити способами, добре відомими в галузі. Інші способи відновлення описані в монографії [Larock R.C., Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed., Wiley-VCH: New York, 1999, c.44-46].

Схема 11

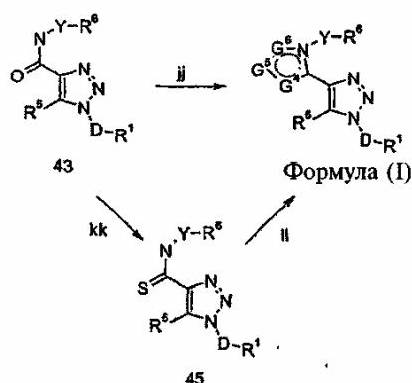


Сполуки Формули (I) в яких група $-G^1-G^2-G^3-$ є $-N-CR^8-S-$, можна одержати зі сполук Формули 10, описаних у Схемі 2.

Конкретно, сполуку Формули (10) можна обробити енолятом, одержаним з кетону, наприклад, 1-(2-хлорфеніл)етанону, та основи, наприклад, діізопропіламіду літію, в придатному розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурані, і одержати сполуку Формули (40). Сполуку Формули (40) можна обробити галогенувальним агентом, наприклад, бромом, у придатному розчиннику, наприклад, суміші хлористого метилену та води, і одержати сполуку Формули (41). Сполуку Формули (I) можна одержати шляхом оброблення сполуки Формули (41) придатним конденсувальним агентом, наприклад, тіоамідом або тіосечовиною, у присутності збезводнювального агента, наприклад, молекулярних сит. До придатних розчинників належать етанол, ацетон, MeOH, CH_2Cl_2 , THF або діетиловий ефір.

Сполуки Формули (I), в яких R^8 є $-NH_2$, можна деамінувати, як описано вище (дивись Схему 7). Крім того, місток $-X-$ у Формулі (I) можна відновити, як описано вище.

Схема 12



Сполуки Формули (I), в яких $-G^4-G^5-G^6-$ є $-N-N-N-$, можна одержати шляхом оброблення сполук Формули (43) пентахлоридом фосфору в придатному розчиннику, наприклад, у хлористому метиленхлориді. Після повного видалення розчинника одержаний залишок обробляють джерелом азиду, наприклад, азидом натрію, в придатному розчиннику, наприклад, у диметилформаміді. Перетворення типу, показаного на Схемі 12, добре відомі в галузі. Наприклад, [дивись Butler R.N. *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky A.R.; Boulton A.J., Eds.; Academic: New York, 1977; т.21, с.378, Thomas E.; *Synthesis*, 1993, 767 та джерела, цитовані в цій роботі].

Сполуки Формули (I), в яких $-G^4-G^5-G^6-$ є $-N-N-CR^8-$ можна також одержати зі сполук Формули (43). Більш конкретно, сполуки Формули (43) обробляють пентахлоридом фосфору, а потім придатним гідразидом у придатному розчиннику, наприклад, у дихлоретані або толуолі. [Ried W., Peters B.; *Liebigs Ann. Chem.*, 1969, с.124]. Замість пентахлориду фосфору можна застосувати хлороксид фосфору [дивись AmerA et al. *J. Heterocyclic Chem.*, 1994, с.549].

За альтернативним варіантом, сполуки Формули (I), в яких $-G^4-G^5-G^6-$ є $-N-N-CR^8-$, можна одержати зі сполук Формули (45), які, в свою чергу, можна одержати зі сполук Формули (43). Більш конкретно, сполуки Формули (43) можна обробити тіолвмісним агентом, наприклад, реагентом Лавессона [2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфід] у придатному розчиннику, наприклад, у толуолі, з одержанням сполуки Формули (45). [Tanaka H., Nakao T.; *J. Heterocyclic Chem.*, 1997, 34, с.921]. Для фахівця зрозуміло, що реагент Лавессона можна замінити іншим тіолвмісним агентом, наприклад, пентасульфідом фосфору [Schwartz G.; *Org. Synth.*, 1955, III, с.322].

Сполуки Формули (45) можна обробити гідрaziном та ацилувальним агентом, наприклад, галогенангідридом, ангідридом або складним ортоєфіром карбонової кислоти, у придатному розчиннику, наприклад, у піридині. Після подальшого оброблення кислотою, наприклад, іяра-толуолсульфоною кислотою, одержують сполуки Формули (I). [Nagaoka H., Mase T.; *Heterocycles*, 1990, 31, с.1241 та Santus M.; *Liebigs Ann. Chem.*, 1988, с.179].

Схема 13

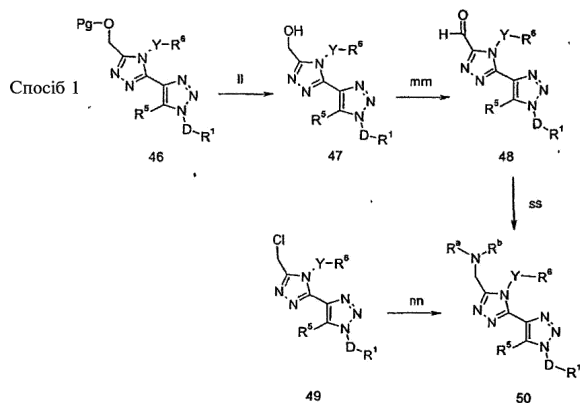


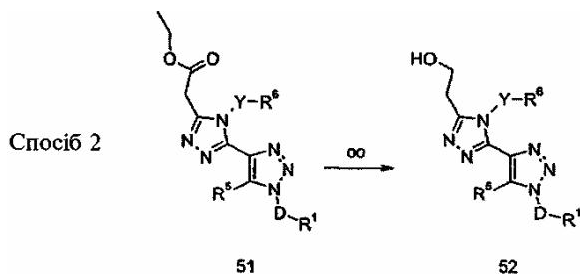
Схема 13 ілюструє подальші перетворення замісника R⁸ у 1,2,4-триазолах, в яких R⁸ є заміщений алкіл. Для фахівця зрозуміло, що аналогічні перетворення можна здійснювати для R⁸ у радикалах Формули (IA), Формули (IB) або Формули (1C).

Сполуки Формули (47), які охоплюються Формулою (I), можна одержати шляхом відщеплення групи захисту первинної гідроксильної групи від Формули (46). Можна використати групу захисту, наприклад, TIPS. Таке введення та відщеплення груп захисту гідроксилу легко здійснити способами, добре відомими в галузі. [Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)].

Сполуки Формули (48), які охоплюються Формулою (I), можна одержати шляхом окиснення придатних гідроксилвмісних сполук Формули (47). Умови окиснення можуть включати застосування комплексу триоксиду сірки з піридином із додаванням основи, наприклад, триетиламіну. Реакцію проводять у придатному розчиннику, наприклад, у диметилсульфоксиді. Інші умови окиснення можна знайти у літературних джерелах, наприклад, [Larock R.C., Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed., Wiley-VCH: New York, 1999, с.1234-1246].

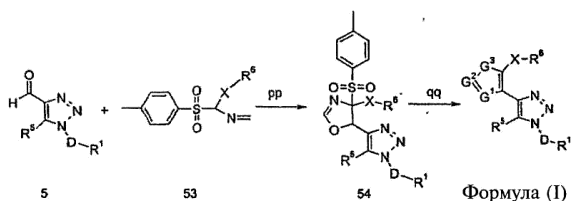
Сполуки Формули (50), які охоплюються Формулою (I), можна одержати також шляхом відновлювального амінування альдегідів Формули (48) придатним аміном. До придатних відновлювальних агентів належать триацетилборгідрид натрію, ціаноборгідрид натрію та боргідрид натрію. До придатних розчинників належать метанол, 1,2-дихлоретан або етанол. Реакції відновлювального амінування широко застосовуються в галузі. Основним інформаційним джерелом є [Larock R.C., Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed., Wiley-VCH: New York, 1999, с.835-846]. Продукт реакції можна виділяти та очищати, застосовуючи способи, добре відомі в галузі.

Сполуки Формули (50) можна одержати шляхом заміни галогену аміногрупою. Заміну галогену можна здійснювати шляхом проведення реакції хлорметиленової похідної з відповідним аміном. Продукт реакції можна виділяти та очищати, застосовуючи способи, добре відомі в галузі. До цих способів належать екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація.



За Способом 2, сполуки Формули (52), які охоплюються Формулою (I), можна синтезувати шляхом відновлення придатного складного ефіру до спирту. Згаданий складний ефір розчиняють у тетрагідрофурані або іншому придатному розчиннику, наприклад, в етанолі або метанолі, і додають відновлювальний агент, наприклад, боргідрид літію, боргідрид натрію або алюмогідрид літію. Продукт реакції можна виділяти та очищати, застосовуючи способи, добре відомі в галузі. Інші умови окиснення можна знайти у літературних джерелах, наприклад, [Larock R.C., Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed., Wiley-VCH: New York, 1999].

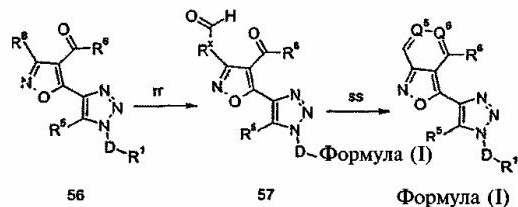
Схема 14



Для фахівця зрозумілим є також одержання сполук Формули (I), в яких -G¹-G²-G³- є -N-CR⁸-NH-. Типовий приклад такого синтезу подано на Схемі 14. Стадія pp ілюструє конденсацію альдегідів Формули (5) з проміжним метилен-(толуол-4-сульфонілметил)-аміном Формули (53) у присутності ціаніду натрію в

придатному розчиннику, наприклад, в N,N-диметилформаміді або етанолі. Відповідний проміжний 4-(толуол-4-сульфоніл)-4,5-дигідро-оксазол, Формула (54), можна перетворити в похідну імідазолу Формули (I) шляхом нагрівання в суміші зі спиртовим розчином аміаку у висококиплячому розчиннику, наприклад, ксилолі, хлорбензолі або толуолі. Це перетворення в імідазол добре відоме та широко розповсюджене в галузі. [Дивись Buchi G. Heterocycles, 1994, с.139; Van Leusen A.M. Tetrahedron Lett. 1972, с.2369]. Придатний проміжний метилен-(толуол-4-сульфонілметил)-амін Формули (53) можна синтезувати шляхом алкілювання тозилметилізоціаніду придатним галогеналкілом та основою, наприклад, гідридом калію або гідридом натрію.

Схема 15



Сполуки Формули (56), які охоплюються Формулою (I), де R^8 є гідроксиметил або гідроксietил, можна одержати шляхом відщеплення групи захисту гідроксилу, як описано вище. Таке відщеплення групи захисту легко здійснити способами, добре відомими в галузі. [Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)].

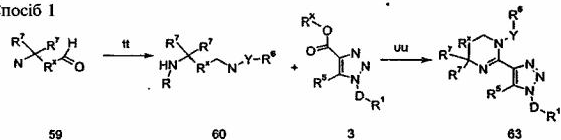
Для фахівця зрозуміло, що одержаний гідроксил в R^8 можна окиснити з одержанням сполуки Формули (57), які охоплюються Формулою (I), де R^x є зв'язок або метиленова група та R^8 є ал оксозаміщений алкіл. Згаданий спирт можна окиснити численними окиснювальними агентами, наприклад, в умовах окиснення періодинамом Десса-Мартіна або оксалілхлоридом із застосуванням комбінації DMSO з триетиламіном. Таке окиснення легко здійснити способами, добре відомими в галузі. [Larock R.C. Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed., Wiley-VCH: New York, 1999, с.1234-1246]. Продукт реакції можна виділяти та очищати, застосовуючи способи, добре відомі в галузі.

Сполуки Формули (57), в яких R^8 є оксозаміщений алкіл, можна одержати також шляхом відщеплення групи захисту від придатного ацеталю. Таке відщеплення групи захисту легко здійснити способами, добре відомими в галузі. [Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)]. Наприклад, сполуки, в яких R^8 є диметоксіацеталь, вводять у реакцію у водному розчині кислоти з одержанням сполук Формули (57), в яких R^8 є альдегід або ацетальдегід.

Сполуки Формули (I) можна синтезувати шляхом проведення реакції придатних альдегідвмісних сполук Формули (57) з ацетатом амонію або гідразиним в кислотних умовах, наприклад, в оцтовій кислоті. Якщо R^x є метиленова група, застосовують як реагент ацетат амонію і одержують сполуки Формули (I), в яких Q^5 є - CR^8 - та Q^6 є азот, або застосовують як реагент гідразин, якщо R^x є зв'язок, для одержання сполук Формули (I), в яких Q^5 та Q^6 є атомами азоту.

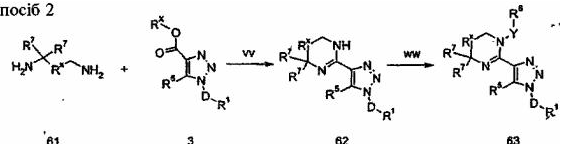
Схема 16

Спосіб 1



Спосіб 1 за Схемою 16 ілюструє одержання сполук Формули (63), які охоплюються Формулою (I), шляхом проведення реакції діаміну Формули (60) зі складними ефірами Формули (3). Мається на увазі, що цю реакцію можна проводити, якщо R^x є або зв'язок, або метилен, з одержанням сполук Формули (I), в яких R^4 є радикал відповідно Формули (IG) або (IH). Реакцію можна проводити у присутності придатного розчинника, наприклад, толуолу або бензолу. Розчин діаміну в толуолі обробляють триметилалюмінієм, а потім додають відповідний складний ефір у вигляді розчину у придатному розчиннику, наприклад, у толуолі або бензолі. Реакційну суміш нагрівають до завершення реакції. Продукт реакції можна виділяти та очищати, застосовуючи способи, добре відомі в галузі. До цих способів належать екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація. Сполуки Формули (60) можна одержати шляхом відновлювального амінування, як правило, поєднуючи N-захиснений аміноальдегід із придатним аміном, або, за альтернативним варіантом, шляхом поєднання монозахисненого діаміну з придатним альдегідом та з придатним відновлювальним агентом, наприклад, із триацетоксиборгідридом натрію, ціанборгідридом натрію або боргідридом натрію. До придатних розчинників належать метанол, 1,2-дихлоретан або етанол. Основним інформаційним джерелом з умов проведення цієї реакції може бути монографія [Larock R.C., Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed., Wiley-VCH: New York, 1999, с.835-846]. Після цієї реакції можна провести відщеплення груп захисту.

Спосіб 2

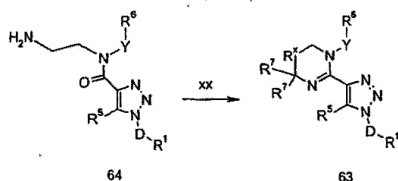


Як альтернативний варіант, Спосіб 2 ілюструє сполуки Формули (63), які охоплюються Формулою (I), які можна одержати шляхом алкілювання сполук Формули (62). Алкілювання цього типу добре відомі в

літературі. Придатним розчинником для таких реакцій є диметилформамід. До придатних ненуклеофільних основ належить карбонат калію. До реакційної суміші додають каталітичну кількість йодиду натрію.

Сполуки Формули (62) зручно одержувати шляхом проведення реакції складних ефірів Формули (3) та наявних на ринку діамінів у присутності триметилалюмінію. Одержані продукти можна очистити способами, описаними вище.

Спосіб 3



Спосіб 3 ілюструє одержання сполук Формули (63) шляхом проведення реакції придатного аміно-аміду Формули (64) у присутності пентахлориду фосфору в придатному розчиннику, наприклад, у хлороформі, при нагріванні зі зворотним холодильником, стадія xx. Сполуки Формули (63) можна очистити способами, описаними вище. Для фахівця зрозуміло, що сполуки Формули (64) можна одержати шляхом перетворення сполук Формули (43) Схеми 12.

Для фахівця зрозуміло, що імідазоліни Формули (63) (в яких R^x є зв'язок) можна піддати подальшій ароматизації з одержанням сполук Формули (63), в яких R^4 є радикал Формули (IC) та $-G^4-G^5-G^6-$ є $-N-CR^8-CR^8-$; ці сполуки охоплюються Формулою (I). Методика дегідрування включає розчинення імідазоліну в розчиннику, наприклад, у ксилолі, та додання паладієвого каталізатора, наприклад 10% паладію на вугіллі. Реакційну суміш нагрівають до завершення реакції дегідрування. Умови дегідрування описано в роботі [Amemiya Y.; Miller D.D.; Hsu F.L.; Synth. Comm. 1990, т.20 (16) 2483-2489]. Продукти реакції можна виділяти та очищати, застосовуючи способи, добре відомі в галузі. До цих способів належать екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація.

Загальний Підготовчий синтез А

Розчиняють придатну наявну на ринку галогенвмісну сполуку (1екв.) та азид натрію (3екв.) у суміші DMSO та води (10:1, приблизно 10мл/г NaN_3). Перемішують протягом 2-12год при кімнатній температурі, після чого додають воду та екстрагують діетиловим ефіром. Промивають органічний шар водою (2×) та розсоллом. Сушать (Na_2SO_4), фільтрують та концентрують досуха, одержуючи бажану сполуку. Можна використовувати її без додаткового очищення.

За методикою Загального Підготовчого синтезу А можуть бути одержані та виділені такі сполуки:

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
1	1-азидометил-3-трифторметокси-бензол	ТШХ $R_f=0,70$ (20% EtOAc/гексан)
2	2-азидометил-1,4-біс-трифторметил-бензол	ТШХ $R_f=0,90$ (20% EtOAc/гексан)
3	1-азидометил-3-фтор-5-трифторметилбензол	ТШХ $R_f=0,78$ (20% EtOAc/гексан)
4	1-азидометил-5-фтор-2-трифторметилбензол	ТШХ $R_f=0,76$ (20% EtOAc/гексан)
5	1-азидометил-2-фтор-5-трифторметилбензол	ТШХ $R_f=0,78$ (20% EtOAc/гексан)
6	1-азидометил-3-трифторметил-бензол	ТШХ $R_f=0,70$ (20% EtOAc/гексан)
7	4-азидометил-1-фтор-2-трифторметилбензол	ТШХ $R_f=0,89$ (20% EtOAc/гексан)
8	1-азидометил-2,5-дифторбензол	ТШХ $R_f=0,83$ (20% EtOAc/гексан)
9	1-азидометил-2,4-дифторбензол	ТШХ $R_f=0,78$ (20% EtOAc/гексан)
10	1-азидометил-3,4-дифторбензол	ТШХ $R_f=0,50$ (20% EtOAc/гексан)
11	1-азидометил-2,6-дифторбензол	ТШХ $R_f=0,71$ (20% EtOAc/гексан)
12	1-азидометил-3,5-дифторбензол	ТШХ $R_f=0,66$ (20% EtOAc/гексан)
13	1-азидометил-4-трифторметил-бензол	ТШХ $R_f=0,61$ (20% EtOAc/гексан)
14	1-азидометил-2-хлор-4-фтор-бензол	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 4,46 (s, 2H); 7,01 (t, 1H, $J=7,8$ Гц); 7,18 (d, 1H, $J=8,8$ Гц); 7,38 (t, 1H, $J=7,8$ Гц)
15	1-азидометил-3,5-дихлорбензол	ТШХ $R_f=0,57$ (20:1 гексан/EtOAc) ^1H ЯМР (CDCl_3 , 250 МГц) δ 7,36 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 4,36 (s, 2H)
16	1-азидометил-3,5-диметилбензол	ТШХ $R_f=0,68$ (20:1 гексан/EtOAc) ^1H ЯМР (CDCl_3 , 250 МГц) δ 7,03 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,37 (s, 6H)
17	1-азидометил-3,5-біс-трифторметил-бензол	ТШХ $R_f=0,42$ (20:1 гексан/EtOAc) ^1H ЯМР (CDCl_3 , 250 МГц) δ 7,95 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 4,58 (s, 2H); ^1C : 2105 cm^{-1}
18	2-азидометил-[1,3]діоксолан	^1H ЯМР (CDCl_3): δ 5,12 (t, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,02 (m, 4H), 3,36 (d, $J=3,5$ Гц, 2H)
19	2-азидо-1,1-диметокси-етан	^1H ЯМР (CDCl_3): δ 4,57 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,42 (s, 6H), 3,39 (d, $J=5,5$ Гц, 2H),

Підготовчий синтез 20

(2-бром-піридин-3-іл)-(2-хлорфеніл)-метанол

Додають LDA (400мл, 0,8моль) при -78°C до 2-бромпіридину (105г, 0,667моль), розчиненого в THF (3,2л), та перемішують. Через 2год додають 2-хлорбензальдегід (103г, 0,733моль), розчинений в THF (300мл), та дають можливість реакційній суміші поступово нагрітися до кімнатної температури. Обробляють реакційну суміш 1M HCl (1,7л) та екстрагують діетиловим простим ефіром. Об'єднують органічні шари та промивають водою та розсолон. Сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують під зниженим тиском. Очищують флеш-хроматографією з елюванням сумішшю гексан:етилацетат (градієнт від 10:1 до 1:1), і одержують вказану в заголовку сполуку: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 8,28 (dd, 1H, $J=1,83$, 4,73), 7,67 (dd, 1H, $J=1,83$, 7,63), 7,48-7,19 (m, 5H), 6,41 (s, 1H), 3,10 (bs, 1H); MS (IS) m/z 298,0 ($M+1$), 300,0 ($M+1$). Елементний аналіз для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrClNO}$: обчислено: C, 48,27; H, 3,04; N, 4,69; знайдено: C, 49,06; H, 3,18; N, 4,64. $R_f=0,29$ (гептан:етилацетат, 2:1).

За методикою Підготовчого синтезу 20, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
21	(2-бром-піридин-3-іл)-феніл-метанол	MS (IS) 264,1 (M+1); ТШХ (25% діетиловий ефір у гексані): $R_f=0,1$
22	(2-бром-піридин-3-іл)-о-толіл-метанол	MS (IS) 278,0 (M+1); ТШХ (33% діетиловий ефір у гексані): $R_f=0,1$
23	(2-бром-піридин-3-іл)-(2-метокси-феніл)-метанол	MS (IS) 294,0 (M+1); ТШХ (33% діетиловий ефір у гексані): $R_f=0,1$
24	(2-бром-піридин-3-іл)-(2-трифторметил-феніл)-метанол	MS (IS) 332,0 (M+1); ТШХ (33% діетиловий ефір у гексані): $R_f=0,1$
25	(2-бром-піридин-3-іл)-(2-фторфеніл)-метанол	MS (IS) 281,9 (M+1); ТШХ (33% діетиловий ефір у гексані): $R_f=0,1$
26	(2-бром-піридин-3-іл)-(3-хлорфеніл)-метанол	MS (IS) 300,0 (M+1); ТШХ (25% діетиловий ефір у гексані): $R_f=0,1$
27	(2-бром-піридин-3-іл)-(4-хлорфеніл)-метанол	MS (IS) 300,0 (M+1); ТШХ (25% діетиловий ефір у гексані): $R_f=0,1$
28	(2-хлорфеніл)-(3-йод-піразин-2-іл)-метанол	MS(IS) 330 (M^++1-H_2O) ТШХ (35% EtOAc/гексан) $R_f=0,29$

Підготовчий синтез 29

(3-бром-піридин-4-іл)-(2-хлорфеніл)-метанол

Додають n-BuLi (48,2мл, 77,1ммоль, 1,6-н. у гексані) до охолодженого до -70°C розчину діізопропіламіну (10,8мл, 77,1ммоль), розчиненого в THF (130мл), у висушений над полум'ям колбі. Через 30хв додають краплями 3-бромпіридин (2,48мл, 25,7ммоль), та перемішують суміш при -70°C . Через 4год додають краплями 2-хлор-бензальдегід (2,95мл, 26,2ммоль), перемішують при -70°C . Через 1год нагрівають реакційну суміш до кімнатної температури, гасять реакцію додаванням краплями 60 мл насиченого розчину NH_4Cl . Екстрагують Et_2O (3×), промивають розсоллом, сушать об'єднані органічні шари над MgSO_4 та концентрують. Очищують залишок флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю 0-40% EtOAc/гексан, з одержанням вказаної в заголовку сполуки: MS(IS) 299 ($M+1$); ТШХ (50% EtOAc/гексан) $R_f=0,23$.

Підготовчий синтез 30

(5-бром-піримідин-4-іл)-(2-хлорфеніл)-метанол

Повільно додають свіжоприготовлений діізопропіламід літію (0,5M в простому ефірі) при нагріванні зі зворотним холодильником до розчину 5-бромпіримідину (4,03г, 25,3ммоль) та 2-хлор-бензальдегіду (3,55г, 25,2ммоль) в діетиловому ефірі (100мл). Після завершення додання перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником протягом додаткових 2год, після чого гасять додаванням 2-н. HCl (50мл). Промивають органічний шар водою (4×50мл), сушать, фільтрують та концентрують. Очищують неочищений матеріал флеш-хроматографією, використовуючи лінійний градієнт від 100% гексану до суміші 50% EtOAc/гексан, з одержанням вказаної в заголовку сполуки: MS (IS) 298,9 ($M+1$); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 9,19 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H, J=1,4, 8,4), 7,23 (dt, 1H, J=1,9, 7,9), 7,15 (dt, 1H, J=1,4, 7,7), 6,92 (dd, 1H, J=1,5, 7,9), 6,34 (d, 1H, J=6,4), 4,75 (d, 1H, J=6,7).

Підготовчий синтез 31

Трет-бутиловий складний ефір {2-[(2-хлорфеніл)-гідрокси-метил]-феніл}-карбамінової кислоти

Додають TMEDA (8,3мл, 55,0ммоль) до розчину трет-бутилового складного ефіру феніл-карбамінової кислоти (4,83г, 25,0ммоль) в THF (50мл) при -40°C у висушений над полум'ям колбі. Через 5хв краплями протягом 10хв додають втор-BuLi (43мл, 55,0ммоль, 1,3M в циклогексані). Дають можливість розчину нагрітися до кімнатної температури. Через 30хв додають насичений водний розчин NH_4Cl (приблизно 15мл) та перемішують протягом 30хв. Концентрують, розподіляють між сумішшю 20% i-PrOH/ CHCl_3 та насиченим водним розчином NaHCO_3 та розділяють. Промивають органічний шар розсоллом, сушать над MgSO_4 та концентрують. Очищують залишок флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю 0-20% етилацетат/гексан, з одержанням вказаної в заголовку сполуки: ТШХ (10% етилацетат/гексан) $R_f=0,20$.

Підготовчий синтез 32

(2-бромпіридин-3-іл)-(2-хлорфеніл)-метанол

Додають 85% оксид марганцю (IV) (500г, 5,75ммоль) до суспензії (2-бромпіридин)-(2-хлорфеніл)-метанолу (392г, 1,131ммоль) у толуолі (2,5л), нагрівають до кипіння та перемішують. Через 1год охолоджують до температури навколишнього середовища та фільтрують через целіт (Celite®). Концентрують одержаний розчин під зниженим тиском. Очищують перекристалізацією із суміші MTBE:гептан (2:1), з одержанням вказаної в заголовку сполуки, 312,4г (80%). ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 8,50 (dd, 1H, J=1,83, 4,73), 7,78 (dd, 1H, J=1,83, 7,63), 7,60 (dd, 1H, J=1,53, 7,63), 7,53-7,34 (m, 4H); MS (IS) m/z 296,0 ($M+1$), 298,0 ($M+1$); т.пл.=76,3 $^{\circ}\text{C}$. Елементний аналіз для $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{BrClNO}$: обчислено: C, 48,60; H, 2,38; N, 4,72; знайдено: C, 48,71; H, 2,45; N, 4,61; $R_f=0,40$ (гексан:етилацетат, 2:1).

За методикою Підготовчого синтезу 32 можуть бути одержані та виділені кристалізацією або хроматографією нижченаведені сполуки.

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
33	(2-бром-піридин-3-іл)-феніл-метанон	MS (IS) 261,1 (M+1); ТШХ (20% діетиловий ефір у гексані): $R_f=0,1$
34	(2-бром-піридин-3-іл)-о-толіл-метанон	MS (IS) 275,9 (M+1); ТШХ (25% діетиловий ефір у гексані): $R_f=0,1$
35	(2-бром-піридин-3-іл)-(2-метокси-феніл)-метанон	MS (IS) 291,9 (M+1); ТШХ (25% діетиловий ефір у гексані): $R_f=0,1$
36	(2-бром-піридин-3-іл)-(2-трифторметил-феніл)-метанон	MS (IS) 329,9 (M+1); ТШХ (25% діетиловий ефір у гексані): $R_f=0,1$
37	(2-бром-піридин-3-іл)-(2-фторфеніл)-метанон	MS (IS) 279,9 (M+1); ТШХ (25% діетиловий ефір у гексані): $R_f=0,1$
38	(2-бром-піридин-3-іл)-(3-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 295,9 (M+1); ТШХ (25% діетиловий ефір у гексані): $R_f=0,1$
39	(2-бром-піридин-3-іл)-(4-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 295,9 (M+1); ТШХ (25% діетиловий ефір у гексані): $R_f=0,1$
40	(3-бром-піридин-4-іл)-(2-хлорфеніл)-метанон	MS(IS) 297 (M+1), ТШХ (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂): $R_f=0,57$
41	трет-бутиловий складний ефір [2-(2-хлор-бензоіл)-феніл]-карбамінової кислоти	ТШХ (10% EtOAc/гексан): $R_f=0,32$
Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
42	(5-бром-піримідин-4-іл)-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 296,9 (75%), 298,9 (100%) (M+1) ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,11 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H, J=1,9, 7,3), 7,51 (dt, 1H, J=1,5, 7,9), 7,41 (m, 2H)
43	(2-хлорфеніл)-(3-йод-піразин-2-іл)-метанон	MS (IS) 344,9 (M ⁺ +1) ТШХ: $R_f=0,41$ (35% EtOAc/гексан)

Підготовчий синтез 44

(2-аміно-феніл)-(2-хлорфеніл)-метанон

Розчиняють трет-бутиловий складний ефір [2-(2-хлор-бензоіл)-феніл]-карбамінової кислоти (850мг, 2,6ммоль) в насиченому розчині HCl в AcOH (10мл, приблизно 3-н. в HCl), перемішують при кімнатній температурі протягом 3год. Концентрують, додають CHCl₃ та концентрують (3×) до видалення залишку AcOH. Розчиняють залишок в суміші 20% i-PrOH/CHCl₃, промивають насиченим розчином NaHCO₃ (2×) та розсоллом. Сушать об'єднані органічні шари над MgSO₄ та концентрують з одержанням вказаної в заголовку сполуки (495мг, 83%): MS(IS) 232 (M+1).

Підготовчий синтез 45

(2-хлорфеніл)-(2-йод-феніл)-метанон

Додають концентровану HCl (0,5мл) до розчину (2-аміно-феніл)-(2-хлорфеніл)-метанону (495мг, 2,14ммоль) у льодяній AcOH (1,1мл). Охолоджують розчин до 10°C; додають краплями розчин нітриту натрію (156мг, 2,26ммоль) у воді (1мл) протягом 30хв. Через додаткові 30хв додають воду (4°C, 2мл) та EtOAc (4°C, 4мл). Додають краплями протягом 25хв розчин KI (425мг, 2,56ммоль) та I₂ (319мг, 1,25ммоль) у воді (2мл). Перемішують при 5-15°C протягом 2,5год у атмосфері N₂. Екстрагують EtOAc (3×), промивають 1-н. водним розчином Na₂S₂O₃ (3×), насиченим водним розчином NaHCO₃ (3×) та розсоллом. Сушать об'єднані органічні шари над Na₂SO₄ та концентрують. Очищують залишок флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю 0-10% EtOAc/гексан, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (498мг, 68%): MS(IS) 343 (M+1); ТШХ (10% EtOAc/гексан) $R_f=0,39$.

Підготовчий синтез 46

4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

Розчиняють бурштиновий семіальдегід (15% (мас.)/NaO, 1екв.) у суміші оцтової кислоти/H₂O (1,5/1), додають підазін (2,5екв.) за допомогою шприца. Приєднують зворотний холодильник та встановлюють на 120°C баню, перемішують. Через 2год нейтралізують насиченим водним NaHCO₃, екстрагують EtOAc, сушать над MgSO₄, фільтрують та видаляють розчинник у вакуумі, з одержанням вказаної в заголовку сполуки: ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,56 (br s, 1H), 7,15 (s, 1H), 2,53 (m, 4H).

Загальний Підготовчий синтез В

Змішують придатний дигідропіридазинон (1екв.) із розчином 5% КОН/EtOH та відповідним бензальдегідом. Приєднують зворотний холодильник та нагрівають при перемішуванні при 60°C. Через 1год додають концентрований водний розчин HCl до pH 3, екстрагують EtOAc, сушать над MgSO₄, фільтрують та видаляють розчинник у вакуумі. Очищують хроматографією на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу В, можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки:

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
47	4-(2-хлор-бензил)-піридазин-3-ол	^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,56 (br s, 1H), 7,15 (s, 1H), 2,53 (m, 4H)
48	4-(2-хлор-бензил)-6-метил-піридазин-3-ол	^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,5 (br s, 1H), 7,48-7,25 (m, 5H), 4,06 (s, 2H), 2,26 (s, 3H)

Загальний Підготовчий синтез С

В герметизованій посудині змішують придатний бензилпіридазин (1екв.) з розчином оцтової кислоти та дигідратом дихромату натрію (2екв.). Нагрівають при 125°C при перемішуванні. Через 24год концентрують, нейтралізують насиченим водним NaHCO_3 , екстрагують EtOAc , сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують. Очищують хроматографією на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу С можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
49	(2-хлорфеніл)-(3-гідрокси-піридазин-4-іл)-метанон	MS (IS) 235,0 (M+1), ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 11,64 (br s, 1H), 7,98 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,69-7,23 (m, 5H)
50	(2-хлорфеніл)-(3-гідрокси-6-метил-піридазин-4-іл)-метанон	MS (IS) 249,0 (M+1), ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 12,11 (br s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,39-7,20 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 2,29 (s, 3H)

Загальний Підготовчий синтез D

Змішують придатний гідрокси-піридазин (1екв.) та нерозбавлений бромоксид фосфору, нагрівають при 100°C та перемішують. Через 1год виливають гарячу суміш на лід, додають 5-н. NaOH до pH 10, екстрагують EtOAc . Сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують. Очищують хроматографією на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу D, можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
51	(3-бром-піридазин-4-іл)-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 297,0 (M+1), ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,34 (ap d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 3H)
52	(3-бром-6-метил-піридазин-4-іл)-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 313,0 (M+1), ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,68 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 2,77 (s, 3H)

Підготовчий синтез 53

4-етинілпіридин

Додають K_2CO_3 (3,32г, 24,0ммоль) до розчину 4-триметилсиланілетиніл-піридину (3,51г, 20,0ммоль) у MeOH (40мл). Через 10хв додають насичений водний розчин NH_4Cl (приблизно 10мл) та перемішують. Через 10хв додають MgSO_4 , фільтрують та концентрують при кімнатній температурі. Очищують дистиляцією за Кугельрором (Kugelrohr) (50-55°C), з одержанням вказаної в заголовку сполуки (1,31г, 64%): MS (IS) 104 (M+1). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 3,29 (s, 1H); 7,34 (d, 2H, J=5,9Гц); 8,59 (d, 2H, J=5,9Гц).

Підготовчий синтез 54

5-триметилсиланілетинілпіримідин

Розчиняють 5-бромпіримідин (50,0г, 314,4ммоль) у триетиламіні (400мл), додають йодид міді (I) (1,20г, 6,2ммоль) та перемішують суміш у атмосфері азоту. Через 15хв додають триметилсилілацетилен (53,3мл, 377,3ммоль), потім дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II) (8,82г, 12,5ммоль) та перемішують при кімнатній температурі. Через 3год фільтрують одержаний розчин через целіт, промиваючи простим ефіром. Концентрують фільтрат під зниженим тиском. Очищують флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням спочатку гексаном (100%), потім сумішшю гексан:етилацетат (3:1), з одержанням вказаної в заголовку сполуки: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,10 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 0,27 (s, 9H).

Підготовчий синтез 55

4-триметилсиланілетиніл-піридин

Нагрівають суміш гідрохлориду 4-бромпіридину (1,0екв.), етиніл-триметил-силану (2,0екв.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,1екв.), CuI (0,2екв.) та діізопропілетиламіну (10екв.) в DMF при 70°C протягом 18год. Розводять метиленхлоридом та промивають водою. Сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують у вакуумі. Очищують залишок флеш-хроматографією на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки. MS (IS) 176,0 (M+1); ТШХ (20% діетиловий ефір у гексані): R_f 0,1.

За методикою Підготовчого синтезу 55, із застосуванням 2-йодпіразину, можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
56	2-триметилсиланілетиніл-піразин	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 8,65-8,71 (m, 1H), 8,52-8,55 (m, 1H), 8,45-8,48 (m, 1H), 0,30 (s, 9H)

Підготовчий синтез 57

2-трибутилстананілетиніл-піридин

Розчиняють 2-етинілпіридин (7,14г, 69,23ммоль) в THF (350мл) та охолоджують одержаний розчин до -10°C (лід/метанол) у атмосфері азоту. Додають краплями н-бутиллітій (1,6М у гексані, 47,6мл, 76,16ммоль) та перемішують суміш. Через 15хв додають краплями хлорид трибутилолова (20,7мл, 76,2мл). Нагрівають суміш до кімнатної температури протягом ночі. Гасять реакцію водою, розбавляють діетиловим ефіром та промивають насиченим хлоридом амонію, а потім розсолем. Сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують. Одержання вказаної в заголовку сполуки не потребує додаткового очищення: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,50-8,54 (m, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,35-7,43 (m, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 1,59-1,64 (m, 6H), 1,32-1,42 (m, 6H), 1,05-1,10 (m, 6H), 0,88-0,94 (m, 9H).

Підготовчий синтез 58

Трибутил-циклопропілетиніл-станан

До розчину н-бутиллітію (2,5М у гексані, 159мл, 0,398ммоль) в THF (800мл) при -10°C в атмосфері азоту додають краплями 5-хлорпентин (20г, 0,195ммоль), підтримуючи температуру нижче 10°C. Після завершення додання дають можливість реакційній суміші нагріватися до кімнатної температури та перемішують протягом 6год, потім додають хлорид трибутилолова (70г, 0,215ммоль) та перемішують протягом ночі. Виливають реакційну суміш в гексан (500мл), промивають насиченим бікарбонатом натрію (300мл) та розсолем (300мл), сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (70г, 100%), яка може бути використана без додаткового очищення: мас-спектрометрія (m/e): 357 (M+H⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,70-1,49 (m, 6H), 1,49-1,24 (m, 7H), 1,10-0,65 (m, 19H).

Підготовчий синтез 59

4-[3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-трибутилстананіл-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-морфолін

Додають 1-азидометил-3,5-біс-трифторметилбензол (1,21г, 4,5ммоль) до розчину 4-трибутилстананілетиніл-морфоліну у толуолі (5мл) (1,20г, 3,0ммоль). [Див. Berger D., et al., Helv. Chim. Ada (1996) 79(1): 179-91]. Продувають струменем N₂, герметизують реакційну посудину та нагрівають при 100°C протягом ночі. Концентрують, розчиняють залишок у CHCl₃, сушать над MgSO₄, концентрують. Очищають флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю 0-30% EtOAc/гексану, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (710мг, 66%); MS(ES) 669 (M+1); ТШХ: R_f=0,53 (25% EtOAc/гексан).

Підготовчий синтез 60

4-[3-(3,5-біс(трифторметил)бензил)-5-трибутилстананіл-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин

Додають триметилсиланолат калію (0,651г, 4,56ммоль, чистота 90%) однією порцією до розчину 4-[(триметилсиланіл)етиніл]піридину (40,0г, 228ммоль, [Ziessel R., et al. J. Org. Chem. 1996, 61, 6535]) та оксиду біс(трибутилолова) (95,2г, 160ммоль) в THF (400мл), підтримуючи температуру між 25-30°C за допомогою водяної бані. Через приблизно 1год концентрують розчин у роторному випарнику (50°C) з одержанням масла, яке містить 78-85% 4-[(трибутилстананілетиніл)піридину, 15-22% 4-етинілпіридину та надлишок оксиду біс(трибутилолова). Додають до масла 1-азидометил-3,5-біс(трифторметил)бензол (73,7г, 274ммоль) та нагрівають при 110°C, відганяючи усі леткі компоненти, які слід видалити для досягнення бажаної температури. Нагрівають розчин до завершення реакції за даними ¹H-ЯМР аналізу (приблизно 22год). Після охолодження до 50°C, розбавляють реакційну суміш гептаном (600мл) та перемішують при кімнатній температурі. Фільтрують суміш для видалення твердих речовин. Очищають суміш виливанням розчину гептану в колонку із силікагелем (810г силікагель у лійці зі скляною фритою місткістю 2л) та елюють послідовно гептаном (5,2л), сумішшю EtOAc:гептан (1:10, 5,1л) та сумішшю EtOAc:гептан (1:3, 12,6л). Змішують фракції, що містять продукт, та концентрують у роторному випарнику з одержанням 124г (вихід 82%) вказаної в заголовку сполуки; т.пл. 61,9-63,1°C. Елементний аналіз для C₂₈H₃₆F₆N₄Sn: обчислено: C, 50,86; H, 5,49; N, 8,47. Знайдено: C, 51,08, H, 5,61; N, 8,50.

За методикою Підготовчого синтезу 60, із придатними вихідними матеріалами, можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
61	5-[3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-трибутилстананіл-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піримідин	т.пл.=65-68°C; ТШХ: R _f =0,46 (2:1 етилацетат:метиленхлорид); мас-спектрометрія (m/e): 664 (M+H ⁺)
62	2-[3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-трибутилстананіл-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піразин	мас-спектрометрія (m/e): 664 (M+H ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 8,66-8,72 (m, 1H), 8,62-8,65 (m, 1H), 8,55-8,61 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 1,37-1,52 (m, 6H), 1,16-1,33 (m, 6H), 1,06-1,15 (m, 6H), 0,76-0,87 (m, 9H); ТШХ (силікагель, 5:1 гексан:етилацетат) R _f =0,48
63	3-[3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-трибутилстананіл-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин	ТШХ: R _f =0,39 (25% EtOAc/гексан); MS(ES): 661 (M+1)

Загальний Підготовчий синтез E

Нагрівають суміш придатного етинілстанану (1,0екв.) та придатного бензил азиду (1,0екв.) у толуолі до завершення реакції. Концентрують для видалення розчинника у вакуумі. Очищають залишок флеш-хроматографією на силікагелі з одержанням бажаного продукту.

За методикою Загального Підготовчого синтезу Е можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
64	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-(три- <i>n</i> -бутилстананіл)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	MS (IS) 660,1 (M+1); ТШХ (17% діетиловий ефір у гексані): $R_f=0,1$
65	2-[3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-трибутилстананіл-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин	т.пл.=47-50°C; мас-спектрометрія (m/e): 663 (M+H ⁺); ТШХ: $R_f=0,34$ (5:1 гексан: етилацетат)
66	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-метил-4-трибутилстананіл-1Н-[1,2,3]триазол	MS (m/e): 598 (M-H) ⁻ ; ТШХ: $R_f=0,57$ (3:1 гексан:етилацетат) ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 7,83 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,49-1,62 (m, 6H), 1,28-1,40 (m, 6H), 1,15-1,24 (m, 6H), 0,87 (t, J=7,3 Гц, 9H)
67	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-ізопропіл-4-трибутилстананіл-1Н-[1,2,3]триазол	мас-спектрометрія (m/e): 626 (M-H) ⁻ ; ТШХ (силікагель, 4:1 гексан:етилацетат) $R_f=0,52$
68	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-циклопропіл-4-трибутилстананіл-1Н-[1,2,3]триазол	мас-спектрометрія (m/e): 626 (M+H ⁺); ТШХ (силікагель, 4:1 гексан:етилацетат) $R_f=0,44$

Підготовчий синтез 69

Метилловий складний ефір 3-оксо-3-піримідин-5-іл-пропіонової кислоти

Додають 25% (мас.) розчин метилату натрію в метанолі (4,5мл, 19,8ммоль) до толуолу (40мл) та нагрівають до 85°C у атмосфері N₂. Розчиняють етиловий складний ефір піримідин-5-карбонової кислоти (2,0г, 13,2ммоль) у метилацетаті (2,1мл) та додають краплями до толуольного розчину. Нагрівають реакційну суміш протягом 1год та додають краплями суспензію метилату натрію (715мг, 13,2ммоль) у метилацетаті (15мл). Нагрівають реакційну суміш при 85°C протягом ночі, охолоджують до кімнатної температури та вливають у розчин льодяної оцтової кислоти (12мл) у воді (150мл). Після перемішування протягом 1год при кімнатній температурі екстрагують етилацетатом (3×100мл), промивають органічну фазу розсолем (200мл), сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують під зниженим тиском з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді суміші таутомерів: ¹H ЯМР (CDCl₃) енольна форма δ 12,43 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 5,76 (s, 1H), 3,86 (s, 3H); кетоформа δ 9,42 (s, 1H), 9,30 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,74 (s, 2H).

Підготовчий синтез 70

Метилловий складний ефір 3-оксо-3-піразин-2-іл-пропіонової кислоти

Розчиняють NaOMe (1,5екв.) у толуолі та нагрівають до 90°C. Додають краплями розчин 2-піразинметилового складного ефіру (1,0екв.) та метилацетату (2,0екв.) у толуолі та нагрівають при 90°C. Через 20год концентрують у вакуумі при кімнатній температурі. Суспендують у надлишку метилацетату та нагрівають зі зворотним холодильником 20год. Охолоджують до кімнатної температури. Додають воду. Екстрагують EtOAc, сушать (Na₂SO₄), фільтрують та концентрують у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки: ТШХ $R_f=0,58$ (1:1 EtOAc/гексан).

Підготовчий синтез 71

Етиловий складний ефір 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти

Додають до розчину етилізонікотиніоїлацетату (2,52г, 13,0ммоль) та 3,5-біс-трифторбензилазиду (3,54г, 13,1ммоль) в DMSO (20мл) подрібнений K₂CO₃ (5,72г, 41,4ммоль). Нагрівають суміш до 40°C та перемішують протягом 18год, потім розбавляють H₂O та додають 1-н. HCl до pH=7. Екстрагують суміш EtOAc (2×50мл). Змішують органічні фази та промивають H₂O (2×50мл) та розсолем (50мл), після чого сушать, фільтрують та концентрують органічний шар. Розтирають неочищений матеріал із гексаном, після чого перекристалізують тверду речовину із суміші 40% EtOAc/гексан з одержанням вказаної в заголовку сполуки (2,80г, 48%). MS (EI⁺) 445,2 (M+H); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,74 (dd, 2H, J=1,5, 4,4), 7,80 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,13 (dd, 2H, J=2,0, 4,4), 5,56 (s, 2H), 4,27 (q, 2H, J=7,3), 1,28 (t, 3H, J=7,3). Елементний аналіз (C₁₉H₁₄F₆N₄O₂): обчислено C, 51,36; H, 3,18; N, 12,61. Знайдено C, 51,35; H, 3,21; N, 12,52.

За методикою Підготовчого синтезу 71, можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
72	етилловий складний ефір 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-метил-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 382,1 (M+1), MS (ES ⁻) 380,0 (M-1). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,42 (q, 2H, J=7,4), 2,50 (s, 3H), 1,41 (t, 3H, J=7,4)

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
73	метиловий складний ефір 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 431,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,76 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,40 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,83 (s, 3H)
74	метиловий складний ефір 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	R _f =0,42 (2:1 гексан/EtOAc); MS (IS): 444,1 (M+1); ¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 250 МГц) δ 7,82 (s, 1H), 7,4-7,6 (m, 5H), 7,20 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,35 (q, 2H), 1,27 (t, 3H)
75	метиловий складний ефір 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піразин-2-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS(IS) 431,29 (M+1); ТШХ R _f =0,29 (1:1 EtOAc/гексан)
76	метиловий складний ефір 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 9,34 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 5,63 (s, 2H), 3,91 (s, 3H)
77	етилловий складний ефір 1-(3,5-дихлор-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 377,0, 379,0 (M+1); ТШХ R _f =0,50 (7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)

Підготовчий синтез 78

Етиловий складний ефір 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-гідрокси-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти

Змішують розчин етилату натрію (5,5мл, 21% (мас.) в етанолі) та діетилмалонат (2,50мл, 16,5ммоль) в етанолі (26мл) із розчином 1-азидометил-3,5-біс-трифторметил-бензолу (4,40г, 16,3ммоль) в етанолі (6мл) та нагрівають при 80°C. Через 7 год охолоджують до кімнатної температури. Концентрують суміш у вакуумі та розчиняють в'язке масло у H₂O (20мл). Додають водний розчин 1-н. HCl до pH 2-3. Відфільтровують білий осад та сушать під зниженим тиском з одержанням вказаної в заголовку сполуки: MS (IS) 384,0 (M+H), MS (ES-) 382,1 (M-H); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,15 (q, 2H, J=7,3), 1,22 (t, 3H, J=7,3).

Підготовчий синтез 79

Етиловий складний ефір 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти

Змішують PCl₅ (5,73г, 27,5ммоль) із розчином етилового складного ефіру 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-гідрокси-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (5,30г, 13,8ммоль) у толуолі (150мл) та нагрівають при 50°C. Через 2 год охолоджують до кімнатної температури, концентрують розчин та розчиняють неочищений матеріал в діетиловому ефірі (100мл). Промивають органічний розчин насиченим NaHCO₃ (2×100мл) та розсолом (100мл), сушать, фільтрують та концентрують. Очищають неочищений матеріал шляхом пропускання через коротку колонку із силікагелем, використовуючи лінійний градієнт від 50% до 80% EtOAc/гексан, після чого перекристалізують із суміші діетиловий ефір:петролейний ефір (1:1, 150мл). MS (IS) 402,0 (M+H). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 4,43 (q, 2H, J=7,0), 1,40 (t, 3H, J=7,0).

Загальний Підготовчий синтез F

Додають розчин LiOH·H₂O (10екв.) у воді до розчину придатного складного ефіру (1екв.) у діоксані. Перемішують у атмосфері N₂ протягом ночі. Підкислюють до pH=1-2 5-н. розчином HCl та відфільтровують осад. Висушування матеріалу у вакуумі дає бажаний продукт.

За методикою Загального Підготовчого синтезу F, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Характеристики
80	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонова кислота	MS(IS) 372 (M ⁺ -1); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO): 5,89 (s, 2H); 8,03 (s, 2H); 8,15 (s, 1H)
81	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонова кислота	MS(IS) 415 (M ⁺ -1); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO): 5,76 (s, 2H); 7,43 (d, 2H, J=5,9 Гц); 7,70 (s, 2H); 8,04 (s, 1H); 8,66 (d, 2H, J=5,9 Гц)
82	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піразин-2-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонова кислота	MS(IS) 418,1 (M+1)

Підг. синт.	Продукт	Характеристики
83	1-(3,5-дихлор-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонова кислота	MS (IS) 349,0, 351,0 (M+1)
84	5-хлор-1-(3,5-дихлор-бензил)-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонова кислота	MS (FAB) 305,9 M ⁺ ; ТШХ R _f =0,05 (7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
85	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонова кислота	MS (ES-) 415,1 (M-H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,05 (br s, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,56 (d, 1H, J=1,5), 8,05 (s, 1H), 7,85 (dt, 1H, J=2,0, 7,8), 7,71 (s, 2H), 7,48 (dd, 1H, J=4,9, 7,8), 5,79 (s, 2H)
86	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-метил-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонова кислота	MS(ES-) 352,1 (M-H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,31 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 2,50 (s, 3H)
87	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонова кислота	R _f =0,40 (2:1 CHCl ₃ /MeOH); MS (IS): 416,1 (M+1)
88	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонова кислота	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 9,27 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 5,69 (s, 2H)

Загальний Підготовчий синтез G

Додають N,O-диметил-гідроксиамін (1,3екв.), EDCI (1,3екв.) та DMAP (0,6-1,3екв.) до розчину придатної карбонової кислоти (1екв.) у CH₂Cl₂ (0,3М). Перемішують розчин при кімнатній температурі протягом 5-24год, потім розбавляють CH₂Cl₂ та промивають водою, насиченим NaHCO₃ та розсоллом. Сушать, фільтрують та концентрують органічний розчин, після чого очищають неочищений матеріал флеш-хроматографією або перекристалізацією.

За методикою Загального Підготовчого синтезу G можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
89	метокси-N-метил-амід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	Перекристалізований із суміші iPrOH/гексан MS(IS) 460,1 (M-H), MS(ES-) 458,1 (M-H); ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,72 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J=7,6), 7,43 (s, 2H), 7,36 (dd, 1H, J=4,8, 7,7), 5,57 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,33 (br s, 3H)

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
90	метокси-N-метил-амід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 397,1 (M+H), MS (ES-) 395,1 (M-H); ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,45 (brs, 3H), 2,46 (s, 3H)
91	метокси-N-метил-амід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піразин-2-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 461,2 (M+1); ТШХ R _f =0,47 (5% MeOH/CHCl ₃)
92	метокси-N-метил-амід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS(IS) 417,0 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 5,64 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,40 (br s, 3H)
93	метокси-N-метил-амід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 9,30 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,38 (brs, 3H)
94	метокси-N-метил-амід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,75 (d, J=5,7 Гц, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,21 (d, J=5,1 Гц, 2H), 5,57 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,32 (s, 3H). Мас-спектрометрія (m/e): 460,1 (M+H ⁺)
95	метокси-N-метил-амід 1-(3,5-біс-трифторметилбензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 7,79 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 5H), 7,24-7,22 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,33 (s, 3H). Мас-спектрометрія (m/e): 459,1 (M+H ⁺)

Підготовчий синтез 96

1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-метанол

Розчиняють метиловий складний ефір 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти в MeOH. Додають NaBH₄ (2,64г, Зекв.) та нагрівають зі зворотним холодильником протягом ночі (70°C). Охолоджують до кімнатної температури та повільно виливають в ділильну лійку, що містить однаковий з сумішшю об'єм води. Екстрагують CH₂Cl₂. Концентрують та перекристалізують із суміші EtOAc/гексан з одержанням 7,0г (75%) вказаної в заголовку сполуки. MS (IS) 403,2 (M+1); ¹H ЯМР: (400МГц, CD₃OD) δ: 8,65 (dd, J=5,2, 1,6Гц, 1H) 8,53-8,52 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,56-7,53 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,59 (s, 2H).

Підготовчий синтез 97

1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1H-[1,2,3]триазол-4-карбальдегід

Додають розчин LiBH₄ (65мл, 2М, в THF) до розчину етилового складного ефіру 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (15,0г, 37,3ммоль) в THF (150мл) при 0°C. Після завершення додання перемішують розчин при кімнатній температурі протягом 6год, потім охолоджують знову до 0°C. Обережно гасять повільним доданням 5-н. HCl (50мл). Перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв, потім нейтралізують 5-н. розчином NaOH. Розбавляють суміш водою (100мл) та екстрагують EtOAc (2×50мл). Змішують органічні фази та промивають водою (100мл) та розсоллом (100мл), після чого сушать, фільтрують та концентрують з одержанням спирту, який використовують у наступній реакції без додаткового очищення.

Додають періодатний реактив Десса-Мартіна (19,0г, 44,8ммоль) при 0°C до розчину вищезгаданого спирту у CH₂Cl₂ (100мл). Перемішують розчин при 0°C протягом 15хв, потім при кімнатній температурі протягом 2год. Додають додатковий періодатний реактив Десса-Мартіна (1,7г, 4,0ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Виливають розчин у холодний 5-н. NaOH (70мл) та екстрагують діетиловим ефіром (3×150мл). Змішують органічні фази та промивають 1-н. NaOH (100мл), водою (100мл) та розсоллом (100мл), після чого сушать, фільтрують та концентрують. Очищують неочищений матеріал флеш-хроматографією з одержанням вказаної в заголовку сполуки. MS (IS) 358,1 (M+H). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 10,13 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 5,67 (s, 2H).

За методикою Підготовчого синтезу 97, із застосуванням відповідного складного ефіру, одержана і виділена нижченаведена сполука.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
98	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбальдегід	MS (IS) 401,1 (M+1). ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 10,14 (s, 1H), 8,75 (d, J=5,7 Гц, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,13 (dd, J=4,0, 1,7 Гц, 2H), 5,55 (s, 2H)

Підготовчий синтез 99

1-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-проп-2-ін-1-ол

Розчиняють 1-хлор-2-етиніл-бензол (22,1г, 162ммоль) в THF (300мл) та повільно додають метилмагнійбромід (50мл, 3,0М в діетиловому ефірі). Перемішують розчин при кімнатній температурі протягом 40хв, потім додають розчин 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбальдегіду (29,6г, 82,8ммоль) в THF (160мл). Перемішують одержаний розчин при кімнатній температурі протягом 2год, після чого виливають у холодну воду (500мл) і 1-н. HCl (150мл) та екстрагують EtOAc (3×200мл). Змішують органічні фази та промивають насиченим NaHCO₃ (200мл) та розсолем (200мл), після чого сушать, фільтрують та концентрують. Очищають неочищений матеріал розтиранням із сумішшю 30% діетилового ефіру з гексаном з одержанням вказаної в заголовку сполуки. MS (IS) 494,0 (M+1), MS (ES-) 492,0 (M-1); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,47 (dd, 1H, J=1,9, 7,3), 7,37 (dd, 1H, J=1,4, 7,9), 7,25 (dt, 1H, J=2,0, 7,3), 7,19 (dt, 1H, J=1,5, 7,3), 5,92 (d, 1H, J=6,7), 5,62 (s, 2H), 2,79 (d, 1H, J=6,4).

За методикою Підготовчого синтезу 99, із застосуванням придатного альдегіду, може бути одержана та виділена нижченаведена сполука.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
100	1-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-проп-2-ін-1-ол	MS (IS) 536,0 (M+1); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,82 (s, 1H), 7,56-7,12 (m, 11H), 5,85 (s, 1H), 5,59 (s, 2H)

Підготовчий синтез 101

1-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-пропіон

Розчиняють 1-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-проп-2-ін-1-ол (33,5г, 67,8ммоль) у CH₂Cl₂ (300мл) та додають MnO₂ (50,0г, 556ммоль). Перемішують суміш при кімнатній температурі протягом ночі, після чого фільтрують через шар целіту та концентрують фільтрат. Очищають неочищений матеріал розтиранням із сумішшю 30% діетилового ефіру з гексаном. MS (IS) 492,1 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,47 (dd, 1H, J=1,5, 7,8), 7,46 (dd, 1H, J=1,4, 7,8), 7,40 (dt, 1H, J=1,5, 7,4), 7,29 (dt, 1H, J=1,5, 7,4), 5,68 (s, 2H).

Підготовчий синтез 102

1-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-пропіон

Охолоджують розчин 1-хлор-2-етинілбензолу (4,0мл, 32,8ммоль) у безводному THF (25мл) в атмосфері азоту до 0°C. Додають за допомогою шприца етилмагнійбромід (3,0М в діетиловому ефірі, 9,7мл, 29,3ммоль) при перемішуванні. Через 30хв відстороняють льодяну баню, та додають за допомогою шприца розчин метокси-N-метиламіду 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (10,73г, 23,4ммоль) в THF (35мл). Через 2год гасять насиченим водним розчином NH₄Cl та екстрагують етилацетатом, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують у вакуумі. Очищають хроматографією (силікагель, градієнт гексан/етилацетат) з одержанням вказаної в заголовку сполуки: MS (IS) 534,0 (M+1), ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,82 (s, 1H), 7,56-7,12 (m, 11H), 5,59 (s, 2H).

За методикою Підготовчого синтезу 102, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, одержані і виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
103	1-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-метил-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-пропіон	MS (IS) 472,1 (M+H), 470,1 (M-H); ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H, J=7,9, 1,6), 7,71 (s, 2H), 7,47 (dd, 1H, J=8,2, 1,3), 7,41 (dt, 1H, J=7,9, 1,6), 7,31 (dt, 1H, J=8,2, 1,3), 5,66 (s, 2H), 2,61 (s, 3H)
104	1-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-пропіон	т.пл.=50-54°C; MS (m/e): 535 (M+H ⁺); ТШХ: R _f =0,34 (2:1 етилацетат: гексан)
105	1-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-пропіон	т.пл.=100-101°C; MS (m/e); 535 (M+H ⁺); ТШХ: R _f =0,12 (1:1 етилацетат:гексан)
106	1-[1-(3,5-біс-тіфторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-пропіон	т.пл.=168-169°C; MS (m/e): 536 (M+H ⁺); ТШХ: R _f =0,27 (силікагель, 1:1 етилацетат: гексан)

Підготовчий синтез 107

1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-(2,2-диметокси-етил)-ізоксазол-4-іл]-метанон

Змішують 1-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-пропіон (600мг, 1,126ммоль) та 40мл бензолу, додають 1,1-диметокси-3-нітропропан (253,2мг, 0,225ммоль, 1,689ммоль), 1,4-фенілендіізоціанат та 30 крапель триетиламіну (приблизно 0,25мл). Нагрівають суміш зі зворотним холодильником. Через 8год додають ще 500мг 1,4-фенілендіізоціанату та 200мг 1,1-диметокси-3-нітропропану, після чого 20 крапель триетиламіну. Продовжують нагрівання протягом ще 20год і потім охолоджують до кімнатної температури. Розбавляють суміш 1мл води, перемішують протягом 10хв, пропускають суміш через шар целіту (1см) та екстрагують тричі CH₂Cl₂ (порціями по 100мл кожна) та один

раз EtOAc (50мл). Сушать змішані органічні фази над MgSO₄, фільтрують та концентрують. Очищують хроматографією (силікагель, градієнт гексан/етилацетат) з одержанням 550мг вказаної в заголовку сполуки. MS (ASPCI): m/z=633,9 (M+1 (-OMe)), 635,1 (M-1); ¹H ЯМР (250МГц, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,59 (dd, J=6,2, 2,7Гц, 1H), 7,48-7,10 (m, 10H), 5,37 (s, 2H), 4,70 (t, J=6,2Гц, 1H), 3,41 (s, 6H), 3,70 (q, J=6,25Гц, 2H), 3,21 (s, 6H), 3,1-3,2 (m, 2H).

За методикою Підготовчого синтезу 107, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
108	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-{5-(2-хлорфеніл)-3-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етил]-ізоксазол-4-іл}-метанон	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1,34-1,70 (m, 5H), 3,23 (td, 2H, J=6,84, 1,70 Гц), 3,41-3,51 (m, 1H), 3,72-3,79 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 7,2-7,45 (m, 7H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,70-7,72 (dd, 1H, J=7,55, 1,65 Гц), 7,83 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J=1,46 Гц), 8,78 (dd, 1H, J=4,87, 1,47 Гц)
109	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-{5-(2-хлорфеніл)-3-(тетрагідропіран-2-ілоксиметил)-ізоксазол-4-іл}-метанон	Точна маса 691,14; мас-спектрометрія (ESI) 714,1 m/z (M+Na); ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1,38-1,80 (m, 6H), 3,48 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,93 (ABq, 2H, J=13,31 Гц, Δν=64,63 Гц), 5,47 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,33-7,43 (m, 4H), 7,70 (dd, 1H, J=7,51, 2,04 Гц), 7,86 (s, 1H), 8,78 (m, 2H)

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
110	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-{5-(2-хлорфеніл)-3-(тетрагідропіран-2-ілоксиметил)-ізоксазол-4-іл}-метанон	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1,40-1,63 (m, 6H), 1,66-1,72 (m, 1H), 3,45-3,50 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 4,69 (t, 1H, J=3,23 Гц), 4,94 (ABq, 2H, J=13,19, Δν=66,43 Гц), 5,51 (s, 2H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 5H), 7,57-7,60 (m, 1H), 7,69-7,71 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=2,1 Гц), 8,76 (dd, 1H, J=4,86, 1,67 Гц); ТШХ R _f =0,3 (10% діетиловий ефір/дихлорметан)
111	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-{5-(2-хлорфеніл)-3-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етил]-ізоксазол-4-іл}-метанон	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1,32-1,72 (m, 6H), 3,23 (td, 2H, J=6,75, 1,39 Гц), 3,44 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 4,07 (dt, 1H, J=9,76, 6,83 Гц), 4,60 (bt, 1H, J=3,32 Гц), 5,43 (s, 2H), 7,17-7,20 (m, 3H), 7,32-7,43 (m, 4H), 7,72 (dd, 1H, J=7,71, 1,66 Гц), 7,86 (s, 1H), 8,80 (m, 2H)
112	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-{5-(2-хлорфеніл)-3-(тетрагідропіран-2-ілоксиметил)-ізоксазол-4-іл}-метанон	MS (IS) 691,2 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,84 (s, 1H), 7,72-7,18 (m, 11H), 5,48 (s, 2H), 4,96 (m, 2H), 4,73 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 1,80-1,37 (m, 6H)
113	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-{5-(2-хлорфеніл)-3-[1,3]діоксолан-2-ілметил-ізоксазол-4-іл}-метанон	MS (IS) 663,1 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,80 (s, 1H), 7,67 (dd, J=7,8 Гц, 1,7 Гц, 1H), 7,56-7,16 (m, 10H), 5,44 (s, 2H), 5,29 (t, J=4,2 Гц, 1H), 3,84-3,74 (m, 4H), 3,33 (d, J=4,4 Гц, 2H)
114	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піразин-2-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-{5-(2-хлорфеніл)-3-(2,2-диметокси-етил)-ізоксазол-4-іл}-метанон	¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 9,18 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,68 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,38-7,24 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,27 (t, J=4,1 Гц, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,38 (d, J=4,1 Гц, 2H). ТШХ (50% EtOAc/гексан), R _f =0,13
115	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-{5-(2-хлорфеніл)-3-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етил]-ізоксазол-4-іл}-метанон	MS (IS) 705,5 (M+1), ТШХ (30% EtOAc/гексан), R _f =0,15
116	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піразин-2-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-{5-(2-хлорфеніл)-3-(тетрагідропіран-2-ілоксиметил)-ізоксазол-4-іл}-метанон	MS(IS) 693,2 (M+1) ТШХ R _f =0,50 (10% CH ₃ CN/CH ₂ Cl ₂)

Загальний Підготовчий синтез Н

Розчиняють відповідний алкін (1екв.) у толуолі (0,1М) та обробляють розчин придатним нітроалкокситетрагідропіраном (5екв.), 1,4-діізоціанат-бензолом (5екв.) та триетиламіном (5екв.). Нагрівають розчин при 110°C протягом ночі, потім додають воду та фільтрують через шар целіту. Промивають тверду речовину EtOAc, і промивають фільтрат розсолон. Сушать, фільтрують та концентрують органічний розчин, і використовують матеріал без додаткового очищення. Розчиняють згаданий вище матеріал в MeOH (ОДМ) та обробляють AcOH або n-TsOH·H₂O (2екв.). Перемішують розчин при кімнатній температурі протягом 18год. Концентрують розчин та повторно розчиняють неочищений матеріал в EtOAc. Промивають органічний розчин насиченим NaHCO₃, після чого сушать, фільтрують та концентрують. Очищають неочищений матеріал флеш-хроматографією з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу Н одержані і виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
117	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл]-метанон	MS (IS) 565,0 (M+1). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,63 (dd, 1H, J=1,8, 8,0), 7,36 (dt, 1H, J=1,5, 7,3), 7,31 (dt, 1H, J=1,9, 7,8), 7,11 (dd, 1H, J=1,5, 7,8), 5,55 (s, 2H), 4,84 (d, 2H, J=7,4), 3,74 (t, 1H, J=7,4)
118	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-(2-гідроксипетил)-ізоксазол-4-іл]-метанон	MS (IS) 579,0 (M+1); ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,33 (dt, 1H, J=1,0, 7,3), 7,27 (dt, 1H, J=1,5, 7,8), 7,12 (dd, 1H, J=1,0, 7,8), 5,53 (s, 2H), 4,05 (t, 2H, J=5,9), 3,19 (t, 2H, J=5,9), 2,35 (br s, 1H)
119	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-метил-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл]-метанон	MS (IS) 545,1 (M+H), 543,1 (M-H). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H, J=7,6, 2,2), 7,55 (s, 2H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H, J=8,0, 1,6), 5,53 (s, 2H), 4,85 (d, 2H, J=7,6), 4,08 (t, 1H, J=7,6), 2,55 (s, 3H)
120	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-метил-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-(2-гідроксипетил)-ізоксазол-4-іл]-метанон	MS (IS) 558,9 (M+1) ⁺ , MS (ES-) 556,9 (M-1) ⁻ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J=2,0, 7,3), 7,51 (s, 2H), 7,36 (dt, 1H, J=1,5, 7,3), 7,30 (dt, 1H, J=2,0, 7,8), 7,18 (dd, 1H, J=1,5, 7,8), 5,49 (s, 2H), 4,05 (t, 2H, J=5,4), 3,17 (t, 2H, J=5,4), 2,51 (s, 3H), 1,70 (br s, 1H)

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
121	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-(2-гідроксипетил)-ізоксазол-4-іл]-метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 3,59 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4,82 (d, J=6 Гц, 2H), 5,52 (s, 2H), 7,26 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,35-7,40 (m, 3H), 7,42 (t, J=6 Гц, 1H), 7,76 (d, J=4 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,38 (s, 1H); мас-спектрометрія (APCI) m/z 609,0 (M+1)
122	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-(2-гідроксипетил)-ізоксазол-4-іл]-метанон	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 3,15 (t, J=5,93 Гц, 2H), 4,02 (t, J=5,86 Гц, 2H), 5,47 (s, 2H), 7,21-7,45 (m, 6H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (dd, J=7,59, 1,87 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,51 (d, J=1,63 Гц, 1H), 8,78 (m, 1H); мас-спектрометрія (ESI) m/z 604,1 (M-OH)

Загальний Підготовчий синтез J

Розчиняють придатний 5-хлортриазол (1екв.) у придатному аміні (20-120екв.) та перемішують при 80-110°C. Згаданий амін може бути розчиненим у придатному розчиннику, наприклад, MeOH або THF. Через 2-20год розбавляють розчин EtOAc (25мл) та промивають 1-н. розчином HCl (20мл), водою (20мл), та насиченим NaHCO₃ (20мл). Сушать, фільтрують та концентрують органічну фазу, після чого очищають неочищений матеріал флеш-хроматографією.

За методикою Загального Підготовчого синтезу J одержані і виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
123	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл]-метанон	MS (IS) 616,1 (M+1), MS (ES-) 614,1 (M-1); ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J=1,5, 7,8), 7,62 (s, 2H), 7,37 (dt, 1H, J=1,4, 7,4), 7,29 (dt, 1H, J=1,4, 7,8), 7,12 (dd, 1H, J=1,0, 7,8), 5,43 (s, 2H), 4,82 (d, 2H, J=6,8), 4,03 (t, 1H, J=7,6), 3,74 (m, 4H), 3,00 (m, 4H)
124	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-(2-гідрокси-етил)-ізоксазол-4-іл]-метанон	MS (IS) 630,1 (M+1), MS (ES-) 628,0 (M-1); ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H, J=1,4, 7,8), 7,62 (s, 2H), 7,34 (dt, 1H, J=1,0, 7,4), 7,26 (dt, 1H, J=2,0, 7,9), 7,12 (dd, 1H, J=1,0, 7,9), 5,42 (s, 2H), 4,07 (t, 2H, J=6,0), 3,73 (m, 4H), 3,18 (t, 2H, J=6,0), 3,00 (m, 4H), 2,24 (brs, 1H)
Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
125	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-диметиламіно-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл]-метанон	MS (IS) 574,3 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J=7,7, 1,9), 7,60 (s, 2H), 7,35 (dt, 1H, J=8,0, 1,7), 7,29 (dt, 1H, J=7,7, 2,0), 7,15 (dd, 1H, J=8,0, 1,3), 5,42 (s, 2H), 4,83 (brs, 2H), 4,22 (brs, 1H), 2,78 (s, 6H)
126	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-диметиламіно-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-(2-гідрокси-етил)-ізоксазол-4-іл]-метанон	MS (IS) 588,1 (M+H), 586,1 (M-H); ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J=7,8, 1,8), 7,60 (s, 2H), 7,33 (dt, 1H, J=7,9, 1,5), 7,27 (dt, 1H, J=8,3, 1,8), 7,16 (dd, 1H, J=8,3, 1,1), 5,41 (s, 2H), 4,07 (dt, 2H, J=6,7, 6,1), 3,20 (t, 2H, J=6,1), 2,78 (t, 1H, J=6,7), 2,76 (s, 6H)
127	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-(тіоморфолін-4-іл)-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-(2-гідрокси-етил)-ізоксазол-4-іл]-метанон	MS (IS) 646,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H, J=7,7, 1,8), 7,62 (s, 2H), 7,36 dt, 1H, J=8,0, 1,5), 7,28 (dt, 1H, J=7,7, 1,1), 7,15 (dd, 1H, J=8,0, 1,1), 5,40 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,19 (t, 2H, J=6,3), 2,69 (m, 4H)

Загальний Підготовчий синтез К

Розчиняють придатний захищений спирт (1екв.) в суміші THF, води та НОАс та нагрівають при 60°C. Перемішують 5-24год, концентрують у вакуумі, екстрагують ЕОАс, промивають водою, насиченим водним розчином NaHCO₃, розсолон, сушать (Na₂SO₄), фільтрують та концентрують у вакуумі. Очищають хроматографією з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу К одержані і виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
128	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піразин-2-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл]-метанон	MS(IS) 609,1 (M+1); ТШХ R _f =0,50 (20% CH ₃ CN/CH ₂ Cl ₂)
129	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл]-метанон	MS (IS) 607,0 (M+1); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,85 (s, 1H), 7,74 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,62-7,37 (m, 5H), 7,35 (s, 2H), 7,27-7,20 (m, 3H), 5,45 (s, 2H), 4,83 (d, J=7,2 Гц, 2H), 3,85 (t, J=7,2 Гц, 1H)
130	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-(2-гідрокси-етил)-ізоксазол-4-іл]-метанон	MS (IS) 620,1 (M+1); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,74 (s, 1H), 7,63 (dd, J=7,5, 1,9 Гц, 1H), 7,50-7,09 (m, 10H), 5,34 (s, 2H), 3,94 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,08 (t, J=6,0 Гц, 2H)

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
131	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл]-метанон	Точна маса 608,08; мас-спектрометрія (APCI): m/z=609,0 (M+1); ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,38 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,24 (d, J=8 Гц, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,82 (d, J=7,2 Гц, 2H), 3,58 (t, J=7,2 Гц, 1H)
132	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл]-метанон	MS (APCI) m/z 608 (M+1); ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 4,81 (d, J=7,26 Гц, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,23 (d, J=7,82 Гц, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,73 (dd, J=7,65, 1,72 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,52 (d, J=1,84 Гц, 1H), 8,80 (m, 1H)
133	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл]-метанон	MS (ESI) m/z 608,1(M+1); ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 3,64 (bs, 2H), 4,81 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,38-7,47 (m, 4H), 7,74 (dd, J=7,61, 1,76 Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,82 (br s, 2H)

Підготовчий синтез 134

[1-(3,5-біс-ірифторметил-бензил)-5-(1,1-діоксо-1λ⁶-тіоморфолін-4-іл)-1Н-[1,2,3]іриазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-(2-гідрокс-етил)-ізоксазол-4-іл]-метанон

Змішують [1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-(тіоморфолін-4-іл)-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл]-метанон (0,17г, 0,26ммоль) із дихлорметаном (3,0мл), додають 3-хлорпероксибензойну кислоту (0,12г, 0,50ммоль) та перемішують при кімнатній температурі. Через 2год розбавляють EtOAc, промивають 1-н. розчином NaOH, водою та розсоллом, сушать, фільтрують та концентрують. Очищують флеш-хроматографією, використовуючи лінійний градієнт від 50% до 80% EtOAc в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки. MS (IS) 678,0 (M+H). ¹H ЯМР (400МГц, CD₃COCD₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,89 (m, 3H), 3,62 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 3,14 (m, 2H).

Загальний Підготовчий синтез L

Додають періодатний реактив Десса-Мартіна (1,5екв.) до розчину придатного спирту (1екв.) у дихлорметані (0,05М-0,5М). Перемішують при 0°C протягом 30хв, потім при кімнатній температурі протягом 1-5год. Розбавляють діетиловим ефіром та промивають холодним 0,1-н. NaOH, водою та розсоллом. Сушать, фільтрують та концентрують органічну фазу, і очищують неочищений матеріал флеш-хроматографією з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За альтернативним варіантом, у атмосфері N₂, завантажують у висушену в сушильній шафі колбу оксалілхлорид (2М в CH₂Cl₂, 1,2екв.) та охолоджують на бані із сухим льодом та ацетоном. Повільно додають за допомогою шприца DMSO (3екв.) та перемішують 15хв. Повільно додають за допомогою шприца придатний спирт (1екв.), у безводному CH₂Cl₂ (0,4М), та перемішують 1год. Повільно додають за допомогою шприца TEA (5екв.) та перемішують 2год, даючи охолоджувальній бані спонтанно нагріватися. Гасять H₂O, екстрагують діетиловим ефіром, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу L одержані і виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
135	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-5-(2-хлорфеніл)-ізоксазол-3-карбальдегід	MS (IS) 614,0 (M+1), MS (ES-) 612,0 (M-1); ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,15 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,01 (m, 4H)
136	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-5-(2-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-ацетальдегід	MS (IS) 628,1 (M+1), MS (ES-) 626,0 (M-1); ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,82 (t, 1H, J=1,0), 7,86 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J=1,9, 7,8), 7,63 (s, 2H), 7,38 (dt, 1H, J=1,3, 7,8), 7,31 (dt, 1H, J=1,9, 7,8), 7,16 (dd, 1H, J=1,0, 7,8), 5,43 (s, 2H), 4,10 (d, 2H, J=1,0), 3,72 (m, 4H), 2,97 (m, 4H)
137	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-диметиламіно-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-5-(2-хлорфеніл)-ізоксазол-3-карбальдегід	MS (IS) 572,1 (M+H), 570,1 (M-H); ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,21 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,38-7,46 (m, 3H), 5,52 (s, 2H), 3,44 (s, 6H)
138	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-(1,1-діоксо-1λ ⁶ -тіоморфолін-4-іл)-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-5-(2-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-ацетальдегід	MS (IS) 572,1 (M+H), 570,1 (M-H); ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,81 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J=7,8, 1,5), 7,60 (s, 2H), 7,45 (dt, 1H, J=7,8, 1,5), 7,38 (dt, 1H, 7,8, 1,5), 7,21 (dd, 1H, 7,8, 1,5), 5,48 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,12 (m, 4H)
Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
139	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-метил-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-5-(2-хлорфеніл)-ізоксазол-3-карбальдегід	MS (IS) 543,0 (M+H), 541,0 (M-H); ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,21 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,38-7,46 (m, 3H), 5,60 (s, 2H), 2,58 (s, 3H)
140	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-метил-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-5-(2-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-ацетальдегід	MS (IS) 556,9 (M+1), MS (ES-) 554,9 (M-1); ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,83 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J=2,0, 7,8), 7,52 (s, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,49 (s, 3H)
141	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-5-(2-хлорфеніл)-ізоксазол-3-карбальдегід	MS (IS) 606,0 (M+1); ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,17 (s, 1H), 8,74 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 5,56 (s, 2H)
142	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-5-(2-хлорфеніл)-ізоксазол-3-карбальдегід	MS (IS) 605,0 (M+1); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 10,11 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62-7,10 (m, 11H), 5,48 (s, 2H)
143	5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлорбензоіл)-ізоксазол-3-карбальдегід	¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 10,11 (s, 1H), 8,78 (ap d, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (dd, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,45-6,88 (m, 7H), 5,54 (s, 2H)
144	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піразин-2-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-5-(2-хлорфеніл)-ізоксазол-3-карбальдегід	ТШХ R _f =0,54 (EtOAc); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 10,20 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,67 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,43 (m, 3H), 5,93 (s, 2H)

Загальний Підготовчий синтез М

У посудині для роботи під тиском ацеталь, що становить інтерес (1екв.), розводять сумішшю оцтової кислоти/H₂O (2:1, 0,1М). Герметизують та нагрівають при 125°C протягом 48год. Концентрують, нейтралізують насиченим водним розчином NaHCO₃, екстрагують етилацетат, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують у вакуумі.

За методикою Загального Підготовчого синтезу М, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, одержані і виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
-------------	---------	------------------------

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
145	[4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-5-(2-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-ацетальдегід	MS (IS) 619,0 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 9,82 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,59-7,19 (m, 10H), 5,45 (s, 2H), 4,10 (d, J=1,3 Гц, 2H)
146	[5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-4-(2-хлорфеніл)-[1,2,3]триазол-1-іл]-ацетальдегід	MS (IS) 619,0 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 9,70 (s, 1H), 7,87-7,07 (m, 12H), 5,49 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 2,10 (s, 2H)
147	[5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-4-(2-хлорфеніл)-[1,2,3]триазол-1-іл]-ацетальдегід	ТШХ R _f =0,04 (75% EtOAc/гексан), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 9,60 (s, 1H) зареєстрували альдегід
148	[5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-4-(2-хлорфеніл)-[1,2,3]триазол-1-іл]-ацетальдегід	ТШХ R _f =0,07 (75% EtOAc/гексан), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 9,61 (s, 1H) зареєстрували альдегід
149	[5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піразин-2-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-4-(2-хлорфеніл)-[1,2,3]триазол-1-іл]-ацетальдегід	ТШХ R _f =0,07 (50% EtOAc/гексан), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 9,75 (s, 1H) зареєстрували альдегід
150	[4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піразин-2-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-5-(2-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-ацетальдегід	MS (IS) 621,1 (M+1), ТШХ (50% EtOAc/гексан × 3), R _f =0,30
151	[5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлорбензоіл)-ізоксазол-3-іл]-ацетальдегід	¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 9,84 (s, 1H), 8,78 (app t, 2H), 7,87 (br s, 2H), 7,59-7,06 (m, 7H), 5,46 (s, 2H), 4,10 (s, 2H)

Загальний Підготовчий синтез N

Додають дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II) (0,16г, 0,2ммоль) до знегаженої суміші (2-бром-піридин-3-іл)-(2-хлорфеніл)-метанону (1екв.), відповідної похідної ацетилену (1,1екв.), CuI (0,11г, 0,6ммоль) та триетиламіну. Нагрівають суміш зі зворотним холодильником у атмосфері N₂ протягом 1-2год. Концентрують, розчиняють залишок в суміші 20% i-PrOH/CHCl₃, промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ та піддають зворотній екстракції (2×). Промивають розсолем, сушать об'єднані органічні шари над MgSO₄ та концентрують. Очищають залишок флеш-хроматографією з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу N, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
152	(2-хлорфеніл)-(2-піридин-4-ілетиніл-піридин-3-іл)-метанон	MS(IS) 319(M+1); ТШХ: $R_f=0,16$ (10% ACN/Et ₂ O)
153	(2-хлорфеніл)-(2-піридин-2-ілетиніл-піридин-3-іл)-метанон	MS(IS) 319(M+1); ТШХ: $R_f=0,25$ (10% ACN/Et ₂ O)
154	(2-хлорфеніл)-(2-піридин-3-ілетиніл-піридин-3-іл)-метанон	мас-спектрометрія (m/e): 319 (M+H ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 8,78-8,80 (m, 1H), 8,50-8,60 (m, 1H), 8,42-8,43 (m, 1H), 8,01-8,05 (m, 1H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,25-7,45 (m, 4H), 7,15-7,25 (m, 1H); HPLC 98,1%; ТШХ (силікагель, 2:1 гексан:етилацетат) $R_f=0,14$
155	(2-хлорфеніл)-[2-(3-метил-бут-1-ініл)-піридин-3-іл]метанон	мас-спектрометрія (m/e): 284 (M+H ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 8,69-8,70 (m, 1H), 7,93-7,97 (m, 1H), 7,31-7,51 (m, 5H), 2,41-2,51 (m, 1H), 0,97 (d, J=6,91 Гц, 6H); ТШХ (силікагель, 2:1 етилацетат: метиленхлорид) $R_f=0,29$
156	(2-хлорфеніл)-(2-піримідин-5-ілетиніл-піридин-3-іл)-метанон	т.пл.=111-112°C; мас-спектрометрія (m/e): 320 (M+H ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 9,13 (s, 1H), 8,81-8,85 (m, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,03-8,07 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,26-7,49 (m, 4H); HPLC >99%; ТШХ (силікагель, 8:1,5:0,5 метиленхлорид:етилацетат:метанол) $R_f=0,23$
157	(2-хлорфеніл)-(2-піридин-4-ілетиніл-піридин-3-іл)-метанон	мас-спектрометрія (m/e): 319 (M+H ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD) δ 8,74-8,82 (m, 1H), 8,44-8,57 (m, 2H), 8,09-8,17 (m, 1H), 7,58-7,69 (m, 2H), 7,41-7,53 (m, 3H), 7,22-7,30 (m, 2H); ТШХ (силікагель, дихлорметан) $R_f=0,28$

Підготовчий синтез 158

(2-хлорфеніл)-(2-проп-1-ініл-піридин-3-іл)-метанон

Розчиняють (2-бром-піридин-3-іл)-(2-хлорфеніл)-метанон (18,0г, 60,8ммоль) у толуолі (600мл) та продувають розчин азотом. Через 10хв додають трибутил(1-пропініл)олово (22,2мл, 72,9ммоль), потім тетракіс-(трифенілфосфін)паладій (2,10г, 1,82ммоль) та нагрівають суміш при кипінні зі зворотним холодильником. Через 2год охолоджують суміш до кімнатної температури та концентрують. Очищають флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю гексан:етилацетат (градієнт від 5:1 до 2:1), і одержують вказану в заголовку сполуку: т.пл.=45-49°C; мас-спектрометрія (m/e): 256 (M+H⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,67-8,68 (m, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H), 7,32-7,55 (m, 5H), 1,74 (s, 3H); HPLC 98,4%; ТШХ (силікагель, 2:1 гексан:етилацетат) $R_f=0,20$.

За методикою Підготовчого синтезу 158, може бути одержана нижченаведена сполука в аналогічній формі.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
159	(2-хлорфеніл)-(2-циклопропілетиніл-піридин-3-іл)-метанон	Очищення препаративною HPLC з оберненою фазою (колонка C18) з елюванням сумішшю ацетонітрил:вода т.пл.=70-71°C; мас-спектрометрія (m/e): 282 (M+H ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 8,67-8,69 (m, 1H), 7,94-7,97 (m, 1H), 7,30-7,53 (m, 5H), 1,12-1,21 (m, 1H), 0,70-0,78 (m, 2H), 0,50-0,56 (m, 2H); HPLC 97,8%; ТШХ (силікагель, 1:1 етилацетат:гексан) $R_f=0,36$

Загальний Підготовчий синтез О

Змішують трет-бутил-диметил-проп-2-інілокси-силан (3,0екв.) з THF та охолоджують до 0°C. Додають етилмагнійбромід (3,0екв.) та перемішують суміш при 0°C. Через 0,5год додають краплями до вищезгаданої суміші розчин придатного альдегіду (1,0екв.) в THF, та перемішують суміш при 0°C та комінтній температурі протягом 0,5год. Виливають суміш в насичений водний розчин хлориду амонію, екстрагують діетиловим ефіром, сушать об'єднаний органічний шар MgSO₄, фільтрують та концентрують у вакуумі. Очищають залишок флеш-хроматографією на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу О, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, одержані і виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
160	1-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(<i>трет</i> -бутил-диметил-силанілокси)-бут-2-ін-1-ол	MS (IS) 528,1 (M+1); ТШХ (50% Et ₂ O у гексані): R _f =0,2
161	1-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(<i>трет</i> -бутил-диметил-силанілокси)-бут-2-ін-1-ол	MS (IS) 570,1 (M+1); ТШХ (50% Et ₂ O у гексані): R _f =0,1

Загальний Підготовчий синтез Р

Змішують придатний спирт (1,0екв.) із дихлорметаном, додають молекулярне сито 4А (порошок) та перемішують суміш. Через 10хв додають до вищезгаданої суміші N-оксид N-метилморфоліну (2,0екв.) та перемішують. Через 10хв додають до суміші ТРАР (0,1екв.) та перемішують при кімнатній температурі. Через 20хв фільтрують суміш через шар силікагелю та концентрують фільтрат у вакуумі. Очищають залишок флеш-хроматографією на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу Р, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, одержані і виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
162	1-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(<i>трет</i> -бутил-диметил-силанілокси)-бут-2-ін-1-он	MS (IS) 526,1 (M+1); ТШХ (30% Et ₂ O у гексані): R _f =0,2
163	1-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(<i>трет</i> -бутил-диметил-силанілокси)-бут-2-ін-1-он	MS (IS) 568,1 (M+1); ТШХ (50% Et ₂ O у гексані): R _f =0,3

Загальний Підготовчий синтез Q

Змішують хлорангідрид 2-хлорфенілгідроксимімоїлової кислоти (2,0екв., [див.: Hussein A.Q. et al., J. Heterocycl. Chem. 1983, 20(2), 301-304]) та придатний ізоксазол (1,0екв.) в EtOAc (3,0мл), додають триетиламін (2,5екв.), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 2год та при 50°C протягом 18год. Обробляють реакційну суміш насиченим розчином бікарбонату натрію, екстрагують її діетиловим ефіром, сушать об'єднані органічні шари MgSO₄, фільтрують та концентрують у вакуумі. Очищають залишок флеш-хроматографією на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу Q, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, одержані і виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
164	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(<i>трет</i> -бутил-диметил-силанілоксиметил)-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол-4-іл]-метанон	MS (IS) 679,1 (M+1); ТШХ (50% Et ₂ O у гексані): R _f =0,3
Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
165	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(<i>трет</i> -бутил-диметил-силанілоксиметил)-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол-4-іл]-метанон	MS (IS) 721,2 (M+1); ТШХ (50% Et ₂ O у гексані): R _f =0,2

Загальний Підготовчий синтез R

Змішують придатний захищений спирт (1,0екв.) у метанолі, додають толуолсульфонову кислоту (1,3екв.), та перемішують суміш при кімнатній температурі. Через 18год концентрують її у вакуумі, розчиняють залишок у діетиловому ефірі, промивають одержаний органічний розчин водним насиченим розчином бікарбонату натрію, сушать, фільтрують та концентрують у вакуумі. Очищають залишок флеш-хроматографією на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу R, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, одержані і виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
166	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[3-(2-хлорфеніл)-5-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл]-метанон	MS (IS) 564,9 (M+1); ТШХ (30% гексану у Et ₂ O): R _f =0,1
167	[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[3-(2-хлорфеніл)-5-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл]-метанон	MS (IS) 607,0 (M+1); ТШХ (20% діетилового ефіру у гексані): R _f =0,1

Підготовчий синтез 168

[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[3-(2-хлорфеніл)-5-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл]-метанон

Змішують [1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[3-(2-хлорфеніл)-5-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл]-метанон (1,0екв.) та морфолін (3,0екв.) та нагрівають при 50°C. Через 18год розбавляють суміш дихлорметаном та промивають водою, сушать органічний шар MgSO₄, фільтрують та концентрують у вакуумі. Очищують залишок флеш-хроматографією на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки. MS (IS) 616,0 (M+1); ТШХ (50% EtOAc у гексані): R_f=0,1.

Загальний Підготовчий синтез S

Змішують придатний спирт (1,0екв.) з дихлорметаном, додають перйодатний реактив Десса-Мартіна (2,0екв.) та перемішують суміш при кімнатній температурі. Через 1год концентрують у вакуумі, розчиняють залишок у діетиловому ефірі та промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію, сушать органічний шар безводним MgSO₄, фільтрують та концентрують у вакуумі. Очищують хроматографією на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу S, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, одержані і виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт.	Продукт	Фізичні характеристики
169	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол-5-карбальдегід	MS (IS) 614,1 (M+1); ТШХ (50% діетиловий ефір у гексані): R _f =0,1
170	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол-5-карбальдегід	MS (IS) 605,0 (M+1); ТШХ (33% EtOAc у гексані): R _f =0,1

Підготовчий синтез 171

Етиловий складний ефір 5-хлор-1-(3,5-дихлорбензил)-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти

Змішують етиловий складний ефір 1-(3,5-дихлорбензил)-5-гідрокси-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (1екв.) з PCl₅ (2екв.) у толуолі та нагрівають при 40-50°C до завершення реакції. Концентрують суміш, обробляють водним розчином NaHCO₃ та екстрагують Et₂O. Сушать об'єднані екстракти над Na₂SO₄, концентрують та очищують хроматографією на силікагелі. MS (IS) 334,0, 336,0 (M+1).

Підготовчий синтез 172

2-хлор-4-фтор-бензиламін

Додають трифенілфосфін (129,9г, 495ммоль) до розчину 1-азидометил-2-хлор-4-фторбензолу (61,2г, 330ммоль), розчиненого в THF (500мл) та воді (30мл). Перемішують при кімнатній температурі до завершення виділення N₂. Додають 100мл MeOH та перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Концентрують; підкислити до pH 1 1-н. розчином HCl, промивають CH₂Cl₂ (тричі). Підлогувають водний шар 5-н. розчином NaOH, екстрагують CH₂Cl₂ (тричі) і сушать над MgSO₄. Концентрують з одержанням вказаної в заголовку сполуки (38,5г, 73%) у вигляді прозорої рідини. MS(IS) 160 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 3,90 (s, 2H); 6,96 (t, 1H, J=6,4Гц); 7,11 (d, 1H, J=8,3Гц); 7,36 (t, 1H, J=6,4Гц).

Підготовчий синтез 173

Трет-бутиловий складний ефір [2-(2-хлор-4-фтор-бензиламіно)-етил]-карбамінової кислоти

До розчину 2-хлор-4-фтор-бензальдегіду (742мг, 4,68ммоль) у MeOH (16мл) додають трет-бутиловий складний ефір N-(2-аміноетил)карбамінової кислоти (500мг, 3,12ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 4год. Охолоджують реакційну суміш до 0°C, та повільно додають NaBH₄ (1,42г, 37,4ммоль). Дають можливість реакційній суміші повільно нагріватися до кімнатної температури та перемішують протягом 12год. Гасять реакцію 1-н. розчином NaOH (80мл) та екстрагують CH₂Cl₂ (40мл). Сушать органічний шар над Na₂SO₄ та концентрують з одержанням вказаної в заголовку сполуки. Кількісний вихід. MS (IS) 303,1 (M+1).

За методикою Підготовчого синтезу 173 можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки із застосуванням придатних вихідних матеріалів.

Підг. синт. №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
174	<i>трет</i> -бутиловий складний ефір [3-(2-хлор-бензиламіно)-пропіл]-карбамінової кислоти	$R_f=0,47$ (20:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$)
175	N^1 -(2-хлор-бензил)-2-метил-пропан-1,2-діамін	MS (IS) 213,1 (M+1)
176	<i>трет</i> -бутиловий складний ефір [2-(4-метил-бензиламіно)-етил]-карбамінової кислоти	$R_f=0,51$ (20:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$)
177	<i>трет</i> -бутиловий складний ефір R-[2-(1-феніл-етиламіно)-етил]-карбамінової кислоти	$R_f=0,77$ (20:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) Щодо вихідного аміну див.: Polniaszek et al., <i>Syn. Comm.</i> , 1992, 22(1), 171-178
178	<i>трет</i> -бутиловий складний ефір S-[2-(1-феніл-етиламіно)-етил]-карбамінової кислоти	$R_f=0,77$ (20:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$)
179	<i>трет</i> -бутиловий складний ефір [2-(2,3-дихлор-бензиламіно)-етил]-карбамінової кислоти	MS (IS) 319,0 (M+1)
180	<i>трет</i> -бутиловий складний ефір [2-(2-трифторметил-бензиламіно)-етил]-карбамінової кислоти	MS (IS) 319,1 (M+1)
181	<i>трет</i> -бутиловий складний ефір [2-(2-метил-бензиламіно)-етил]-карбамінової кислоти	MS (IS) 265,1 (M+1)

Загальний Підготовчий синтез Т

Розчиняють трет-бутиловий складний ефір N-(2-аміноетил)-карбамінової кислоти (1,2екв.) в MeOH та додають придатний альдегід або кетон (1екв.), NaCNBH_3 (2,0екв.), та HOAc (каталітична кількість). Перемішують 72 год при кімнатній температурі. Гасять водою та розчиняють у суміші 20% iPrOH/ CHCl_3 . Промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 та розсоллом. Сушать (Na_2SO_4), фільтрують та концентрують у вакуумі. Очищають хроматографією з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу Т можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
182	<i>трет</i> -бутиловий складний ефір [2-(2-хлор-бензиламіно)-етил]-карбамінової кислоти	MS(IS) 287,1 (M+1) ТШХ $R_f=0,28$ (1:1 EtOAc/гексан)
183	<i>трет</i> -бутиловий складний ефір {2-[1-(2-хлорфеніл)-етиламіно]-етил}-карбамінової кислоти	MS(IS) 299,1 (M+1) ТШХ $R_f=0,34$ (1:1 EtOAc/гексан)

Загальний Підготовчий синтез U

Змішують придатну кислоту (1екв.), придатний амін (1,5екв.), EDCI (1,1екв.), HOAt або HOBT (1,1екв.), TEA (1,1екв.) та DMAP (каталітична кількість) в DMF або CH_2Cl_2 та перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Концентрують досуха та розчиняють залишок у суміші 20% iPrOH/ CHCl_3 . Промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 та розсоллом. Сушать (Na_2SO_4), фільтрують та концентрують досуха. Очищають кристалізацією або хроматографією з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу U можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
184	<i>трет</i> -бутиловий складний ефір {2-[[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-(2-хлор-бензил)-аміно]-етил}-карбамінової кислоти	MS(IS) 683,06 (M+1) ТШХ $R_f=0,29$ (10% MeOH/ CHCl_3)

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
185	<i>трет</i> -бутиловий складний ефір {2-[[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-(2-хлор-бензил)-аміно]-етил}-карбамінової кислоти	MS(IS) 640,0 (M+1) ТШХ $R_f=0,60$ (1:1 EtOAc/гексан)
186	<i>трет</i> -бутиловий складний ефір (2-[[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-[1-(2-хлорфеніл)-етил]-аміно}-етил)-карбамінової кислоти	MS(IS) 654,0 (M+1); ТШХ $R_f=0,60$ (1:1 EtOAc/гексан)
187	<i>трет</i> -бутиловий складний ефір (2-[[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-[1-(2-хлорфеніл)-етил]-аміно}-етил)-карбамінової кислоти	MS(IS) 697,0 (M+1) ТШХ $R_f=0,50$ (10% MeOH/CHCl ₃)
188	2-хлор-бензиламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS(IS) 497 (M+1) ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): 4,72 (d, 2H, J=6,6 Гц); 5,65 (s, 2H); 7,25 (m, 2H); 7,38 (m, 1H); 7,46 (m, 1H); 7,56 (bs, 1H); 7,78 (s, 2H); 7,89 (s, 1H)
189	2-хлор-бензиламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS(IS) 540 (M+1) ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): 4,67 (d, 2H, J=6,4 Гц); 5,56 (s, 2H); 7,24 (m, 4H); 7,40 (m, 2H); 7,49 (m, 2H); 7,70 (bs, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,76 (s, 2H)
190	2-хлор-бензиламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS(IS) 540 (M+1) ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): 4,67 (d, 2H, J=6,4 Гц); 5,60 (s, 2H); 7,24 (m, 2H); 7,40 (m, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,62 (m, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,82 (s, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,74 (s, 1H)
191	[1-(2-хлорфеніл)-етил]-амід (R)-1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 554 (M+1) ТШХ: $R_f=0,43$ (3% MeOH/CHCl ₃)
192	[1-(2-хлорфеніл)-етил]-амід (R)-1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 511 (M+1) ТШХ: $R_f=0,59$ (50% EtOAc/гексан)
193	2-хлор-4-фтор-бензиламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 515 (M+1) ТШХ: $R_f=0,58$ (3% MeOH/CHCl ₃)
194	[1-(2-хлорфеніл)-етил]-амід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 554 (M+1) ТШХ: $R_f=0,39$ (3% MeOH/CHCl ₃)

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
195	2-хлор-4-фтор-бензиламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS(IS) 558 (M+1) ТШХ: R _f =0,21 (3% MeOH/CHCl ₃)
196	2-хлор-бензиламід 1-(3,5-дихлор-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 472,1, 474,1 (M+1) ТШХ R _f =0,43 (7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
197	2-хлор-бензиламід 5-хлор-1-(3,5-дихлор-бензил)-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (FAB) 429,0, 431,0 M ⁺ . R _f =0,37 (CH ₂ Cl ₂)
198	2-хлор-бензиламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піразин-2-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 536,0 (M+1); ТШХ R _f =0,62 (1:1 EtOAc/гексан)
199	2-хлор-бензиламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 537,2 (M-1) R _f =0,24 (1:1 гексан:EtOAc)
200	бензиламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 505,2 (M+1) R _f =0,13 (3:1 гексан:EtOAc)
201	2-метил-бензиламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 519,1 (M+1) R _f =0,21 (3:1 гексан:EtOAc)
202	2-трифторметил-бензиламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 573,1 (M+1) R _f =0,29 (3:1 гексан:EtOAc)
203	2-бром-бензиламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 585,1 (M+1) R _f =0,24 (3:1 гексан:EtOAc)
204	4-фтор-бензиламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 523,1 (M+1) R _f =0,14 (3:1 гексан:EtOAc)
205	2,3-дихлор-бензиламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 573,0 (M+1) R _f =0,18 (3:1 гексан:EtOAc)
206	2-хлор-4-фтор-бензиламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 557,1 (M+1) R _f =0,20 (3:1 гексан:EtOAc)
207	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти <i>n</i> -толіламід	MS (IS) 505,0 (M+1) R _f =0,26 (3:1 гексан:EtOAc)
208	(2-хлорфеніл)-амід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 525,1 (M+1) R _f =0,44 (3:1 гексан:EtOAc)
209	[1-(4-фторфеніл)-етил]-амід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 537,2 (M+1) R _f =0,20 (3:1 гексан:EtOAc)
210	((S)-1-феніл-етил)-амід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 519,2 (M+1) R _f =0,18 (3:1 гексан:EtOAc)

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
211	феніламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 491,2 (M+1) $R_f=0,17$ (4:1 гексан:EtOAc)
212	(2-хлор-4-метил-феніл)-амід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 539,0 (M+1) $R_f=0,38$ (3:1 гексан:EtOAc)
213	(3,4-дихлорфеніл)-амід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 559,0 (M+1) $R_f=0,42$ (3:1 гексан:EtOAc)
214	(2,4-дихлорфеніл)-амід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 557,0 (M-1) $R_f=0,34$ (3:1 гексан:EtOAc)
215	((R)-1-феніл-етил)-амід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 519,1 (M+1) $R_f=0,14$ (3:1 гексан:EtOAc)
216	[1-(R)-(2-хлорфеніл)-етил]-амід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS aS) 553,0 (M+1) $R_f=0,31$ (3:1 гексан:EtOAc)
217	(2-хлор-4-фторфеніл)-амід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 543,0 (M+1) $R_f=0,35$ (3:1 гексан:EtOAc)

Загальний Підготовчий синтез V

Змішують придатний хлор-триазол (1екв.) та придатний амін (надлишок) та нагрівають до 100°C у герметизованій пробірці, у атмосфері N₂, протягом ночі. Концентрують, розчиняють залишок в суміші 20% i-PrOH/CHCl₃, промивають насиченим розчином NaHCO₃ та розсоллом. Сушать об'єднані органічні шари над MgSO₄, фільтрують та концентрують. Очищують залишок флеш-хроматографією або хроматографією на силікагелі (гексан/EtOAc, градієнт від 6:1 до 2:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу V можуть бути одержані та виділені перелічені нижче сполуки.

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
218	2-хлор-бензиламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 548 (M+1) ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): 3,06 (t, 4H, J=4,7 Гц); 3,75 (t, 4H, J=4,7 Гц); 4,72 (d, 2H, J=6,4 Гц); 5,57 (s, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,39 (m, 1H); 7,43 (m, 1H); 7,68 (bs, 1H); 7,83 (s, 2H); 7,87 (s, 1H)

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
219	2-хлор-бензиламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-диметиламіно-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 506 (M+1) ТШХ: R _f =0,48 (35% EtOAc/гексан)
220	2-хлор-бензил амід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-(4-метил-піперазин-1-іл)-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 561 (M+1) ТШХ: R _f =0,26 (5% MeOH/CHCl ₃)
221	2-хлор-бензиламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-тіоморфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 564 (M+1) ТШХ: R _f =0,61 (50% EtOAc/гексан)
222	[1-(2-хлорфеніл)-етил]-амід (R)-1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS(IS) 562 (M+1) ТШХ: R _f =0,44 (3% MeOH/CHCl ₃)
223	[1-(2-хлорфеніл)-етил]-амід (R)-1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-(4-метил-піперазин-1-іл)-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS(IS) 575 (M+1) ТШХ: R _f =0,17 (3% MeOH/CHCl ₃)
224	2-хлор-4-фтор-бензиламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS(IS) 566 (M+1) ТШХ: R _f =0,34 (50% EtOAc/гексан)
225	2-хлор-4-фтор-бензиламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-(4-метил-піперазин-1-іл)-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS(IS) 579 (M+1) ТШХ: R _f =0,31 (3% MeOH/CHCl ₃)
226	2-хлор-4-фтор-бензиламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-диметил аміно-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS(IS) 524 (M+1) ТШХ: R _f =0,43 (1% MeOH/CHCl ₃)
227	3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-5-(<i>трет</i> -бутил-диметил-силанілоксиметил)-ізоксазол-4-іл]-(2-морфолін-4-іл-феніл)-метанон	ТШХ: R _f =0,65 (2:1 гексан/EtOAc) MS/ES: 730,0 (M+1)
228	(±)-[3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-5-(1- <i>трет</i> -бутоксид-етил)-ізоксазол-4-іл]-(2-морфолін-4-іл-феніл)-метанон	ТШХ: R _f =0,54 (2:1 гексан/EtOAc) MS/ES: 685,9 (M+1)
229	1-(3,5-дихлор-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти 2-хлор-бензиламід	MS (IS) 502,0587 [(M+Na) ⁺] R _f =0,10 (CH ₂ Cl ₂)
Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
230	<i>трет</i> -бутиловий складний ефір {2-[[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-(2-хлор-бензил)-аміно]-етил}-карбамінової кислоти	MS (IS) 691,1 (M+1) ТШХ R _f =0,40 (1:1 EtOAc/гексан)
231	<i>трет</i> -бутиловий складний ефір (2-[[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-[1-(2-хлорфеніл)-етил]-аміно]-етил)-карбамінової кислоти	MS(IS) 705,0 (M+1) ТШХ R _f =0,50 (1:1 EtOAc/гексан)

Підготовчий синтез 232

[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-морфолін-4-іл-метанон

Розчиняють етиловий складний ефір 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти у морфоліні (20екв.). Перемішують при 70°C протягом ночі, потім підвищують температуру до 80°C та продовжують перемішування протягом ще 60год. Охолоджують до кімнатної температури, виливають в дігильну лійку з EtOAc та 1-н. HCl. Розділяють шари, і промивають органічний шар 1-н. розчином HCl, а потім розсолом. Сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують. Очищають хроматографією на силікагелі, застосовуючи градієнт від 1:1 до 1:5 гексан:EtOAc, з одержанням бажаного продукту. MS (IS) 494,2 (M+1). R_f=0,16 (1:1 гексан: EtOAc).

Загальний Підготовчий синтез W

Розчиняють вибраний N-Вос-захисений амін (1екв.) в HCl·HOAc та перемішують при кімнатній

температурі до завершення реакції. Концентрують досуха з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу W можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
233	дигідрохлорид (2-аміно-етил)-(2-хлор-бензил)-аміду 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 583,1 (M+1); Елементний аналіз: обчислено для $C_{26}H_{21}ClF_6N_6O \cdot 2HCl$: C, 47,61; H, 3,53; N, 12,81. Знайдено: C, 47,25; H, 3,42; N, 12,44
234	гідрохлорид (2-аміно-етил)-(2-хлор-бензил)-аміду 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS (IS) 591,1 (M+1); HPLC: сліди домішок (100%)
235	дигідрохлорид (2-аміно-етил)-[1-(2-хлорфеніл)-етил]-аміду 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS(IS) 605,2 (M+); Елементний аналіз: обчислено для $C_{26}H_{27}ClF_6N_6O_2 \cdot 2,5HCl$: C, 44,86; H, 4,27; N, 12,07. Знайдено: C, 44,82; H, 4,51; N, 11,60
236	дигідрохлорид (2-аміно-етил)-[1-(2-хлорфеніл)-етил]-аміду 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти	MS(IS) 598,1 (M+1); HPLC: сліди домішок (98%)

Підготовчий синтез 237

N^1 -(2-хлор-4-фтор-бензил)-етан-1,2-діамін

До розчину трет-бутилового складного ефіру [2-(2-хлор-4-фтор-бензиламіно)-етил]-карбамінової кислоти (500мг, 1,65ммоль) та анізолу (538мкл, 4,95ммоль) у CH_2Cl_2 (8,25мл) додають TFA (1,39мл, 18ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 12год. Виливають розчин у ділильну ліжку та додають 1-н. HCl до кислотної реакції розчину. Екстрагують CH_2Cl_2 (20мл×2). До водної фази додають 5-н. NaOH до лужної реакції розчину та екстрагують CH_2Cl_2 (20мл×2). Сушать над Na_2SO_4 та концентрують з одержанням вказаної в заголовку сполуки (196мг, 59%). MS (IS) 203,1.

За методикою Підготовчого синтезу 237 можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
238	N^1 -(2,3-дихлор-бензил)-етан-1,2-діамін	182 мг неочищений, 51% MS (IS) 219,1 (M+1)
239	N^1 -(2-трифторметил-бензил)-етан-1,2-діамін	123 мг неочищений, 35% MS (IS) 219,0 (M+1)
240	N^1 -(2-метил-бензил)-етан-1,2-діамін	128 мг неочищений, 47% MS (IS) 165,1 (M+1)
241	N^1 -n-толіл-етан-1,2-діамін	Кількісний вихід MS (IS) 151,1 (M+1) $R_f=0,11$ 100% MeOH
242	R- N^1 -(1-феніл-етил)-етан-1,2-діамін	1,01 г неочищений, 81% MS (IS) 165,2 (M+1)
243	S- N^1 -(1-феніл-етил)-етан-1,2-діамін	1,08 г неочищений, 87% MS (IS) 165,2 (M+1)
244	N^1 -(2-хлор-бензил)-пропан-1,3-діамін	MS (IS) 199,2 (M+1)

Підготовчий синтез 245

1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-(4,5-дигідро-1Н-імідазол-2-іл)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол

До розчину Me_3Al (1,36мл, 2М розчин у толуолі) при 0°C у атмосфері N_2 додають етилендіамін (185мкл, 0,36ммоль) та перемішують протягом декількох хвилин з нагріванням до кімнатної температури. Додають до цього розчину метиловий складний ефір 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (750мг, 1,69ммоль), розчинений у толуолі. Нагрівають реакційну суміш зі зворотним холодильником протягом 3,5год при 110°C. Охолоджують до кімнатної температури та перемішують протягом 12год. Гасять реакцію MeOH (2мл), додають H_2O (2мл) та екстрагують CH_2Cl_2 (4мл×2). Сушать над Na_2SO_4 та концентрують до одержання вказаної в заголовку сполуки (30мг, 4%). MS (IS) 440,1 (M+1).

Підготовчий синтез 246

Метилловий складний ефір (4-метокси-бензилокси)-оцтової кислоти

Додають гідрид натрію (5,20г, 130,0ммоль) до перемішаного розчину бромцтової кислоти (7,23г, 52,0ммоль) в THF (150мл). Перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі до завершення виділення H_2 . Додають до реакційної суміші краплями розчин п-метоксибензилового спирту (6,5мл, 52,5ммоль) в THF (150мл) протягом 10хв при 0°C. Дають можливість реакційній суміші нагріватися до кімнатної температури. Через 30хв додають тетрабутиламонійбромід (0,97г, 3,0ммоль) та нагрівають зі зворотним холодильником протягом 4год. Охолоджують реакційну суміш до 0°C, гасять EtOH (15мл, абсолютний) та концентрують з одержанням білої твердої речовини. Розподіляють залишок між Et₂O та насиченим розчином NaHCO₃ та розділяють шари. Екстрагують органічний шар насиченим розчином бікарбонату натрію (двічі) та підкислюють об'єднані водні шари 10% розчином H₂SO₄. Екстрагують водний шар Et₂O (тричі), сушать об'єднані органічні шари над MgSO₄, фільтрують та концентрують з одержанням 10,66г жовтого масла. Додають до залишку MeOH (200мл) та п-толуолсульфонову кислоту (50мг, 0,26ммоль) та нагрівають при 60°C протягом 4год. Дають можливість охолонути до кімнатної температури у атмосфері N₂ протягом ночі. Концентрують, після чого очищують залишок флеш-хроматографією на силікагелі, з елюванням сумішшю 0-25% EtOAc/гексан, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (8,05г, 74%) у вигляді прозорого масла. ТШХ: R_f=0,29 (25% EtOAc/гексан). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 3,76 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,07 (s, 2H); 4,57 (s, 2H); 6,88 (d, 2H, J=8,3Гц); 7,29 (d, 2H, J=8,3Гц).

Підготовчий синтез 247

Гідразид (4-метокси-бензилокси)-оцтової кислоти

Додають гідразин-гідрат (2,1мл, 42,1ммоль) та піридин (0,3мл, 3,8ммоль) до розчину метилового складного ефіру (4-метокси-бензилокси)-оцтової кислоти (8,05г, 38,3ммоль) в етанолі (100мл, абсолютний). Нагрівають реакційну суміш зі зворотним холодильником в атмосфері N₂ протягом ночі. Концентрують; додають толуол та концентрують (двічі). Очищують залишок флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю 0-40% ACN/CH₂Cl₂, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (6,42г, 80%) у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO) δ 3,73 (s, 3H); 3,84 (s, 2H); 4,24 (bs, 2H); 4,42 (s, 2H); 6,89 (d, 2H, J=8,3Гц); 7,27 (d, 2H, J=8,3Гц); 9,00 (bs, 1H). MS(ES) 209 (M).

Підготовчий синтез 248

Гідразид триізопропілсиланілоксіоцтової кислоти

Додають 4,1г імідазолу (3екв.) до розчину 1,8г метилгліколяту (HOCH₂CO₂Me; 1екв.) в 30мл DMF. Після цього додають 6,4мл (1,5екв.) триізопропілсиліхлориду та перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Виливають в 30мл насиченого NaHCO₃ та екстрагують Et₂O (2×35мл). Промивають об'єднані органічні шари 1-н. розчином HCl, водою та розсолем (25мл кожного). Видаляють розчинник з одержанням захищеного силілом метилгліколяту, який потім розчиняють у 20мл THF. До цього розчину додають 1,6мл NH₂NH₂ (2,5екв.). Нагрівають реакційну суміш зі зворотним холодильником протягом ночі. Охолоджують до кімнатної температури, потім виливають в насичений NaHCO₃ (30мл) та екстрагують Et₂O (3×20мл). Видаляють розчинник з одержанням неочищеного гідразиду, який очищують перекристалізацією із суміші EtOAc/гексан з одержанням 2,85г (вихід 58%) бажаного продукту. MS (ES) 247,1 (M+1); R_f=0,11 (2:1 гексан: EtOAc).

Загальний Підготовчий синтез X

Розчиняють 1екв. придатного вихідного аміду в 1,2-дихлоретані (0,05-0,21M). Додають PCl₅ (1екв.) та перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Після цього додають 1,8-3екв. бажаного гідразиду. Перемішують при 70°C протягом ночі. Виливають у водний розчин NaHCO₃ та екстрагують CH₂Cl₂. Промивають органічний шар 1-н. розчином HCl, а потім розсолем. Сушать Na₂SO₄ та концентрують. Очищують радіальною хроматографією, застосовуючи градієнт від 1:1 до 1:5 гексан: EtOAc.

За методикою Загального Підготовчого синтезу X можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
249	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[4-(2-хлор-бензил)-5-триізопропіл-силанілоксиметил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	MS (ES) 749,2 (M+1) R _f =0,37 (1:1 гексан:EtOAc)
250	{3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-[4-(2-хлор-бензил)-триізопропіл-силанілоксиметил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-диметиламін	MS (ES) 716,3 (M+1) R _f =0,64 (1:1 гексан:EtOAc)

Загальний Підготовчий синтез Y

Розчиняють придатний амід у толуолі (0,04M-0,1M). Додають 0,8екв. реактиву Лавессона. Нагрівають реакційну суміш до 110°C протягом 12-24год або до завершення реакції за даними ТШХ. Охолоджують до кімнатної температури, виливають в 20мл води та екстрагують Et₂O. Промивають об'єднані органічні шари розсолем, сушать Na₂SO₄ та очищують радіальною хроматографією, застосовуючи суміш гексан: EtOAc (4:1), з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу Y можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
251	2-хлор-бензиламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-тіокарбонової кислоти	MS (IS) 555,0 (M+1) $R_f=0,34$ (3:1 гексан:EtOAc)
252	n-толіламід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-тіокарбонової кислоти	MS (IS) 555,0 (M+1)
253	((S)-1-феніл-етил)-амід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-тіокарбонової кислоти	MS (IS) 535,2 (M+1) $R_f=0,38$ (3:1 гексан:EtOAc)
254	(2-хлорфеніл)-амід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-тіокарбонової кислоти	MS (IS) 541,0 (M+1) $R_f=0,37$ (4:1 гексан:EtOAc)
255	(3,4-дихлорфеніл)-амід 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-тіокарбонової кислоти	MS (IS) 577,0 (M+1) $R_f=0,32$ (3:1 гексан:EtOAc)

Підготовчий синтез 256

1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбальдегід

Додають боргідрид натрію (1,70г, 0,045моль) до розчину етилового складного ефіру 1-(3,5-біс-трифторметилбензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (5,0г, 0,011моль) в EtOH (70мл). Нагрівають зі зворотним холодильником та перемішують протягом 2год. Охолюють до кімнатної температури. Додають реакційну суміш до 0,5-н. HCl (200мл) та метиленхлориду (200мл). Розділяють шари та екстрагують водний шар метиленхлоридом (50мл). Змішують органічні шари, сушать (сульфат магнію), фільтрують та концентрують з одержанням [1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-метанолу. Розчиняють [1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-метанол (3,90г, 0,0097моль) у DMSO (30мл) та додають N,N-діізопропілетиламін (6,77мл, 0,039моль). До цього розчину додають комплекс триоксиду сірки з піридином (3,09г, 0,019моль) у DMSO (30мл). Перемішують протягом 2год. Додають реакційну суміш до етилацетату (150мл) та 0,5-н. HCl (200мл) і розділяють шари. Екстрагують водний шар етилацетатом (50мл). Змішують органічні шари і промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100мл) та 1,0-н. HCl (100мл). Сушать органічні шари (сульфат магнію), фільтрують та концентрують з одержанням вказаної в заголовку сполуки: ^1H ЯМР (500МГц, DMSO) δ 9,91 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,55-7,49 (m, 5H), 5,86 (s, 2H); Мас-спектрометрія (m/e): 400 (M^+ +1).

Підготовчий синтез 257

1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбальдегід

Розчиняють [1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-морфолін-4-іл-метанол в THF. Охолюють до -78°C , повільно додають 28,3мл (4екв.) 1М гідриду діізобутилалюмінію у толуолі і перемішують 2,5год. Встановлюють на льодяну баню при 0°C і дають можливість реакційній суміші повільно нагріватися при перемішуванні протягом ночі. Повільно гасять доданням приблизно 5мл 1-н. розчину HCl все ще при 0°C , з подальшим нагріванням до кімнатної температури. Виливають в 50мл 1-н. розчину NaOH. Екстрагують EtOAc, потім промивають органічний шар 1-н. розчином HCl. Концентрують органічний шар з одержанням бажаного альдегіду, який може бути використаний без додаткового очищення. MS (IS) 409,2 (M+1). $R_f=0,61$ (1:1 гексан:EtOAc).

Загальний Підготовчий синтез Z

Додають 2екв. гідроксиду гідроксиламіну до суміші придатного альдегіду з MeOH. Після цього додають 2екв. NaOAc та перемішують при кімнатній температурі до витрачання альдегіду за даними ТШХ. Виливають реакційну суміш у NaHCO_3 та екстрагують EtOAc, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують. Перекристалізують розчиненням у мінімальній кількості підігрітого EtOAc, доданням подвійної кількості гексану та охолодженням до -40°C з одержанням бажаного оксиму.

За методикою Загального Підготовчого синтезу Z можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
258	оксим 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбальдегіду	MS (IS) 424,2 (M+1) $R_f=0,43$ (1:1 гексан:EtOAc)
259	оксим 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбальдегіду	MS (IS) 413,0 (M-1) $R_f=0,32$ (1:1 гексан:EtOAc)
260	оксим 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбальдегіду	MS (IS) 416,0 (M+1) $R_f=0,05$ (1:1 гексан:EtOAc)
261	оксим 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбальдегіду	т.пл. 140°C ТШХ: $R_f=0,35$ (2:1 гексан/EtOAc) MS (IS): 373,0 (M+1)

Підготовчий синтез 262

Оксим 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбальдегіду

Додають Зекв. комплексу триоксиду сірки з піридином (Aldrich) до розчину [1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-метанолу в DMSO, після чого додають 10екв. TEA. Перемішують протягом 6год, виливають в 15мл 1-н. розчин HCl та екстрагують EtOAc (2×20мл). Видаляють розчинник, та розчиняють неочищений альдегід у MeOH. Додають 1,5екв. гідрохлориду гідроксиламіну та перемішують протягом 6год. Виливають у 50мл води та екстрагують EtOAc. Очищують радіальною хроматографією (1:1 гексан: EtOAc) з одержанням вказаної в заголовку сполуки. MS (IS) 416,1 (M+1). R_f=0,16 (1:1 гексан:EtOAc).

Загальний Підготовчий синтез AA

Додають NCS (1екв.) двома порціями до розчину відповідного оксиму в DMF. Нагрівають короткочасно феном для сприяння ініціюванню реакції. Перемішують протягом ночі, додають ще 1екв. NCS та перемішують 5год. Розводять CH₂Cl₂, після чого промивають водою та розсолем. Перекристалізують із суміші EtOAc/гексан з одержанням бажаного хлороксиму.

За методикою Загального Підготовчого синтезу AA можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
263	хлорид 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-гідроксिमідоїлу	¹ H ЯМР: (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8,10 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59-7,45 (m, 5H), 7,19-7,16 (m, 2H), 5,54 (s, 2H). R _f =0,16 (1:1 гексан:EtOAc)
264	хлорид 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1H-[1,2,3]триазол-4-гідроксिमідоїлу	т.пл. 150-155°C (розклад) ТШХ: R _f =0,55 (2:1 гексан/EtOAc)

Підготовчий синтез 265

1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-етиніл-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол

До гідриду натрію (188мг 60% розчину у мінеральному маслі, 113мг чистого, 4,70ммоль) в 14мл бензолу та 2,5мл тетрагідрофурану додають краплями диметиловий складний ефір (2-оксо-пропіл)-фосфонової кислоти (743мг, 618мкл, 4,48ммоль) у вигляді розчину у 5мл бензолу при 0°C. Суміш залишається білою, і вивільнюється невелика кількість газу. Через 1год при 0°C додають тозилазид (940мг, 4,70ммоль) у вигляді розчину у 2,5мл бензолу та відстороняють баню. Через 2,3год пропускають суміш через шар целіту з елюванням тетрагідрофураном, бензолом та діетиловим ефіром. Концентрують та наносять на 4мм планшет хроматотрона і елюють 100мл гексану, а потім 200мл кожної з таких сумішей: EtOAc/гексан (20:80), EtOAc/гексан (30:70), гексан/EtOAc (50:50), EtOAc/гексан (85:15), та 250мл EtOAc з одержанням 794мг диметилового складного ефіру (1-діазо-2-оксо-пропіл)-фосфонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. Цей матеріал можна використати безпосередньо. Точна маса 192,03: мас-спектрометрія (ASPCI): m/z= 165,0 (M+1 (-N₂)).

До диметилового складного ефіру (1-діазо-2-оксо-пропіл)-фосфонової кислоти (794, 4,20ммоль) у 70мл метанолу додають 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-карбальдегід (1,44г, 3,60ммоль) у вигляді розчину у 5мл метанолу. До цієї суміші додають карбонат калію (995мг, 7,20ммоль) та перемішують розчин протягом 18год. Розбавляють діетиловим ефіром, насиченим NaHCO₃ та екстрагують діетиловим ефіром тричі, промивають органічні фази знову насиченим NaHCO₃ та сушать змішані органічні фази MgSO₄. Фільтрують та концентрують. Очищують хроматографією (силікагель, гексан/EtOAc градієнт) для одержання 764мг вказаної в заголовку сполуки. Точна маса 395,09; спектр (ASPCI): m/z=396,1 (M+1), 394,0 (M-1); ¹H ЯМР (250МГц, CDCl₃) δ 7,73 (s, 1H), 7,55-7,40 (m, 3H), 7,42-7,30 (m, 3H), 5,52 (s, 2H), 3,21 (s, H).

За методикою Підготовчого синтезу 265 можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
266	4-[3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-етиніл-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин	Точна маса 396,08; спектр (ASPCI): m/z=397,1 (M+1), 395,1 (M-1); ¹ H ЯМР (250 МГц, CDCl ₃) δ 8,72 (d, J=6,0 Гц, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,22 (d, J=6,0 Гц, 2H), 5,64 (s, 2H), 3,22 (s, 1H)
267	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-4-етиніл-1H-[1,2,3]триазол	MS (IS) 353,9 (M+1). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 3,42 (s, 1H)

Загальний Підготовчий синтез BB

Розчиняють придатний алкін (9,76ммоль) в THF (50мл) та охолоджують до -78°C. Додають розчин MeMgBr (Зекв., 3,0М в діетиловому ефірі) та перемішують при -78°C протягом 1,5год, потім додають 2-хлорбензальдегід (Зекв.). Перемішують розчин при -78°C протягом 1год, потім при кімнатній температурі протягом 2год. Розбавляють розчин діетиловим ефіром (100мл) та промивають 1-н. розчином HCl (30мл), насиченим розчином NaHCO₃ (50мл) та розсолем (50мл). Сушать, фільтрують та концентрують органічну фазу, після чого очищують неочищений матеріал флеш-хроматографією (силікагель, градієнт гексан/EtOAc) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу BB, можуть бути одержані та виділені нижченаведені

сполуки.

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
268	3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-1-(2-хлорфеніл)-проп-2-ін-1-ол	MS (IS) 493,9 (M+1). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, J=2,0, 7,8), 7,75 (s, 2H), 7,38 (dd, 1H, J=1,5, 7,3), 7,30 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 2,60 (br s, 1H)
269	3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-1-(2-хлорфеніл)-проп-2-ін-1-ол	MS (IS) 536,0 (M+1); ¹ H ЯМР (250 МГц, CDCl ₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,35-7,48 (m, 3H), 7,09-7,34 (m, 5H), 5,90 (s, 1H), 5,57 (s, 2H)
270	3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-1-(2-хлорфеніл)-проп-2-ін-1-ол	MS (IS) 537,0 (M+1) 535,0 (M-1); ¹ H ЯМР (250 МГц, CDCl ₃) δ 8,65 (d, J=6,25 Гц, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,10-7,35 (m, 5H), 5,92 (s, 1H), 5,63 (s, 2H)

Загальний Підготовчий синтез CC

В атмосфері N₂ завантажують у висушену у духовій шафі колбу оксалілхлорид (2M у CH₂Cl₂, 1,2екв.) та охолоджують на бані із сухого льоду з ацетоном. Додають повільно за допомогою шприца DMSO (3екв.) та перемішують 45хв. Додають повільно за допомогою шприца придатний спирт (1екв.) у безводному CH₂Cl₂ (0,4M) та перемішують 1год. Додають повільно за допомогою шприца TEA (5екв.) та перемішують 90хв при нагріванні до кімнатної температури. Гасять насиченим водним розчином NH₄Cl та H₂O, екстрагують діетиловим ефіром, промивають об'єднані органічні фази розсоллом, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують у вакуумі. Очищують флеш-хроматографією (силікагель, градієнт EtOAc/гексан) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу CC можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
271	3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-1-(2-хлорфеніл)-пропіон	MS (IS) 534,0 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,03 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63-7,30 (m, 10H), 5,70 (s, 2H)
272	3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-1-(2-хлорфеніл)-пропіон	MS (IS) 534,9 (M+1), ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃): δ 8,86 (d, J=6,0 Гц, 2H), 8,02 (ap d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,56-7,31 (m, 5H), 5,74 (s, 2H)

Підготовчий синтез 273

3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-1-(2-хлорфеніл)-пропіон

Розчиняють 3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-1-(2-хлорфеніл)-проп-2-ін-1-ол (1екв.) у CH₂Cl₂ (50мл) та додають перйодатний реактив Десса-Мартіна (1,3екв.). Перемішують при кімнатній температурі протягом 3год та розбавляють EtOAc (100мл). Промивають органічний розчин 1-н. розчином NaOH (50мл) та насиченим розчином NaHCO₃ (50мл), після чого сушать, фільтрують та концентрують. Очищують неочищений матеріал флеш-хроматографією з одержанням вказаної в заголовку сполуки. MS (IS) 491,8 (M+1). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,11 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 5,65 (s, 2H).

Загальний Підготовчий синтез DP

Розчиняють 1,1екв. придатного алкіну в THF. Охолоджують до 0°C, повільно додають 1,5екв. LDA (1,5M в циклогексані) та перемішують 30хв. Додають придатний альдегід (1екв.). Перемішують 20хв, потім дають нагрітися до кімнатної температури та перемішують протягом ночі. Виливають у 1-н. розчин HCl та екстрагують EtOAc. Сушать, фільтрують та концентрують. Потім повторно розчиняють неочищений спирт у толуолі або CH₂Cl₂ та додають 5екв. MnO₂. Обробляють реакційну суміш ультразвуком протягом 5-10хв, потім перемішують протягом ночі, нагріваючи в разі потреби. Фільтрують реакційну суміш через шар целіту та силікагелю. Очищують хроматографією, застосовуючи градієнт від 10:1 до 6:1 до 3:1 гексан:EtOAc, для одержання бажаної сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу DD можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
274	1-(2-хлорфеніл)-4,4-діетокси-бут-2-ін-1-он	¹ H ЯМР: (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8,03, d (J=7 Гц), 1H; 7,47-7,45, m, 2H; 7,40-7,36, m, 1H; 5,47, s, 1H; 3,83-3,75, m, 2H; 3,70-3,63, m, 2H; 1,26, t (J=7 Гц), 6H R _f =0,32 (10:1 гексан:EtOAc)
275	1-(2-хлорфеніл)-4-метил-4-триметилсиланілокси-пент-2-ін-1-он	¹ H ЯМР: (400 МГц, CDCl ₃) δ: 7,76, d (J = 7,9 Гц), 1H; 7,25, d (J=3,6 Гц), 2H; 7,20-7,15, m, 1H; 1,39, s, 6H; 0,00, s, 9H. R _f =0,74 (6:1 гексан:EtOAc)
276	(±)-4-(трет-бутоксид)-1-(2-хлорфеніл)-пент-2-ін-1-он	ТШХ: R _f =0,57 (гексан/EtOAc) MS/ES: 208,9 [M-C(CH ₃) ₃] ⁺
277	4-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-1-(2-хлорфеніл)-бут-2-ін-1-он	ТШХ: R _f =0,67 (5:1 гексан/EtOAc) MS/ES: 309,1 (M+1)
278	1-(2-хлорфеніл)-бут-2-ін-1-он	т.пл. 35°C ТШХ: R _f =0,50 (5:1 гексан/EtOAc) MS/ES: 178,9 (M+1). Одержаний із застосуванням бутинілмагній-бромиду (Aldrich)
279	1-(2-хлор-4-фторфеніл)-бут-2-ін-1-он	т.пл. 91-93°C ТШХ: R _f =0,51 (5:1 гексан/EtOAc) MS/ES: 196,9 (M+1). Одержаний із застосуванням бутинілмагній-бромиду (Aldrich)
280	4-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-1-(2-хлор-4-фторфеніл)-бут-2-ін-1-он	ТШХ: R _f =0,70 (5:1 гексан/EtOAc) MS/ES: 327,0 (M+1)

Підготовчий синтез 281

1-(2-хлорфеніл)-4-гідрокси-4-метил-пент-2-ін-1-он

Додають 1,5екв. гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну до розчину 2-хлорбензоїлхлориду у CH₂Cl₂. Охолоджують до 0°C, потім повільно додають 2екв. піридину та перемішують протягом ночі при повільному нагріванні до кімнатної температури. Виливають в 100мл води та екстрагують CH₂Cl₂. Сушать органічний шар Na₂SO₄, фільтрують та концентрують. Повторно розчиняють неочищений амід в THF. В окремій колбі охолоджують розчин 1,2екв. [(1,1-диметил-2-пропініл)окси]триметилсилану в THF до -78°C. Повільно додають 1,2екв. LDA (1,5М в циклогексані), перемішують 10хв, потім нагрівають до 0°C. Перемішують при 0°C протягом 40хв, потім переносять за допомогою канюлі в розчин аміду (також при 0°C). Дають можливість реакційній суміші нагріватися до кімнатної температури при перемішуванні протягом ночі. Виливають в насичений NH₄Cl та екстрагують EtOAc. Очищують радіальною хроматографією, застосовуючи градієнт від 6:1 до 3:1 гексан:EtOAc з одержанням вільного алкініл-спирту. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,98-7,97, m, 1H; 7,44-7,33, m, 3H; 1,62, s, 6H. R_f=0,14 (4:1 гексан: EtOAc).

Підготовчий синтез 282

1-(2-хлорфеніл)-3-(N-метокси-N-метил-аміно)-2-пропенон

Обробляють розчин 2-хлор-N-метокси-N-метил-бензаміду (1,0екв.) в THF етинілмагнійбромідом (7,0 кв.) при 0°C. Перемішують суміш протягом 2год, потім нагрівають до кімнатної температури. Повільно додають насичений водний розчин NH₄Cl. Екстрагують діетиловим ефіром. Сушать об'єднані органічні шари безводним MgSO₄, фільтрують та концентрують у вакуумі. Очищують хроматографією на силікагелі для одержання бажаної сполуки. MS (IS) 226,1 (M+1); ТШХ (50% EtOAc у гексані): R_f=0,1.

Підготовчий синтез 283

(1,1-диметил-2-нітро-етокси)-триметил-силан

До розчину нітрометану (100г, 1,64ммоль) та ацетону (5мл) додають каталітичну кількість тетраметилгуанідину. Використовуючи шприц-насос, додають до розчину при перемішуванні ацетон (115мл, 1,64ммоль) протягом 72год при кімнатній температурі. Окремо змішують хлортриметилсилан (206мл, 1,64ммоль) та імідазол (123г, 1,8ммоль) при 0°C. Переносять суміш нітрометан/ацетон у суміш силіл-імідазол та перемішують цей новий розчин 18год при кімнатній температурі. Потім охолоджують реакцію до 0°C, розбавляють холодним діетиловим ефіром (450мл) та промивають холодним 1-н. розчином HCl (200мл×2). Промивають органічний шар розсолем (300мл). Обережно концентрують неочищений матеріал у вакуумі без нагрівання. Очищують дистиляцією з одержанням вказаної в заголовку сполуки. R_f=3,85 (GC початкова температура 100°C (5хв), 20°/хв, кінцева температура 180°C (5хв)).

Загальний Підготовчий синтез EE

Змішують розчин придатного алкіну (1екв.) та (1,1-диметил-2-нітро-етокси)триметилсилану (1,5екв.) в бензолі або толуолі (0,25М). Додають 1,4-фенілендіізоціанат (3екв.) та перемішують при кімнатній температурі протягом 10хв. Додають каталітичну кількість триетиламіну та доводять розчин до кипіння. Через 18год додають додатково 1,5екв. згаданої нітросполуки, 1,4-фенілендіізоціанат (2екв.) і ще триетиламін (каталітичну кількість). Повторюють попередню операцію при необхідності до вичерпання алкіну. Гасять ще теплу реакційну суміш H₂O та перемішують протягом 30хв, даючи можливість реакційній суміші охолотитися. Розбавляють CH₂Cl₂, додають 1-н. HCl та пропускають розчин через осушувальний картридж типу Varian ChemElute®. Промивають осушувальний картридж декілька разів CH₂Cl₂, потім концентрують органічний шар. Очищують залишок хроматографією (силікагель, градієнт гексан/EtOAc) з одержанням бажаної сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу EE одержані і виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт. №	Продукт (хімічна назва)	Фізичні характеристики
284	[4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(1-метил-1-триметилсиланілоксиетил)-ізоксазол-5-іл]-(2-хлорфеніл)-метанон	R _f =0,23 (2:1 гексан/EtOAc) MS (IS) 708,2 (M+1)
285	[4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(1-метил-1-триметилсиланілокси-етил)-ізоксазол-5-іл]-(2-хлорфеніл)-метанон	R _f =0,70 (2:1 гексан/EtOAc) MS (IS) 707,2 (M+1)

Загальний Підготовчий синтез FF

Змішують придатний алкін (1екв.), в бензолі або толуолі (0,1М) із придатною нітросполукою (1,5екв.), 1,4-фенілендіізоціанатом (3екв.) та TEA (10крапель/ммоль А). Нагрівають суміш зі зворотним холодильником. Через 20год додають додаткову кількість нітросполуки (0,5екв.), 1,4-фенілендіізоціанату (1екв.) та TEA, перемішують 6год. Відстороняють джерело тепла, додають H₂O та перемішують 20хв. Фільтрують через целіт, видаляють H₂O, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують у вакуумі. Очищують хроматографією на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу FF можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
286	[5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(тетрагідро-піран-2-ілоксиметил)-ізоксазол-4-іл]-(2-хлорфеніл)-метанон	ТШХ (30% EtOAc/гексан x2), R _f =0,30
287	[5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(тетрагідро-піран-2-ілоксиметил)-ізоксазол-4-іл]-(2-хлорфеніл)-метанон	ТШХ (3% MeOH/CH ₂ Cl ₂), R _f =0,53
288	[5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2,2-диметокси-етил)-ізоксазол-4-іл]-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 665,0 (M+1); ТШХ (30% EtOAc/гексан), R _f =0,42
289	[5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2,2-диметокси-етил)-ізоксазол-4-іл]-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 665,9 (M+1); ТШХ (30% EtOAc/гексан), R _f =0,16
290	[5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-[2-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-етил]-ізоксазол-4-іл]-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 621,0 (M+1); ТШХ (30% EtOAc/гексан), R _f =0,22
291	[4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-[2-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-етил]-ізоксазол-5-іл]-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 621,0 (M+1), ТШХ (30% EtOAc/гексан), R _f =0,19
292	[5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-[2-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-етил]-ізоксазол-4-іл]-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 621,9 (M+1), ТШХ (50% EtOAc/гексан x2), R _f =0,15, 0,24

Загальний Підготовчий синтез GG

Розчиняють придатний хлороксим (1екв.) та бажаний алкін (2екв.) в EtOAc (0,5М). Додають краплями протягом 15хв триетиламін (1,2екв.) у вигляді 1М розчину в EtOAc. Через 18год розбавляють EtOAc (10мл), промивають 1-н. розчином HCl (5мл) та розсолем (5мл). Сушать (MgSO₄), фільтрують та концентрують. Очищують залишок хроматографією (силікагель, гексан/EtOAc градієнт) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Підготовчого синтезу GG можуть бути одержані та виділені нижченаведені сполуки.

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
---------------	---------	------------------------

Підг. синт. №	Продукт	Фізичні характеристики
293	(R,S)-[3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-5-(1- <i>трет</i> -бутоксигетил)-ізоксазол-4-іл]-(2-хлорфеніл)-метанон	ТШХ: $R_f=0,71$ (2:1 гексан/EtOAc) MS/ES: 634,9 (M+1), 578,8 [M-C(CH ₃) ₃]
294	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-5-(<i>трет</i> -бутил-диметил-силанілоксиметил)-ізоксазол-4-іл]}-(2-хлорфеніл)-метанон	ТШХ: $R_f=0,77$ (2:1 гексан/EtOAc) MS/ES: 678,9 (M+1)

Підготовчий синтез 295

1-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-пропан-1,3-діон

Додають діізопропіламід літію (6мл, 1,0М в THF) до розчину 1-(2-хлорфеніл)-етанону (0,929г, 6,01ммоль) в THF (10мл) при -78°C та перемішують протягом 30хв. До вищезгаданого розчину еноляту при -78°C додають розчин метокси-N-метиламіду 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (1,29г, 2,81ммоль) в THF (15мл) за допомогою канюлі. Нагрівають розчин при 70°C та перемішують протягом 4год, потім додають 1-н. HCl (6мл) та перемішують протягом додаткових 30хв. Концентрують суміш у вакуумі до 1/4 об'єму, розбавляють EtOAc (60мл) та промивають водою (30мл), насиченим NaHCO₃ (30мл) та розсолем (30мл). Сушать, фільтрують та концентрують органічну фазу, очищують неочищений матеріал флеш-хроматографією, використовуючи лінійний градієнт від 20% до 80% EtOAc/гексан з одержанням вказаної в заголовку сполуки (1,07г, 69%) у вигляді оранжевої піни. MS (IS) 553,2 (M+1), MS (ES-) 551,2 (M-1). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 15,5 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H, J=1,3, 4,8), 8,54 (d, 1H, J=2,2), 7,81 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H, J=2,0, 7,7), 7,57 (dt, 1H, J=2,0, 7,9), 7,44 (m, 4H), 7,38 (dt, 1H, J=1,8, 7,5), 7,33 (dt, 1H, J=1,5, 7,5), 7,19 (s, 1H), 5,59 (s, 2H).

Підготовчий синтез 296

1-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-2-бром-3-(2-хлорфеніл)-пропан-1,3-діон

Додають бром (28мкл, 0,54ммоль) до суміші 1-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-пропан-1,3-діону (256мг, 0,463ммоль) в 1:1 CH₂Cl₂:H₂O (4мл). Перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 30хв, потім розбавляють додатковою кількістю CH₂Cl₂ (20мл) та промивають NaHCO₃ (20мл). Сушать, фільтрують та концентрують органічний шар з одержанням вказаної в заголовку сполуки (287мг, 98%). MS (IS) 553,2 (M+1), MS (ES-) 551,2 (M-1). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,80 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,46 (m, 7H), 7,04 (s, 1H), 5,60 (m, 2H).

Підготовчий синтез 297

1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-[1,3]діоксолан-2-ілметил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-метанон

У посудині для роботи під тиском змішують 1-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-пропіон (1екв.) у толуолі (0,1М) та 2-азидо-метил-[1,3]діоксолан (2екв.). Нагрівають на бані з температурою 120°C протягом 48год. Потім концентрують та очищують хроматографією на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки. MS (IS) 663,6 (M+1), ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,85 (br s, 1H), 7,78 (dd, J=7,7, 1,6Гц, 1H), 7,61-7,49 (m, 3H), 7,41-7,10 (m, 7H), 5,46 (s, 2H), 5,32 (t, J=3,0Гц, 1H), 4,97 (d, J=3,0Гц, 2H), 3,70 (m, 4H).

Підготовчий синтез 298

2-(2-хлор-бензоіл)-піридин-3-іловий складний ефір трифтор-метансульфонової кислоти

Додають діізопропілетиламін (0,09мл, 0,52ммоль) до охолодженого до 0°C розчину (2-хлорфеніл)-(3-гідрокси-піридин-2-іл)-метанону (102мг, 0,44ммоль) у CH₂Cl₂ (3мл). Додають краплями ангідрид трифторметансульфонової кислоти (0,09мл, 0,52ммоль) та дають можливість реакційній суміші повільно нагріватися до кімнатної температури. Розбавляють сумішшю 20% i-PrOH/CHCl₃, промивають 0,1-н. розчином HCl (2×) та насиченим розчином NaHCO₃. Сушать об'єднані органічні шари над MgSO₄ та концентрують. Очищують залишок флеш-хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю 0-50% Et₂O/гексан, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (149мг, 93%) у вигляді жовтого масла. MS (IS) 366 (M+1). ТШХ: $R_f=0,30$ (50% Et₂O/гексан).

Підготовчий синтез 299

(2-хлорфеніл)-(3-гідрокси-піридин-2-іл)-метанон

Додають трифтороцтову кислоту (5мл) до розчину (2-хлорфеніл)-[3-(2-триметилсиланіл-етоксиметокси)-піридин-2-іл]-метанону (195мг, 0,54ммоль) в CH₂Cl₂ (3мл), перемішують протягом 30хв. Концентрують; розчиняють у суміші 20% i-PrOH/CHCl₃, промивають насиченим розчином NaHCO₃ (×2). Сушать об'єднані органічні шари над MgSO₄ та концентрують. Очищують залишок флеш-хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю 0-30% Et₂O/гексан, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (102мг, 82%) у вигляді білої твердої речовини. MS (IS) 233,9 (M+1). ТШХ: $R_f=0,20$ (25% Et₂O/гексан).

Підготовчий синтез 300

(2-хлорфеніл)-[3-(2-триметилсиланіл-етоксиметокси)-піридин-2-іл]-метанон

Додають оксид марганцю (II) (463мг, 5,33ммоль) до розчину (2-хлорфеніл)-[3-(2-триметилсиланіл-етоксиметокси)-піридин-2-іл]-метанолу (390мг, 1,07ммоль) у толуолі (20мл), нагрівають зі зворотним холодильником протягом ночі. Фільтрують суміш через целіт та концентрують. Очищують залишок флеш-хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю 0-20% EtOAc/гексан, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (195мг, 49%) у вигляді рожевого масла. MS (IS) 364 (M+1). ТШХ: $R_f=0,45$ (35% EtOAc/гексан).

Підготовчий синтез 301

(2-хлорфеніл)-[3-(2-триметилсиланіл-етоксиметокси)-піридин-2-іл]-метанол

Додають трет-BuLi краплями до охолодженого (-78°C) розчину 4-триметилсиланіл-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметокси)-піридину (1,57г, 5,3ммоль) у Et₂O (15мл, свіжодистильований над Na⁰). Через 1год додають краплями 2-хлорбензальдегід (0,71мл, 6,3ммоль) та дають можливість реакційній суміші повільно нагріватися до кімнатної температури. Через 2год гасять реакцію додаванням краплями води (5мл). Промивають насиченим розчином NaHCO₃ та розсоллом. Сушать об'єднані органічні шари над MgSO₄ та концентрують. Очищають залишок флеш-хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю 0-20% EtOAc/гексан для одержання захищеної силілом проміжної сполуки (1,61г). Розчиняють залишок в розчині тетрабутиламонійфториду (20мл, 1,0M в THF) та перемішують протягом 1год. Концентрують та розчиняють залишок в EtOAc. Промивають 1-н. розчином HCl (3×), насиченим розчином NaHCO₃ та розсоллом. Сушать об'єднані органічні шари над MgSO₄ та концентрують. Очищають залишок флеш-хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю 0-25% EtOAc/гексан, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (394мг, 20%) у вигляді прозорого масла: MS(IS) 366 (M+1). ТШХ: R_f=0,37 (30% Et₂O/гексан).

Підготовчий синтез 302

4-триметилсиланіл-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметокси)-піридин

Додають краплями трет-BuLi до охолодженого до -78°C розчину 3-(2-триметилсиланіл-етоксиметокси)-піридину (1,98г, 8,8ммоль) у Et₂O (25мл, свіжодистильований над Na⁰). Через 1год додають краплями хлортриметилсилан (1,33мл, 10,5ммоль) та дають можливість реакційній суміші повільно нагріватися до кімнатної температури. Через 1,5год додають краплями воду (5мл) для гасіння реакції. Промивають насиченим розчином NaHCO₃ та розсоллом. Сушать об'єднані органічні шари над MgSO₄ та концентрують. Очищають залишок флеш-хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю 0-30% EtOAc/гексан, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (1,57г, 60%) у вигляді жовтого масла. MS (IS) 298 (M+1). ТШХ: R_f=0,38 (35% EtOAc/гексан).

Підготовчий синтез 303

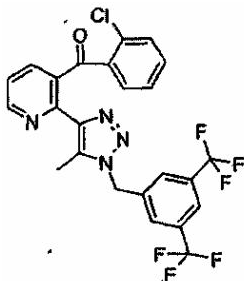
3-(2-триметилсиланіл-етоксиметокси)-піридин

Додають трет-бутилат калію (2,69г, 24ммоль) до охолодженого до 0°C розчину 3-гідроксипіридину (1,90г, 20ммоль) у DMF (30мл) та THF (30мл) при перемішуванні у атмосфері N₂. Додають краплями 2-(триметилсиліл)етокси-метилхлорид (3,72мл, 21ммоль) та дають суміші можливість повільно нагріватися до кімнатної температури протягом ночі. Додають воду для гасіння, перемішують протягом 5хв та концентрують. Розчиняють у суміші 20% i-PrOH/CHCl₃, промивають насиченим розчином NaHCO₃ (2×) та розсоллом. Сушать об'єднані органічні шари над MgSO₄ та концентрують. Очищають залишок флеш-хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю 0-50% EtOAc/гексан, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (3,14г, 70%) у вигляді жовтої рідини. MS(IS) 226 (M+1). ТШХ: R_f=0,43 (50% EtOAc/гексан).

Приклади

Приклад 1

{241-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон



Розчиняють (2-бром-піридин-3-іл)-(2-хлорфеніл)-метанон (148мг, 0,50ммоль) та 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-метил-4-трибутилстананіл-1H-[1,2,3]триазол (449мг, 0,75ммоль) у DMF (5мл) та знегажують розчин, потім додають дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (70мг, 0,10ммоль). Герметизують посудину із сумішшю у атмосфері N₂ та нагрівають при 80°C протягом 24год. Концентрують, розчиняють у CHCl₃, промивають насиченим розчином фториду калію (2×), насиченим розчином бікарбонату калію, розсоллом, сушать над MgSO₄ та концентрують. Очищають залишок флеш-хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю 0-40% EtOAc/гексан з подальшою перекристалізацією із суміші EtOAc/гексан, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (142мг, 54%). MS (IS) 525 (M+1); ТШХ (60% EtOAc/гексан) R_f=0,30.

За методикою Прикладу 1, із застосуванням придатних вихідних матеріалів та каталізатора, одержані та виділені вказані в заголовку сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
2	{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 587 (M+1); ТШХ: R _f =0,18 (5% ACN/CH ₂ Cl ₂)
3	{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 588 (M+1); ТШХ: R _f =0,30 (20% ACN/CH ₂ Cl ₂)
4	{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS(IS) 596 (M+1); ТШХ: R _f =0,46 (20% ACN/CH ₂ Cl ₂)
Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
5	{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 589 (M+1); ТШХ: R _f =0,48 (10% ACN/Et ₂ O)
6	{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піразин-2-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 589 (M+1); ТШХ: R _f =0,60 (10% ACN/Et ₂ O)
7	{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-циклопропіл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 551,0 (M+1); ТШХ: R _f =0,50 (10% MeOH/CHCl ₃)
8	{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-феніл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS(IS) 587 (M+1); ТШХ: R _f =0,29 (75% EtOAc/гексан)
9	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 588 (M+1); ТШХ: R _f =0,24 (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
10	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 596 (M+1); ТШХ: R _f =0,18 (10% ACN/Et ₂ O)
11	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-метил-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 525 (M+1); ТШХ: R _f =0,38 (10% ACN/Et ₂ O)
12	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS(IS) 589 (M+1); ТШХ: R _f =0,17 (10% ACN/Et ₂ O)
13	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піразин-2-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 589 (M+1); ТШХ: R _f =0,35 (10% ACN/Et ₂ O)
14	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 588 (M+1); ТШХ: R _f =0,17 (20%, ACN/Et ₂ O)
15	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-2-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS(IS) 588 (M+1); ТШХ: R _f =0,28 (5% ACN/Et ₂ O)

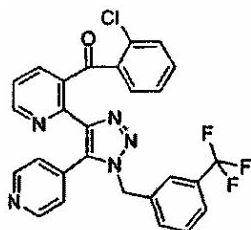
Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
16	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-циклопропіл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-6-метил-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 565,11; мас-спектрометрія (IS): m/z=568,1 (M+1), 566,1 (M-1); ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,20-7,06 (m, 4H), 5,53 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,02-0,91 (m, 2H), 0,56-0,48 (m, 2H)
17	3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-циклопропіл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлор-бензил)-6-метил-піридазин	Точна маса 551,13; мас-спектрометрія (IS): m/z=554,1 (M+1), 552,0 (M-1); ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,62-7,48 (m, 2H), 7,45-6,88 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,60 (m, 1H), 0,85-0,71 (m, 2H), 0,22-0,11 (m, 2H)
18	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-6-метил-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 602,11; мас-спектрометрія (IS): m/z=605,1 (M+1), 603,1 (M-1); ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,25-8,70 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,51-7,65 (m, 3H), 7,08-7,50 (m, 4H), 5,42 (s, 2H), 2,71 (s, 3H)
19	3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлор-бензил)-6-метил-піридазин	Точна маса 588,13; мас-спектрометрія (IS): m/z=591,1 (M+1), 589,1 (M-1); ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,47 (dd, J=6,5, 0,2 Гц, 1H), 8,16 (d, J=0,2 Гц, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,33 (s, 2H), 6,80-7,24 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,40 (s, 3H)
20	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-6-метил-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 603,10; мас-спектрометрія (IS): m/z=604,1 (M+1), 602,1 (M-1); ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,30-9,11 (m, 1H), 8,50-8,72 (m, 2H), 7,77 (s, 2H), 7,67 (dd, J=7,2, 0,8 Гц, 1H), 7,53-7,65 (m, 2H), 7,33-7,52 (m, 2H), 7,10-7,32 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 2,74 (s, 3H)

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
21	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-6-метил-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 603,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=603,1$ (M+1), 601,1 (M-1); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,67 (bd, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,10-7,25 (m, 5H), 5,41 (s, 2H), 2,71 (s, 3H)
22	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-ізопропіл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-6-метил-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 601,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=570,1$ (M+1), 568,1 (M-1); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,77 (s, 1H), 7,60 (dd, $J=7,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,25-7,10 (m, 3H), 5,53 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,25 (d, $J=7,5$ Гц, 6H)
23	3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-ізопропіл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлор-бензил)-6-метил-піридазин	Точна маса 553,15: мас-спектрометрія (IS): $m/z=556,1$ (M+1), 554,1 (M-1); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,82 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,26 (bd, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,00-7,23 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,60 (s, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,10 (d, $J=7,5$ Гц, 6H)
24	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-6-метил-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 601,11: мас-спектрометрія (IS): $m/z=602,1$ (M+1), 600,1 (M-1); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,22 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,43-7,29 (m, 7H), 7,10-7,22 (m, 5H), 5,36 (s, 2H), 2,70 (s, 3H)
25	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-метил-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-6-метил-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 539,09: мас-спектрометрія (IS): $m/z=540,1$ (M+1), 538,0 (M-1); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,78 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,10-7,31 (m, 4H), 5,45 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,57 (s, 3H)
26	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піразин-2-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-6-метил-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 603,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=604,1$ (M+1), 602,0 (M-1); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,45 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,10-7,29 (m, 3H), 5,83 (s, 2H), 2,75 (s, 3H)

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
27	2-{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-бензоіл}-бензонітрил	Точна маса 576,1; мас-спектрометрія (IS): m/z=577,1 (M+1); ¹ H ЯМР (250 МГц, CDCl ₃) δ 7,80-7,10 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,37-6,48 (m, 2H), 5,70 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,35 (s, 1H)
28	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 589,1 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 9,29 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,74 (br s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,62 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,34-7,23 (m, 5H), 5,48 (s, 2H)
29	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 526,0 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 9,31 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (dd, J=7,4, 2,0 Гц, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,34-7,25 (m, 3H), 5,54 (s, 2H)
30	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 589,0 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 9,28 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,73 (br s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 7,85-7,25 (m, 10H), 5,49 (s, 2H)
31	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піразин-2-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 590,0 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 9,38 (d, J=5,2 Гц, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,66 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H)/ 7,67 (s, 2H), 7,27-7,14 (m, 3H), 5,85 (s, 2H)
32	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 590,0 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 9,30 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83-7,26 (m, 9H), 5,52 (s, 2H)
33	{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-феніл}-феніл-метанон	MS (IS) 552,0 (M+1) ТШХ R _f =0,1 (6% ацетон у гексані)
34	{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-феніл-метанон	MS (IS) 554,1 (M+1) ТШХ R _f =0,1 (20% діетиловий ефір у гексані)
35	{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-о-толіл-метанон	MS (IS) 568,0 (M+1); ТШХ (50% ацетон у гексані): R _f =0,3
36	{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-метокси-феніл)-метанон	MS (IS) 584,0 (M+1); ТШХ (50% ацетон у гексані): R _f =0,3

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
37	{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-трифторметил-феніл)-метанон	MS (IS) 622,0 (M+1); ТШХ (50% ацетон у гексані): R _f =0,3
38	{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-фторфеніл)-метанон	MS (IS) 572,0 (M+1); ТШХ (50% ацетон у гексані): R _f =0,3
39	{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(3-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 588,0 (M+1); ТШХ (50% ацетон у гексані): R _f =0,3
40	{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(4-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 588,0 (M+1); ТШХ (50% ацетон у гексані): R _f =0,3
41	{5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піримідин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 589,0 (M+1), MS (ES-) 587,1 (M-1). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,21 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,65 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H, J=1,4, 7,8), 7,52 (s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 5,58 (s, 2H)
42	{5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піримідин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 589,0 (M+1), MS (ES-) 587,1 (M-1). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,19 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J=1,5, 7,3), 7,47 (s, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 5,56 (s, 2H)
43	{5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піримідин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 590,0 (M+1), MS (ES-) 588,1 (M-1). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,22 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H, J=1,5, 7,6), 7,49 (s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 5,61 (s, 2H)
44	{5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-циклопропіл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піримідин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 552,0 (M+1), MS (ES-) 550,1 (M-1). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,28 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,70 (dd, 1H, J=1,5, 7,8), 7,40 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,46 (m, 2H)
Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
45	3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлор-бензил)-6-метил-піридазин	R _f =0,166 (85% EtOAc/15% Hex); ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,77 (bd, J=7,5 Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,40-7,61 (m, 5H), 7,20-7,35 (m, 3H), 5,73 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 2,72 (s, 3H)
46	4-(2-бензил-феніл)-1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	Точна маса 537,5; мас-спектрометрія (ASPCI): m/z=538,1 (M+1), 536,1 (M-1); ¹ H ЯМР (250 МГц, CDCl ₃) δ 7,76 (s, 1H), 7,82-7,68 (m, 4H), 7,51 (s, 2H), 7,35-7,5 (m, 4H), 7,22-7,33 (m, 2H), 6,9-7,15 (m, 3H), 6,75-6,83 (m, 2H), 6,60-6,69 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,14 (s, 2H)
47	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піразин-2-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 589 (M ⁺ +1) ТШХ: R _f =0,41 (10% ACN/Et ₂ O)

Приклад 48
(2-хлорфеніл)-{2-[5-піридин-4-іл-1-(3-трифторметил-бензил)-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон



Завантажують 1-азидометил-3-трифторметил-бензол (152мг, 0,75ммоль), (2-хлорфеніл)-(2-піридин-4-ілетиніл-піридин-3-іл)-метанон (200мг, 0,63ммоль) та толуол (2мл) у герметизовану трубку. Продувають струменем азоту, герметизують та нагрівають при 150°C протягом ночі. Концентрують досуха та розтирають з діетиловим ефіром, одержуючи вказану в заголовку сполуку (66мг, 20%) у вигляді рожевої твердої речовини: MS(IS) 520 (M+1); ТШХ (5% MeOH/дихлорметан) R_f=0,48.

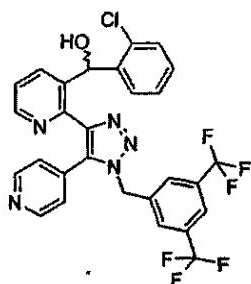
За методикою Прикладу 48, із придатними вихідними матеріалами, одержані і виділені нижченаведені сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
49	(2-хлорфеніл)-{2-[1-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 538 (M+1); ТШХ: R _f =0,46 (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
50	(2-хлорфеніл)-{2-[1-(2-фтор-5-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 538 (M+1); ТШХ: R _f =0,40 (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
51	(2-хлорфеніл)-{2-[1-(4-фтор-3-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 538 (M+1); ТШХ: R _f =0,42 (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
52	(2-хлорфеніл)-{2-[1-(2-фтор-5-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 538 (M+1); ТШХ: R _f =0,46 (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
53	(2-хлорфеніл)-{2-[5-піридин-4-іл-1-(3-трифторметил-бензил)-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 520 (M+1); ТШХ: R _f =0,48 (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
54	(2-хлорфеніл)-{2-[5-піридин-4-іл-1-(3-трифторметокси-бензил)-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 536(M+1); ТШХ: R _f =0,47 (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
55	{2-[1-(2,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 589 (M+1); ТШХ: R _f =0,42 (5% MeOH/CHCl ₃)
56	(2-хлорфеніл)-{2-[1-(4-фтор-3-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 538 (M+1); ТШХ: R _f =0,35 (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
57	{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-2-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 588(M+1); ТШХ (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂) R _f =0,59
58	(2-хлорфеніл)-{2-[1-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-5-ізопропіл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	R _f =0,47 (1:1 гексан/EtOAc) MS (IS) 503,1 (M+1)
59	{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-ізопропіл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 553,1 (M+1) R _f =0,49 (1:1 гексан/EtOAc)
60	(2-хлорфеніл)-{2-[5-піридин-3-іл-1-(3-трифторметил-бензил)-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 520,1, 522,2 (M+1), R _f =0,19 (50% EtOAc/CH ₂ Cl ₂)
61	(2-хлорфеніл)-{2-[1-(3,5-дихлор-бензил)-5-піридин-3-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 520,1 (M+1); ТШХ R _f =0,41 (10% MeOH/CHCl ₃)
62	(2-хлорфеніл)-{2-[1-(3,5-диметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 480,2 (M+1); ТШХ R _f =0,43 (10% MeOH/CHCl ₃)
63	{2-[1-(2,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 588,2 (M+1); ТШХ R _f =0,46 (10% MeOH/CHCl ₃)
64	(2-хлорфеніл)-{2-[1-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS(IS) 538,2 (M+1); ТШХ R _f =0,33 (10% MeOH/CHCl ₃)

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
65	(2-хлорфеніл)-{2-[1-(3,5-дихлор-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 520,1 (M+1); ТШХ $R_f=0,45$ (10%) MeOH/CHCl ₃)
66	(2-хлорфеніл)-{2-[1-(3,5-диметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 480,1 (M+1); ТШХ $R_f=0,51$ (10%) MeOH/CHCl ₃)
61	(2-хлорфеніл)-{2-[1-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 539,1 (M+1); ТШХ $R_f=0,40$ (10%) MeOH/CHCl ₃)
68	(2-хлорфеніл)-{2-[5-піримідин-5-іл-1-(3-трифторметил-бензил)-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 521,0 (M+1); ТШХ $R_f=0,26$ (10%) MeOH/CHCl ₃)
69	(2-хлорфеніл)-{2-[1-(4-фтор-3-трифторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 539,1 (M+1); ТШХ $R_f=0,26$ (10%) MeOH/CHCl ₃)
70	(2-хлорфеніл)-{2-[1-(2-фтор-5-трифторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 539,2 (M+1); ТШХ $R_f=0,51$ (10%) MeOH/CHCl ₃)
71	(2-хлорфеніл)-{2-[5-піримідин-5-іл-1-(3-трифторметокси-бензил)-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 537,1 (M+1); ТШХ $R_f=0,55$ (10%) MeOH/CHCl ₃)
72	{2-[1-(2,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 589,1 (M+1); ТШХ $R_f=0,66$ (10%) MeOH/CHCl ₃)
73	(2-хлорфеніл)-{2-[5-піридин-3-іл-1-(3-трифторметокси-бензил)-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 539,2 (M+1)
74	(2-хлорфеніл)-{2-[1-(3-фтор-5-трифторметил-бензил)-5-метил-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 475,1 (M+1); ТШХ $R_f=0,33$ (85%) EtOAc/гексан)
75	(2-хлорфеніл)-{2-[1-(2-фтор-5-трифторметил-бензил)-5-метил-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 475,1 (M+1); ТШХ $R_f=0,30$ (85%) EtOAc/гексан)
76	(2-хлорфеніл)-{2-[5-метил-1-(3-трифторметил-бензил)-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 457,2 (M+1); ТШХ $R_f=0,33$ (85%) EtOAc/гексан)
77	(2-хлорфеніл)-{2-[1-(4-фтор-3-трифторметил-бензил)-5-метил-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 475,2 (M+1); ТШХ $R_f=0,28$ (85%) EtOAc/гексан)
78	{2-[1-(2,5-біс-трифторметил-бензил)-5-метил-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 525,1 (M+1); ТШХ $R_f=0,75$ (85%) EtOAc/гексан)
79	(2-хлорфеніл)-{2-[5-метил-1-(3-трифторметокси-бензил)-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 473,1 (M+1); ТШХ $R_f=0,45$ (85%) EtOAc/гексан)
Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
80	(2-хлорфеніл)-{2-[1-(3,5-дифтор-бензил)-5-метил-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 425,2 (M+1); ТШХ $R_f=0,39$ (85%) EtOAc/гексан)
81	(2-хлорфеніл)-{2-[1-(3,5-дихлор-бензил)-5-метил-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-метанон	MS (IS) 457,0 (M+1); ТШХ $R_f=0,16$ (50%) EtOAc/гексан)

Приклад 82

{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанол



Додають краплями LiAlH_4 (2,6мл, 2,6ммоль, 1,0М в THF) до перемішаного розчину {2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанону (1,28г, 2,18ммоль) в THF (20мл, безводний) при кімнатній температурі. Через 15хв додають краплями при інтенсивному перемішуванні воду (2,6мл) для гасіння. Додають краплями 1-н. розчин NaOH (2,6мл), потім краплями додають воду (7,8мл). Відфільтровують тверду речовину та промивають THF. Концентрують, розчиняють у CH_2Cl_2 , промивають насиченим розчином NaHCO_3 (2х), сушать над MgSO_4 та концентрують. Очищують тверду речовину флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю 0-15% $\text{ACN}/\text{Et}_2\text{O}$, одержуючи вказану в заголовку сполуку (882мг, 69%); MS (IS) 590 (M+1); ТШХ: $R_f=0,32$ (7,5% $\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$).

Загальний Приклад А

Змішують придатний кето-альдегід (1екв.) з AcOH , потім додають гідазин (1-3екв.) та перемішують при 25-80°C. Через 1-4год концентрують розчин, розчиняють неочищений матеріал в EtOAc і промивають насиченим NaHCO_3 та розсоллом. Сушать, фільтрують та концентрують органічну фазу, після чого очищують неочищений матеріал флеш-хроматографією (силікагель) з одержанням бажаної сполуки.

За методикою Загального Прикладу А, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
83	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[3,4-d]піридазин	MS (IS) 601,3 (M+1), ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,42 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64-7,17 (m, 11H), 5,47 (s, 2H)
84	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[4,5-d]піридазин	MS (IS) 610,0 (M+1); ТШХ (50% EtOAc у гексані): $R_f=0,2$
85	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[4,5-d]піридазин	MS (IS) 601,0 (M+1); ТШХ (33% EtOAc у гексані): $R_f=0,1$
86	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[3,4-d]піридазин	MS (IS) 612,8 (M+1), MS (ES-) 610,9 (M-1); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,55 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,12 (m, 4H)
87	{3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-[3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[3,4-d]піридазин-4-іл]-3H-[1,2,3]триазол-4-іл}-диметил-амін	LC/MS (IS) 568,0 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,56 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H, $J=7,9$, 2,0), 5,52 (s, 2H), 2,81 (s, 6H)
88	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[3,4-d]піридазин	LC/MS (IS) 539,0 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,56 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H, $J=7,8$, 1,8), 7,64 (s, 2H), 7,56 (dt, 1H, $J=7,4$, 1,8), 7,49 (dt, 1H, $J=7,8$, 1,1), 7,39 (dd, 1H, $J=7,4$, 1,1), 5,63 (s, 2H), 2,69 (s, 3H)
89	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піразин-2-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[3,4-d]піридазин	MS (IS) 602,1 (M+1), ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,92 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,65 (dd, $J=2,6$, 1,6 Гц, 1H), 8,59 (dd, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,22 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,51 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 5,92 (s, 2H)
90	3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[3,4-d]піридазин	MS (IS) 601,1 (M+1), ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,59 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75-7,15 (m, 11H), 5,56 (s, 2H)
Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
91	3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[3,4-d]піридазин	MS (IS) 601,9 (M+1), ТШХ $R_f=0,15$ (50% EtOAc /гексан x2)

Загальний Приклад В

Розчиняють придатний гідроксиметилізоксазол (1екв.), у CH_2Cl_2 (0,025М), потім додають періодатний

реактив Десса-Мартіна (1-2екв.) і перемішують при кімнатній температурі протягом 2,5год. Очищують елююванням через колонку з сорбентом "Florisil", і одержують проміжний альдегід: Розчиняють цей матеріал в оцтовій кислоті, додають безводний гідразин (1,5екв.), і перемішують при кімнатній температурі до завершення реакції за даними ТШХ. Концентрують, нейтралізують насиченим водним розчином NaHCO_3 , екстрагують EtOAc , сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують. Очищують хроматографією на силікагелі з одержанням бажаної сполуки.

За методикою Загального Прикладу В, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, можуть бути одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
92	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[3,4-d]піридазин	MS (IS) 602,2 (M+1), ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,52 (s, 1H), 8,75 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (dd, J=7,1, 2,3 Гц, 1H), 7,59-7,50 (m, 4H), 7,34 (dd, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,26 (m, 1H), 5,57 (s, 2H)
93	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[3,4-d]піридазин	MS (IS) 603,1 (M+1), ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,52 (s, 1H), 9,32 (s, 2H), 8,74 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,40 (m, 1H), 5,61 (s, 2H)

Загальний Приклад С

Розчиняють придатний гідроксидізоксазол, що становить інтерес (1екв.), та CH_2Cl_2 (0,025M), потім додають періодатний реактив Десса-Мартіна (1екв.), і перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Очищують елююванням колонку із сорбентом "Florisil" і одержують проміжний альдегід. Розмішують ацетальдегід в оцтовій кислоті (0,2M), додають ацетат амонію (5екв.), і перемішують 2год при 60°C. Концентрують у вакуумі, нейтралізують насиченим водним розчином NaHCO_3 , екстрагують діетиловим ефіром, сушать над MgSO_4 , фільтрують та очищують хроматографією на силікагелі з одержанням бажаної сполуки.

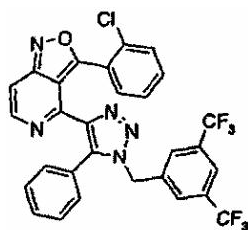
За методикою Загального Прикладу С, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, можуть бути одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
94	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[4,3-c]піридин	MS (IS) 601,1 (M+1), ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,71 (d, J=5,3 Гц, 2H), 8,09 (dd, J=6,6, 1,2 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 4H), 7,42 (d, J=6,7 Гц, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,16 (dd, J=4,3, 1,4 Гц, 2H), 5,55 (s, 2H)
95	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[4,3-c]піридин	MS (IS) 601,1 (M+1), ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,71 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,08 (d, J=6,5, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,52-7,29 (m, 8H), 7,42 (d, J=6,7 Гц, 2H), 5,55 (s, 2H)
96	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[4,3-c]піридин	MS (IS) 602,1 (M+1), ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,30 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,08 (ap d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,52-7,33 (m, 6H), 5,55 (s, 2H)
97	3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[4,3-c]піридин	MS (IS) 600,1 (M+1), ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,35 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58-7,13 (m, 12H), 5,52 (s, 2H)
98	3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[4,3-c]піридин	MS (IS) 600,9 (M+1), ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,76 (br s, 2H), 8,38 (d, J=6,7 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (dd, J=7,5, 1,9 Гц, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,47-7,36 (m, 4H), 7,12 (m, 3H), 5,56 (ap d, 2H)
99	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піразин-2-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[4,3-c]піридин	MS (IS) 602,1 (M+1), ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,92 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,65 (dd, J=2,6, 1,6 Гц, 1H), 8,59 (dd, J=2,6 Гц, 1H), 8,22 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,51 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 5,92 (s, 2H)

Приклад 100

4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[4,3-

с]піридин



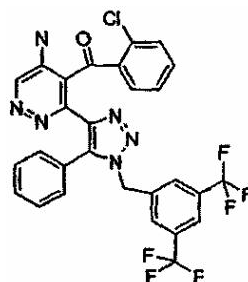
Змішують [4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбоніл]-5-(2-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-ацетальдегід (0,401г, 0,65ммоль) та оцтову кислоту (4,5мл), додають ацетат амонію (0,25г, 3,2ммоль) та перемішують при 65°C протягом 90хв. Концентрують, нейтралізують насиченим водним розчином NaHCO_3 , екстрагують діетиловим ефіром, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують у вакуумі. Очищують на хроматотроні, застосовуючи EtOAc /гексан (10%-85%), з одержанням вказаної в заголовку сполуки: Точна маса 599,1; MS (IS) 600,1 (M+1), ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,15 (d, J=6,6Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,52-7,38 (m, 8H), 7,17 (m, 2H), 5,54 (s, 2H).

За методикою Прикладу 100, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, можуть бути одержані та виділені вказані в заголовку сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
101	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-метил-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[4,3-с]піридин	MS (IS) 537,9 (M+1), MS (ES-) 535,9 (M-1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,33 (d, 1H, J=6,8), 7,87 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,54 (s, 3H)
102	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[4,3-с]піридин	MS (IS) 609,0 (M+1), MS (ES-) 607,0 (M-1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,33 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,05 (m, 4H)
103	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-(1,1-діоксо-1λ ⁶ -тіоморфолін-4-іл)-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[4,3-с]піридин	MS (IS) 657,0 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 8,37 (d, 1H, J=6,8), 7,92 (s, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,47-7,50 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,09 (m, 4H)
Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
104	3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[4,3-с]піридин	MS (IS) 600,1 (M+1), ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,35 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58-7,13 (m, 12H), 5,52 (s, 2H)
105	3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[4,3-с]піридин	MS (IS) 600,9 (M+1), ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,76 (br s, 2H), 8,38 (d, J=6,7 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (dd, J=7,5, 1,9 Гц, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,47-7,36 (m, 4H), 7,12 (m, 3H), 5,56 (ap d, 2H)

Приклад 106

{5-аміно-3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридазин-4-іл]}-(2-хлорфеніл)-метанон



Змішують 4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[3,4-d]піридазин (79мг, 0,1314ммоль), ацетонітрил (2,5мл), воду (131мкл) та гексакарбоніл молібдену (17,4мг, 0,066ммоль), і нагрівають при 73°C. Через 4год охолоджують до кімнатної температури. Пропускають суміш через целіту (1см) та силкагелю (2см). Концентрують темну рідину до об'єму 1,5мл та наносять на 2мм планшет хроматотрона із CH_2Cl_2 та EtOAc і елюють із градієнтом EtOAc /гексан,

одержуючи 70мг рожевої твердої речовини. Точна маса 602,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=603,0$ (M+1), 601,0 (M-1). ^1H ЯМР (250МГц, CDCl_3) δ 8,62 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,28-7,10 (m, 3H), 7,00-6,80 (m, 3H), 6,10 (s, 2H).

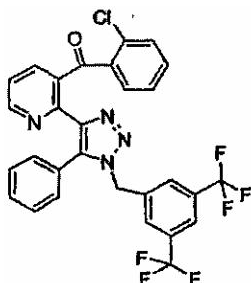
За методикою Прикладу 106, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, можуть бути одержані та виділені вказані в заголовку сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
107	{5-аміно-3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 602,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=603,0$ (M+1), 601,0 (M-1). ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 8,62 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,28-7,10 (m, 3H), 7,00-6,80 (m, 3H), 6,10 (s, 2H)
108	{5-аміно-3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 611,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=611,9$ (M+1), 610,1 (M-1); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,72 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,82-6,70 (m, 2H), 5,89 (bs, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,71-3,62 (m, 4H), 3,03-2,95 (m, 4H)
109	{4-аміно-2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-(1,1-діоксо-1 λ^6 -тіоморфолін-4-іл)-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 658,1: мас-спектрометрія (IS): m/z 658,9 (m=1), 656,8 (M-1); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,22 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,84-6,76 (m, 2H), 6,57 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,64 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,55-3,40 (m, 4H), 3,10-2,96 (m, 4H)
110	{4-аміно-2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 602,1: мас-спектрометрія (IS): m/z 602,9 (m=1), 601,0 (M-1); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,65 (bs, 2H), 8,01 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,91-6,80 (m, 2H), 6,52 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,25 (s, 2H)
111	{4-аміно-2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 609,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=609,9$ (M+1), 608,0 (M-1); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,62-6,78 (m, 2H), 6,53 (d, J=3,3 Гц, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,60-3,69 (m, 4H), 7,6 (m, 4H)
112	{4-аміно-2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 539,1: мас-спектрометрія (IS): m/z 539,9 (m=1), 538,0 (M-1); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,25 (dd, J=7,5, 3,0 Гц, 1H), 6,94-6,78 (m, 3H), 5,80 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,26 (s, 3H)
113	{5-аміно-3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 603,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=604,1$ (M+1), 602,1 (M-1); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,68 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,30 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,37-7,10 (m, 2H), 7,03-6,81 (m, 3H), 6,02 (bs, 2H), 5,28 (s, 2H)

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
114	{5-аміно-3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-метил-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 540,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=541,1$ (M+1), 539,0 (M-1); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,01 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,41 (dd, J=4,2, 0,9 Гц, 1H), 7,07-6,88 (m, 3H), 6,89-6,65 (bs, 2H), 5,36 (s, 2H), 2,52 (s, 3H)
115	{4-аміно-2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 603,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=604,1$ (M+1); ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 9,19 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 7,98 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,17 (s, 2H), 7,01-6,88 (m, 3H), 6,59 (bs, 1H), 5,81 (bs, 1H), 5,26 (s, 2H)
116	{5-аміно-3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 604,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=605,1$ (M+1); ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 9,23 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,55-7,40 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,31-7,11 (m, 2H), 6,99 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,26 (s, 2H)
117	{5-аміно-3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-диметиламіно-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 569,1: мас-спектрометрія (IS): m/z 567,9 (M-1); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,77 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,78-6,70 (m, 2H), 5,87 (bs, 2H), 5,43 (s, 2H)
118	{4-аміно-2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піразин-2-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 603,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=604,3$ (M+1), $m/z=602,3$ (M-1); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,08 (s, 1H), 8,52 (d, J=14,7 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,19 (s, 2H), 6,74 (s, 3H), 6,59 (d, J=6,0 Гц, 1H), 5,88 (bs, 2H), 5,70 (s, 2H)
119	{4-аміно-2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 602,0: мас-спектрометрія (ESI) m/z 603,1 (M+1), 601,1 (M-1); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,62 (d, J=3,8 Гц, 2H), 7,92 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,07 (d, J=3,8 Гц, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,77-6,80 (m, 2H), 6,50 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,82 (bs, 2H), 5,27 (s, 2H)
120	{4-аміно-2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 639,4: мас-спектрометрія (ASPCI): $m/z=603,1$ (M+1), 601,2 (M-1); ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 8,62 (bd, J=6,0 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,0 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,85-6,92 (m, 2H), 6,50 (d, J=6,8 Гц, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,27 (s, 2H)

Приклад 121

{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон



Розчиняють {4-аміно-2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон (40,0мг, 0,067ммоль) в THF (2мл), додають ізоамілітрит (12,0мг, 13,8мкл, 0,101ммоль) та нагрівають при 72°C протягом 0,5год, потім охолоджують до кімнатної температури. Пропускають суміш через шар целіту (1см) та силікагелю (2см). Концентрують прозору рідину до об'єму 1,5мл, наносять на 2мм планшет хроматотрона із CH_2Cl_2 та EtOAc і елюють із градієнтом EtOAc/гексан, одержуючи 24мг вказаної в заголовку сполуки. Точна маса 586,1: MS (IS): $m/z=586,9$ (M+1); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 8,53 (bs, 1H), 7,87 (d, J=7,4Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,45-7,00 (m, 9H), 5,37 (s, 2H).

За методикою Прикладу 121, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, можуть бути одержані та виділені вказані в заголовку сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
122	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 587,1: мас-спектрометрія (IS): m/z=587,9 (M+1); ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,22 (bs, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67-7,52 (m, 2H), 7,51-7,05 (m, 10H), 5,37 (s, 2H)
123	{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піримідин-5-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 588,1: мас-спектрометрія (IS): m/z=589,1 (M+1), 587,1 (M-1); ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,22 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,48 (dd, J=2,5, 0,8 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=3,6, 0,9 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,27 (dd, J=4,2, 3,0 Гц, 1H), 7,23-7,10 (m, 3H), 5,42 (s, 2H)
124	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридазин-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 588,1: мас-спектрометрія (IS): m/z=589,0 (M+1), 587,0 (M-1); ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,08 (d, J=6,9, 1H), 8,52 (bs, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,42 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,23 (s, 2H), 6,90-7,14 (m, 4H), 5,42 (s, 2H)
125	{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піразин-2-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	Точна маса 588,1: мас-спектрометрія (IS): m/z=589,2 (M+1), 587,2 (M-1); ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,89 (bs, 1H), 8,61 (bs, 2H), 8,51 (bs, 1H), 7,98 (dd, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 6,99-7,09 (m, 3H), 5,78 (s, 2H)

Загальний Приклад D

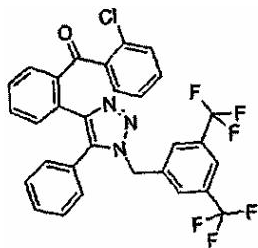
Змішують придатний ацетальдегід (1екв.) та оцтову кислоту (0,03M) з ацетатом амонію (10екв.), і перемішують при 60°C до завершення реакції за даними ТШХ. Концентрують у вакуумі, нейтралізують насиченим водним розчином NaHCO₃ та екстрагують EtOAc. Сушать над MgSO₄, фільтрують та очищають хроматографією на силікагелі.

За методикою Загального Прикладу D, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, можуть бути одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
126	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піразин	MS (IS) 600,0 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,57 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,91 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (dd, J=7,4, 2,0 Гц, 1H), 7,51-7,32 (m, 7H), 7,19 (m, 2H), 7,12 (dd, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 5,51 (s, 2H)
127	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піразин	MS (IS) 601,0 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,73 (dd, J=5,0, 1,4 Гц, 1H), 8,60 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,57 (ap d, 1H), 7,90 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (dd, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,56-7,34 (m, 6H), 7,17 (dd, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 5,56 (brs, 2H)
128	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піримідин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піразин	MS (IS) 601,0 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,73 (d, J=5,2 Гц, 2H), 8,61 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,90 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (dd, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,48-7,35 (m, 2H), 7,22-7,11 (m, 3H), 5,56 (brs, 2H)
129	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піразин-2-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піразин	MS (IS) 602,0 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,82 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,70 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,61 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,60 (dd, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,29 (dd, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=7,8, 0,3 Гц, 1H), 5,94 (s, 2H)

Приклад 130

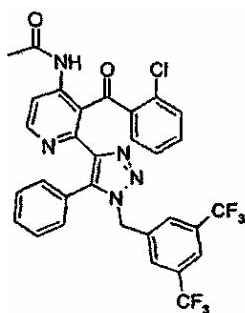
{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-феніл}-(2-хлорфеніл)-метанон



Розчиняють 3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-1-(2-хлорфеніл)-пропіон (100,0мг, 0,188ммоль) у хлорбензолі (2мл), додають пірон (28,2мг, 0,282ммоль) та нагрівають при 130°C. Через 22год додають додатковий пірон (20мкл, 0,240ммоль) і продовжують нагрівання. Через 26год охолоджують до кімнатної температури. Пропускають суміш через шар целіту (1см) та силікагелю (1см). Концентрують прозору рідину до об'єму 1,5мл, наносять на 2мм планшет хроматотрона та елюють градієнтом EtOAc/гексан, одержуючи 32мг вказаної в заголовку сполуки. Точна маса 585,1: мас-спектрометрія (IS): m/z=586,0 (M+1); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 8,91 (bd, J=7,5Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51-7,05 (m, 14H), 6,99 (m, 1H), 5,60 (s, 2H).

Приклад 131

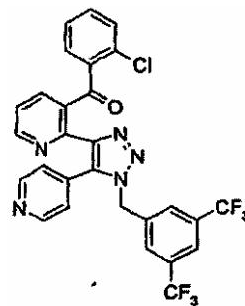
N-[2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлор-бензоїл)-пірвдин-4-іл]-ацетамід



Змішують {4-аміно-2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон (840мг, 0,067ммоль), 2,0мл оцтового ангідриду та ацетат натрію (18,2мг, 0,134ммоль). Герметизують реакційну суміш у трубці з пірексу та нагрівають при 80°C. Через 13год охолоджують до кімнатної температури. Пропускають суміш через шар целіту (1см) та силікагелю (2см). Концентрують прозору рідину до об'єму 1,0мл, наносять на 2мм планшет хроматотрона та елюють градієнтом EtOAc/гексан, одержуючи 26мг вказаної в заголовку сполуки: Точна маса 643,1; мас-спектрометрія (IS): m/z=643,9 (M+1), m/z=641,8 (M-1); ¹H ЯМР (250МГц, CDCl₃) δ 9,69 (s, 0,6H), 8,39 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,15-7,49 (m, 5H), 7,27 (s, 2H), 6,80-7,05 (m, 5H), 5,26 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).

Приклад 132

{2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон

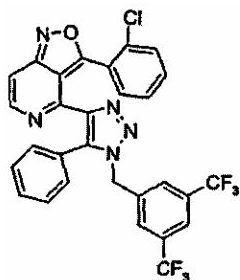


Змішують 4-[3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-трибутилстананіл-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин (489г, 740ммоль) та толуол (1л), додають (2-бромпіридин-3-іл)-(2-хлорфеніл)-метанон (240г, 810ммоль) у толуолі (500мл). Потім додають трис-(добензиліденацетон)-дипаладій (16,95г, 18,5ммоль) та толуол (300мл). Додають три-2-фурилфосфін (17,35г, 74ммоль) у толуолі (200мл) та нагрівають реакційну суміш зі зворотним холодильником (113°C). Після завершення реакції видаляють розчинник шляхом випарювання у роторному апараті, та очищують неочищений продукт флеш-хроматографією на колонці (градієнт дихлорметан/етилацетат). Обробляють матеріал активованим вугіллям в етилацетаті, промивають 5% водним розчином тринатрієвої солі тритіоціануринової кислоти та перекристалізують (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної в заголовку сполуки. MS (IS) 588 (M+1). ТШХ (3% MeOH/CH₂Cl₂) R_f=0,17. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 5,46 (s, 2H); 7,19 (m, 5H); 7,36 (dd, 1H, J=4,9, 7,8); 7,45 (s, 2H); 7,59 (m, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,93 (dd, 1H, J=1,5, 7,8); 8,56 (dd, 1H, J=1,5, 4,9); 8,70 (d, 2H, J=5,9).

Приклад 133

4-[1-(3,5-біс-трифторметилбензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[4,3-

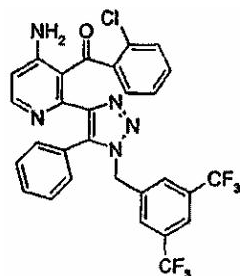
с]піридин



Нагрівають суміш хлориду амонію (200г, 3,74моль) та [1-(3,5-біс-трифторметилбензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-[5-(2-хлорфеніл)-3-[1,3]діоксолан-2-іл-метилізоксазол-4-іл]-метанону (500г, 0,754моль) в оцтовій кислоті (4,0л) та воді (800мл) протягом 2год. Під час охолодження до кімнатної температури додають краплями 5% розчин NaOH (4,0л). Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури фільтрують та сушать з одержанням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3) δ 8,12 (d, J=6,6Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,57 (dd, J=7,3, 0,83Гц, 1H), 7,50-7,38 (m, 8H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (d, J=7,7Гц, 2H), 5,51 (s, 2H). ТШХ з елююванням сумішшю 95:5 метиленхлорид:метанол: $R_f=0,51$.

Приклад 134

{4-аміно-2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон



Перемішують суміш 4-[1-(3,5-біс-трифторметилбензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-хлорфеніл)-ізоксазол[4,3-с]піридину (350г, 0,583моль) та 5% Pt-C (35г) в етилацетаті (3,5л) в атмосфері H_2 (приблизно 5 фунтів на кв. дюйм (34,47кПа)) протягом 20год. Фільтрують через матеріал Hyflo, промивають етилацетатом (3,5л) та концентрують, одержуючи тверду речовину. Розчиняють цю речовину в етилацетаті (7л) та додають Darco® (600г). Перемішують протягом 2год, після чого фільтрують через матеріал Hyflo. Промивають осад на фільтрі етилацетатом (3,5л) та концентрують фільтрати з одержанням вказаної в заголовку сполуки. Точна маса 601,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=602,0$ ($M+1$); ^1H ЯМР (250МГц, CDCl_3) δ 8,0 (d, J=6,0Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,45-7,29 (m, 5H), 7,22 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,90-6,80 (m, 2H), 6,48 (d, J=6,0Гц, 1H), 7,79 (bs, 2H), 5,31 (s, 2H).

Кристалічну форму вказаної в заголовку сполуки можна одержати, як описано нижче. Розчиняють {4-аміно-2-[1-(3,5-біс-трифторметилбензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон (42,2г, 70,1ммоль) в етилацетаті (100мл). Видаляють 25мл етилацетату дистиляцією у роторному випарнику. Додають краплями гексан (50мл) при кімнатній температурі. Перемішують протягом 30хв, фільтрують та сушать з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді кристалічної твердої речовини. Т.пл.=156°C.

Загальний Приклад Е

Розчиняють придатний гідроксімідоїлхлорид (1екв.) та придатний алкін (2екв.) в EtOAc (0,5M). Додають краплями триетиламін (1,2екв.) у вигляді 1M розчину в EtOAc протягом 15хв. Через 18год розбавляють EtOAc (10мл), промивають 1-н. розчином HCl (5мл) та розсоллом (5мл). Сушать (MgSO_4), фільтрують та концентрують. Очищують залишок хроматографією (сілікагель, градієнт гексан/EtOAc) з одержанням бажаної сполуки.

За методикою Загального Прикладу Е, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
135	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-5-метилізоксазол-4-іл}-(2-хлор-4-фторфеніл)-метанон	ТШХ: $R_f=0,2$ (4:1 гексан/EtOAc) MS(IS): 609,0 ($M+1$)
136	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-5-метилізоксазол-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	т.пл. 140-141°C ТШХ: $R_f=0,17$ (4:1 гексан/EtOAc) MS(IS): 548,8 ($M+1$)

Загальний Приклад F

Змішують придатний гідроксімідоїлхлорид (1екв.), EtOAc, та придатний алкін (2екв.). Повільно додають TEA (1,5екв.) шприц-насосом протягом 2-7год та перемішують додатково 2-12год. Гасять суміш водою.

Розділяють шари, та екстрагують з водного шару з EtOAc. Хроматографують неочищений продукт на силікагелі (15-35% EtOAc/гексан) з одержанням захищеного ізоксазолу. Розчиняють залишок в MeOH. Додають TsOH (2екв.) і перемішують протягом 4год. Виливають в 10мл водного розчину NaHCO₃ та екстрагують EtOAc. Хроматографією із застосуванням описаної вище системи розчинників одержують бажаний ізоксазол.

За методикою Загального Прикладу F, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
137	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-5-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 606,9 (M+1) R _f =0,58 (1:1 гексан:EtOAc)
138	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-5-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл}-(2-хлор-4-фторфеніл)-метанон	MS (IS) 624,9 (M+1) R _f =0,54 (1:1 гексан:EtOAc)
139	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-5-діетоксиметил-ізоксазол-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 676,9 (M-1) R _f =0,28 (3:1 гексан:EtOAc)
Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
140	[3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-5-(1-гідрокси-1-метил-етил)-ізоксазол-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 634,9 (M+1) R _f =0,10 (4:1 гексан:EtOAc)
141	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-5-метил-ізоксазол-4-іл}-(2-хлор-4-фторфеніл)-метанон	т.пл. 144°C; ТШХ: R _f =0,24 (5:1 гексан/EtOAc); MS/ES: 566,9 (M+1)

Загальний Приклад G

Змішують придатний оксим та DMF, додають 1,5екв. N-хлорсукциніміду та перемішують при кімнатній температурі до вичерпання оксиму (контролюють ТШХ (5-10год)). Виливають в воду та екстрагують Et₂O. Концентрують з одержанням неочищеного гідроксіімідоілхлориду. Розчиняють цю проміжну сполуку в EtOAc. Додають придатний алкін, потім повільно додають TEA шприц-насосом протягом 6-7год при перемішуванні протягом ночі. Виливають в 1-н. розчин HCl та екстрагують EtOAc. Очищають радіальною хроматографією з одержанням захищеного силілом ізоксазолу. Розчиняють в THF, охолоджують до 0°C та додають 1екв. TBAP (факультативно). Реакційній суміші дають повільно нагріватися до кімнатної температури протягом ночі. Виливають у насичений водний розчин NaHCO₃ та екстрагують EtOAc. Очищають радіальною хроматографією з одержанням бажаного продукту.

За методикою Загального Прикладу G можуть бути одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
142	[3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-5-(1-гідрокси-1-метил-етил)-ізоксазол-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 636,1 (M+1) R _f =0,16 (1:1 гексан:EtOAc)
143	[3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-5-(1-гідрокси-1-метил-етил)-ізоксазол-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 644,2 (M+1) R _f =0,55 (1:1 гексан:EtOAc)
144	[3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-5-(1-гідрокси-1-метил-етил)-ізоксазол-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 636,2 (M+1) R _f =0,28 (1:1 гексан:EtOAc)
145	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-ізоксазол-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	ТШХ (50% EtOAc у гексані): R _f =0,3

Загальний Приклад H

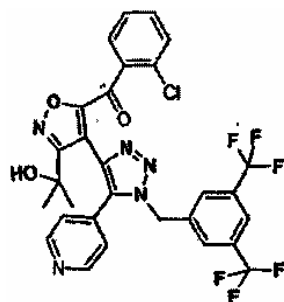
Розводять придатний захищений THP спирт (1екв.) в розчині оцтової кислоти/H₂O/THF (2/1/1). Приєднують зворотний холодильник, встановлюють на баню з температурою 60°C та перемішують 24год. Очищають хроматографією на силікагелі з одержанням бажаної сполуки.

За методикою Загального Прикладу H, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
146	{5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 607,0 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,88 (s, 1H), 7,63-7,46 (m, 4H), 7,41 (s, 2H), 7,29-7,08 (m, 5H), 5,46 (s, 2H), 4,87 (d, J=7,3 Гц, 2H), 3,86 (t, J=7,3 Гц, 1H)
147	{4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-гідроксиметил-ізоксазол-5-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 607,0 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,85 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,45-7,11 (m, 9H), 5,68 (s, 2H), 4,86 (ap s, 2H)
148	{5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-гідрокси-етил)-ізоксазол-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 621,0 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,86 (s, 1H), 7,62-7,45 (m, 4H), 7,40 (s, 2H), 7,29-7,11 (m, 5H), 5,45 (s, 2H), 4,05 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,19 (t, J=5,9 Гц, 2H)
149	{4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-гідрокси-етил)-ізоксазол-5-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 621,0 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,84 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,44-7,07 (m, 9H), 5,66 (s, 2H), 4,03 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,10 (t, J=6,0 Гц, 2H)
150	{5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 607,9 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,78 (dd, J=4,3, 1,8 Гц, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,53 (dd, J=7,6, 2,2 Гц, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,12 (dd, J=4,5, 1,8 Гц, 2H), 7,07 (dd, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,85 (s, 2H)
151	{5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-ізоксазол-3-іл}-метанол	MS (IS) 470,0 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,81 (ap d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,21 (d, J=5,5 Гц, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,77 (s, 2H)
152	{5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-гідрокси-етил)-ізоксазол-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 621,9 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,79 (br s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,12 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 4,01 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,14 (t, J=5,9 Гц, 2H)
Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
153	{4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-гідрокси-етил)-ізоксазол-5-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 621,9 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,66 (br s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,44-7,21 (m, 4H), 7,11 (d, J=4,5 Гц, 2H), 5,70 (s, 2H), 4,03 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,17 (t, J=5,9 Гц, 2H)

Приклад 154

4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(1-гідрокси-1-метил-етил)-ізоксазол-5-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон



Змішують [4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(1-метил-1-триметилсиланілокси-етил)-ізоксазол-5-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон (43мг, 0,06ммоль) та THF (0,60мл) при 0°С в атмосфері N₂ та повільно додають TBAF (0,07мл, 1М у THF). Через 1год гасять суміш H₂O (1мл) та розбавляють EtOAc (2мл). Промивають розчин 1-н. розчином HCl (3мл×3), насиченим водним розчином NaHCO₃ (3мл). Сушать та концентрують, після чого очищують неочищений матеріал хроматографією на силікагелі, застосовуючи градієнт EtOAc/гексан, з одержанням вказаної в заголовку сполуки: R_f=0,32 (2:1 гексан/EtOAc); MS (IS) 636,2 (M+1).

За методикою Прикладу 154, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, одержана і виділена нижченаведена сполука.

Прикл. №	Сполука	Характеристики
155	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(1-гідрокси-1-метил-етил)-ізоксазол-5-іл]-(2-хлорфеніл)-метанон	$R_f=0,62$ (2:1 гексан/EtOAc); MS (IS) 635,2 (M+1)

Загальний Приклад J

Розчиняють придатний силіловий простий ефір у метанолі та додають п-толуолсульфову кислоту (1,5екв.). Перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, потім розбавляють EtOAc та промивають 1-н. розчином NaOH і розсолем. Сушать ($MgSO_4$), фільтрують та концентрують. Очищують залишок хроматографією (силікагель, градієнт гексан/EtOAc) з одержанням бажаної сполуки.

За методикою Загального Прикладу J одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
156	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-5-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл]-(2-хлорфеніл)-метанон	т.пл. 150°C ТШХ: $R_f=0,24$ (2:1 гексан/EtOAc) MS/ES: 564,9 (M+1)
157	{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-5-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл]-(2-морфолін-4-іл-феніл)-метанон	т.пл. 193°C ТШХ: $R_f=0,17$ (2:1 гексан/EtOAc) MS/ES: 615,9 (M+1)

Загальний Приклад К

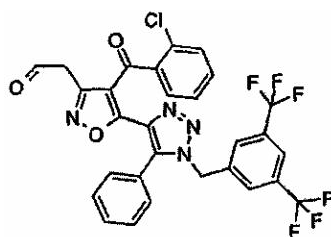
Додають трифтороцтову кислоту (Aldrich, 0,5мл) до придатного трет-бутилового простого ефіру та перемішують при кімнатній температурі. Через 18год розбавляють суміш EtOAc (10мл) та додають 1-н. NaOH до лужної реакції розчину (рН 10). Розділяють шари і промивають органічний шар розсолем (5мл). Сушать ($MgSO_4$), фільтрують та концентрують. Очищують залишок хроматографією (силікагель, градієнт гексан/EtOAc) або перекристалізацією з одержанням бажаної сполуки.

За методикою Загального Прикладу К можуть бути одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
158	(R,S)-[3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-5-(1-гідрокси-етил)-ізоксазол-4-іл]-(2-хлорфеніл)-метанон	т.пл. 131-133°C ТШХ: $R_f=0,34$ (2:1 гексан/EtOAc) MS/ES: 580,8 (M+1)
159	(R,S)-[3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-5-(1-гідрокси-етил)-ізоксазол-4-іл]-(2-морфолін-4-іл-феніл)-метанон	т.пл. 193°C ТШХ: $R_f=0,28$ (2:1 гексан/EtOAc) MS/ES: 629,9 (M+1)

Приклад 160

[5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлор-бензоіл)-ізоксазол-3-іл]-ацетальдегід



Змішують [5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2,2-диметокси-етил)-ізоксазол-4-іл]-(2-хлорфеніл)-метанон (1екв.) в суміші ацетон/ H_2O (4:1) та п-толуолсульфову кислоту (1екв.) при перемішуванні. Приєднують зворотний холодильник та перемішують протягом ночі на масляній бані з температурою 60°C. Нейтралізують насиченим водним розчином $NaHCO_3$, екстрагують етилацетатом, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують у вакуумі. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 9,84 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,56-7,09 (m, 11H), 5,43 (s, 2H), 4,09 (s, 2H).

Загальний Приклад L

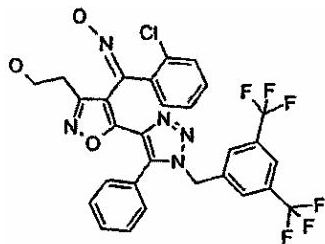
У атмосфері N_2 завантажують у висушену у духовій шафі колбу оксалілхлорид (2M у CH_2Cl_2 , 1,2екв.) та охолоджують на бані із сухим льодом та ацетоном. Повільно додають за допомогою шприца DMSO (3екв.) та перемішують 15хв. Повільно додають за допомогою шприца придатний гідроксиметилізоксазол (1екв.) у безводному CH_2Cl_2 (0,4M) та перемішують 1год. Повільно додають за допомогою шприца TEA (5екв.) та перемішують 2год, даючи можливість нагріватися до кімнатної температури. Гасять H_2O , екстрагують дітиловим ефіром, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують у вакуумі.

За методикою Загального Прикладу L одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
161	5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлор-бензоїл)-ізоксазол-3-карбальдегід	MS (IS) 605,1 (M+1), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 10,06 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (dd, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,48-6,97 (m, 10H), 5,43 (s, 2H)
Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
162	4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-5-(2-хлор-бензоїл)-ізоксазол-3-карбальдегід	MS (IS) 605,1 (M+1), ТПХ R _f =0,47 (50% EtOAc/гексан ×2)

Приклад 163

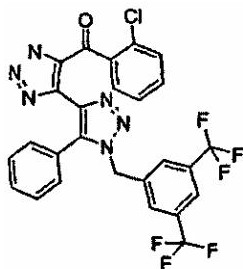
Оксим [5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-гідрокси-етил)-ізоксазол-4-іл]-(2-хлорфеніл)-метанону



До розчину [5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-гідрокси-етил)-ізоксазол-4-іл]-(2-хлорфеніл)-метанону (1екв.) у піридині додають гідрохлорид гідроксиламіну (10екв.), нагрівають зі зворотним холодильником та перемішують протягом ночі. Гасять Н₂О, екстрагують етилацетатом та концентрують. Видаляють залишковий піридин азеотропною дистиляцією з гептаном (2×) у вакуумі. Розчиняють у CH₂Cl₂, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують у заголовку сполуки. MS (IS) 635,96 (M+1), ¹H ЯМР (CD₃Cl): δ 9,59 (br s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,49-6,90 (m, 11H), 5,34 (s, 2H), 3,94 (t, J=5,6Гц, 2H), 3,07 (t, J=5,6Гц, 2H).

Приклад 164

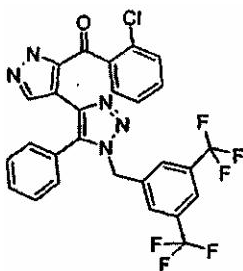
[1'-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5'-феніл-1Н-[4,4'бі[[1,2,3]триазоліл]-5-іл]-(2-хлорфеніл)-метанон



Змішують 3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-1-(2-хлорфеніл)-пропіон (42мг, 0,079ммоль), 1,0мл толуолу та (18,2мг, 21,0мкл, 0,158ммоль) триметилсилілазиду. Суміш нагрівають при 120°С протягом 19год у запаяній трубці і потім охолоджують до кімнатної температури. Концентрують до об'єму 1,0мл та наносять на 1мм планшет хроматона з CH₂Cl₂ та EtOAc і елюють 100мл гексану та 200мл кожної з таких сумішей: EtOAc/гексан (20:80), EtOAc/гексан (30:70), гексан/EtOAc (50:50), EtOAc/гексан (85:15), одержуючи 29,0мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді прозорої безбарвної рідини. Точна маса 576,1: мас-спектрометрія (IS): m/z=577,0 (M+1), 575,0 (M-1); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,93 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,52-7,22 (m, 9H), 5,75 (s, 2H).

Приклад 165

{4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-2Н-піразол-3-іл]-(2-хлорфеніл)-метанон

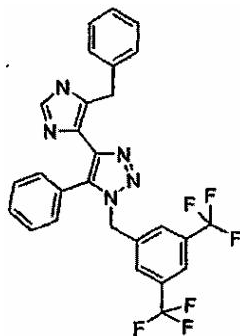


Змішують 3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-1-(2-хлорфеніл)-пропіон

(42мг, 0,079ммоль), 1,0мл суміші (50/50) діетилового ефіру з THF та 2,0М розчин триметилсилілдіазометану у гексані (112,0мкл, 0,225ммоль), і перемішують при кімнатній температурі у запаяній трубці. Через 49год концентрують до об'єму 1,0мл, наносять на 2мм планшет хроматотрона із CH_2Cl_2 та елюють градієнтом EtOAc/гексан, одержуючи 29,0мг прозорої безбарвної рідини. Точна маса 575,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=575,9$ (M+1), 573,9 (M-1); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 8,53 (s, 0,33H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (s, 0,66H), 7,35-6,99 (m, 12H), 5,44 (s, 2H).

Приклад 166

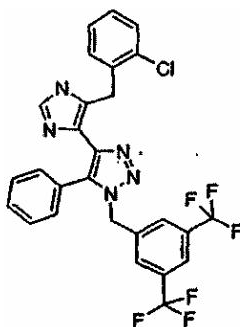
4-(5-бензил-1H-імідазол-4-іл)-1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол



Змішують 4-[4-бензил-4-(толуол-4-сульфоніл)-4,5-дигідро-оксазол-5-іл]-1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол (0,084ммоль), 1,0мл ксилолу та 7-н. розчин аміаку в метанолі (48,0мкл, 0,337ммоль). Нагрівають в запаяній пірексійній трубці при 136°C. Через 18год охолоджують до кімнатної температури, концентрують суміш до об'єму 1,0мл, наносять на 2мм планшет хроматотрона із CH_2Cl_2 та елюють градієнтом EtOAc/гексан із одержанням вказаної в заголовку сполуки. Точна маса 527,2: мас-спектрометрія (IS): $m/z=529,1$ (M+1), 527,1 (M-1); ^1H ЯМР (250МГц, CDCl_3) δ 7,84 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65-7,05 (m, 13H), 5,60 (s, 2H), 4,28 (s, 2H).

Приклад 167

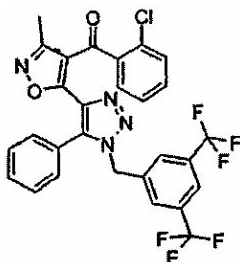
1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[5-(2-хлор-бензил)-1H-імідазол-4-іл]-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол



Змішують 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[4-(2-хлор-бензил)-4-(толуол-4-сульфоніл)-4,5-дигідро-оксазол-5-іл]-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол (0,100ммоль), 2,5 мл ксилолу та 2-н. розчин метиламіну в метанолі (0,2мл, 0,40ммоль) та нагрівають в запаяній пірексійній трубці при 135°C. Через 19год охолоджують до кімнатної температури. Концентрують суміш до об'єму 1,0мл, наносять на 2мм планшет хроматотрона із CH_2Cl_2 і EtOAc та елюють 100мл гексану та 200мл кожної із таких сумішей: EtOAc/гексан (20:80), EtOAc/гексан (30:70), гексан/EtOAc (50:50), EtOAc/гексан (85:15), одержуючи вказану в заголовку сполуку. Точна маса 561,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=563,1$ (M+1), 561,1 (M-1); ^1H ЯМР (250МГц, CDCl_3) δ 7,74 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48-7,32 (m, 6H), 7,30-7,00 (m, 6H), 5,52 (s, 2H), 4,20 (s, 2H).

Приклад 168

{5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-метил-ізоксазол-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон



Змішують 3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-1-(2-хлорфеніл)-пропіон (150мг, 0,281ммоль), 12мл бензолу, нітроетан (32мг, 31мкл, 0,421ммоль), бензол-1,4-діізоціанат (135мг, 0,842ммоль) і потім 6 крапель триетиламіну (приблизно 50мкл) та нагрівають при температурі кипіння бензолу. Через 19год охолоджують до кімнатної температури. Розбавляють цю суміш 0,5мл води, перемішують протягом 10хв та додають одну ложку MgSO_4 . Пропускають суміш через шар целіту (1см),

концентрують до 3мл та очищають за допомогою хроматотрона (EtOAc/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку. Точна маса 590,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=591,0$ (M+1), 589,0 (M-1); ^1H ЯМР (250МГц, CDCl_3) δ 7,81 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,38 (bs, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,15-7,09 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

Загальний Приклад М

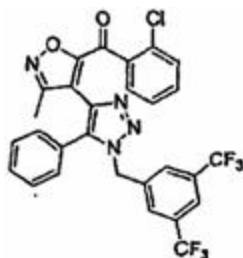
Розчиняють придатний алкін (1екв.) у толуолі (0,1М) та додають до розчину нітроалкокситетрагідропіран (4екв.), бензол-1,4-діізоціанат (4екв.) та триетиламін (4екв.). Нагрівають розчин при 110°C протягом 4год, після чого додають воду (20мл) та фільтрують через шар целіту. Промивають осад на фільтрі EtOAc, потім промивають фільтрат розсоллом. Сушать, фільтрують та концентрують органічний розчин і використовують матеріал безпосередньо в наступній реакції. Розчиняють вищезгаданий матеріал в MeOH (0,1М) та обробляють n-TsOH·H₂O (2екв.). Перемішують розчин при кімнатній температурі протягом 18год. Концентрують розчин та повторно розчиняють неочищений матеріал в EtOAc. Промивають органічний розчин насиченим NaHCO₃, потім сушать, фільтрують та концентрують. Очищають неочищений матеріал флеш-хроматографією з одержанням бажаної сполуки.

За методикою Загального Прикладу М можуть бути одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №.	Продукт	Фізичні характеристики
169	{5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 564,8 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,93 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,90 (d, 2H, J=7,3), 3,74 (t, 1H, J=7,3)
170	{5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-гідрокси-етил)-ізоксазол-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 578,8 (M+1) ⁺ . ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,92 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,26 (m, 1H)

Приклад 171

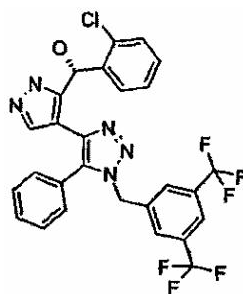
{4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-метил-ізоксазол-5-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон



Змішують 3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-1-(2-хлорфеніл)-пропіон (150мг, 0,281ммоль), 12мл бензолу, нітроетан (32мг, 31мкл, 0,421ммоль), фенілдіізоціанат (135мг, 0,842ммоль) і потім 6 крапель триетиламіну (приблизно 50мкл) та нагрівають при температурі кипіння бензолу. Через 19год охолоджують до кімнатної температури, розбавляють суміш 0,5мл води, перемішують протягом 10хв та додають одну ложку MgSO₄. Пропускають суміш через шар целіту 1см та концентрують. Очищають за допомогою хроматотрона (градієнт EtOAc/гексан) з одержанням вказаної в заголовку сполуки. Точна маса 590,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=591,0$ (M+1), 589,0 (M-1); ^1H ЯМР (250МГц, CDCl_3) δ 7,82 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,49-7,20 (m, 8H), 7,06 (dd, 10,0, 3,0Гц, 2H), 5,62 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

Приклад 172

{4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-2H-піразол-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанол



Розчиняють {4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-2H-піразол-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанол (80мг, 0,140ммоль) в THF (4мл) та MeOH (4мл). Додають NaBH₄ (13,2мг, 0,35ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Додають додатковий NaBH₄ (7,52мг, 0,17ммоль) та перемішують протягом 2,5год. Гасять в 10мл насиченого водного розчину NH₄Cl та 20мл CH₂Cl₂. Екстрагують CH₂Cl₂ та EtOAc. Змішують органічні фази, сушать над MgSO₄, фільтрують через папір та

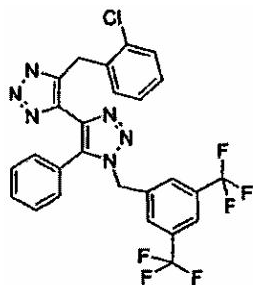
концентрують. Очищують за допомогою хроматотрона (градієнт EtOAc/гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку. Точна маса 577,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=578,0$ (M+1), 576,0 (M-1); ^1H ЯМР (250МГц, CDCl_3) δ 7,81-7,70 (m, 2H), 7,55-7,35 (m, 4H), 7,32-7,05 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,45 (abq, J=18,4, 15,23Гц, 2H).

За методикою Прикладу 172, із застосуванням придатних вихідних сполук, можуть бути одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
173	[1'-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5'-феніл-1H,1'H-[4,4']бі[[1,2,3]триазоліл]-5-іл]-(2-хлорфеніл)-метанол	Точна маса 578,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=579,0$ (M+1), 577,0 (M-1); ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 7,82-7,72 (m, 3H), 7,54-7,38 (m, 5H), 7,35-7,15 (m, 5H), 6,47 (s, 1H), 5,55 (s, 2H)
174	{5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-метил-ізоксазол-4-іл]-(2-хлорфеніл)-метанол	Точна маса 592,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=593,0$ (M+1), 591,0 (M-1); ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 7,75 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,52-7,35 (m, 5H), 7,30-7,10 (m, 5H), 6,27 (s, 1H), 5,52 (abq, J=8,1, 3,0 Гц, 2H)

Приклад 175

1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5'-(2-хлор-бензил)-5-феніл-1H,1'H-[4,4']бі[[1,2,3]триазол



Розчиняють [1'-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5'-феніл-1H,1'H-[4,4']бі[[1,2,3]триазоліл]-5-іл]-(2-хлорфеніл)-метанол (38мг, 0,066ммоль) у 1,5мл CH_2Cl_2 . Обережно додають триетилсилан (23мг, 31,4мкл, 0,197ммоль). Охолоджують до 0°C , додають трифтороцтову кислоту (452мг, 305мкл, 3,96ммоль) та перемішують. Через 15год виливають в 10мл насиченого водного розчину NaHCO_3 та 20мл CH_2Cl_2 . Екстрагують тричі CH_2Cl_2 та один раз EtOAc. Змішують органічні фази, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують. Наносять суміш на 2мм планшет хроматотрона із CH_2Cl_2 та EtOAc і елюють 100мл гексану, а потім 200мл кожної із сумішей EtOAc/гексан (10:90), EtOAc/гексан (20:80), EtOAc/гексан (30:70), гексан/EtOAc (50:50), одержуючи вказану в заголовку сполуку. Точна маса 562,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=563,1$ (M+1), 561,1 (M-1); ^1H ЯМР (250МГц, CDCl_3) δ 7,72 (s, 1H), 7,42-7,28 (m, 5H), 7,24 (m, 1H), 7,16-6,97 (m, 6H), 5,52 (s, 2H), 4,37 (s, 2H).

За методикою Прикладу 175, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, можуть бути одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
176	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[5-(2-хлор-бензил)-1H-піразол-4-іл]-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол	Точна маса 561,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=562,1$ (M+1), 560,1 (M-1); ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 7,80-7,68 (m, 3H), 7,55-7,32 (m, 4H), 7,30-6,90 (m, 6H), 6,40 (s, 0,5H), 5,46 (s, 0,5H), 5,44 (s, 2H), 4,38 (s, 2H)
177	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[4-(2-хлор-бензил)-3-метил-ізоксазол-5-іл]-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол	Точна маса 576,1: мас-спектрометрія (IS): $m/z=577,0$ (M+1), 575,1 (M-1); ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 7,67 (s, 1H), 7,48-7,25 (m, 5H), 7,40 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 1,92 (s, 3H)

Загальний Приклад N

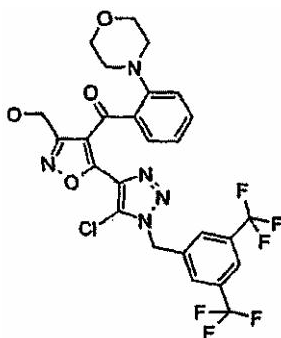
Розчиняють 5-хлортриазол (1екв.) в аміні (20-120екв.) та перемішують при $80-110^\circ\text{C}$ протягом 2-20год. Розбавляють розчин придатним розчинником, наприклад, EtOAc або DMSO, та промивають 1-н. розчином HCl , водою та насиченим NaHCO_3 . Сушать, фільтрують та концентрують органічну фазу, після чого очищують неочищений матеріал флеш-хроматографією з одержанням бажаної сполуки.

За методикою Загального Прикладу N, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
178	{5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл]-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 615,9 (M+1), MS (ES-) 613,9 (M-1). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,46 (dd, 1H, J=2,0, 7,4), 7,18 (dt, 1H, J=1,5, 7,4), 7,13 (dt, 1H, J=2,0, 7,9), 6,95 (dd, 1H, J=1,5, 7,9), 5,40 (s, 2H), 4,89 (d, 2H, J=7,4), 3,83 (t, 1H, J=7,6), 3,70 (m, 4H), 2,90 (m, 4H)
179	{5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-диметиламіно-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 574,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,48 (dd, 1H J=7,4, 1,8), 7,12-7,22 (m, 2H), 6,99 (dd, 1H, J=7,8,1,4), 5,39 (s, 2H), 4,91 (d, 2H, J=7,1), 3,90 (t, 1H, J=7,1), 2,71 (s, 6H)
Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
180	{5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-(тіоморфолін-4-іл)-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 632,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,50 (dd, 1H J=7,5, 1,9), 7,14-7,24 (m, 2H), 6,99 (dd, 1H, J=7,8, 1,4), 5,39 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,85 (біс, 1H), 3,17 (m, 4H), 2,68 (m, 4H)
181	{5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл]-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-гідрокси-етил)-ізоксазол-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 630,2 (M+1), MS (ES-) 628,2 (M-1). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,23 (s, 2H), 2,91 (m, 4H), 2,36 (br s, 1H)
182	{5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-диметиламіно-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-(2-гідрокси-етил)-ізоксазол-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 588,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,51 (dd, 1H, J=7,8, 1,8), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H, J=7,8, 1,4), 5,39 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,25 (t, 2H, J=5,6), 2,70 (s, 6H), 2,36 (brs, 1H)

Приклад 183

{5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл}-(2-морфолін-4-іл-феніл)-метанон



Розчиняють {5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-хлор-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-3-гідроксиметил-ізоксазол-4-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон (0,10г, 0,18ммоль) у морфоліні (1,0мл) та перемішують при 80°C протягом 20год. Розбавляють розчин EtOAc (25мл) та промивають 1-н. розчином HCl (20мл), водою (20мл) та насиченим розчином NaHCO₃ (20мл), після чого сушать, фільтрують та концентрують. Очищують неочищений матеріал флеш-хроматографією з одержанням вказаної в заголовку сполуки: MS (IS) 615,9 (M+1), MS (ES-) 613,9 (M-1): ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,45 (dd, 1H, J=1,4, 7,5), 6,93 (dt, 1H, J=1,5, 7,4), 6,83 (dt, 1H, J=1,0, 7,4), 6,40 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,85 (d, 2H, J=7,3), 3,80 (t, 1H, J=7,3), 3,44 (m, 4H), 2,64 (m, 4H).

Загальний Приклад О

Розчиняють 1екв. придатного амід у 1,2-дихлоретані (0,05-0,21М). Додають PCl₅ (1екв.-4екв.) та перемішують при кімнатній температурі. Через 30хв додають бажаний гідразид (3екв.-8екв.) та перемішують при 70°C протягом ночі. Виливають у водний розчин NaHCO₃ та екстрагують CH₂Cl₂. Промивають органічний шар 1-н. розчином HCl і потім розсолем. Сушать Na₂SO₄ та концентрують. Очищують радіальною хроматографією, застосовуючи градієнт від 1:1 до 1:5 гексан:EtOAc з одержанням бажаної сполуки.

За методикою Загального Прикладу О, із застосуванням придатних вихідних сполук, можуть бути

одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
184	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[4-(2-хлор-бензил)-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	MS (IS) 577,2 (M+1) R _f =0,14 (1:5) гексан:EtOAc
185	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[5-метил-4-(2-метил-бензил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	MS (IS) 557,3 (M+1) R _f =0,06 (1:5) гексан:EtOAc
186	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[5-метил-4-(2-трифторметил-бензил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	MS (IS) 611,3 (M+1) R _f =0,19 (1:5) гексан:EtOAc
187	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[4-(2-бром-бензил)-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	MS OS) 621,2 (M+1) R _f =0,14 (1:5) гексан:EtOAc
188	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[4-(2,3-дихлор-бензил)-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	MS (IS) 611,3 (M+1) R _f =0,10 (1:5) гексан:EtOAc
189	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[4-(2-хлор-4-фтор-бензил)-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	MS (IS) 595,5 (M+1) R _f =0,11 (1:5) гексан:EtOAc
190	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-(5-метил-4-феніл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	MS (IS) 529,3 (M+1) R _f =0,13 (1:5) гексан:EtOAc
191	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[4-(2-хлор-5-метил-феніл)-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	MS (IS) 577,1 (M+1) R _f =0,19 (1:5) гексан:EtOAc

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
192	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[4-(2,4-дихлорфеніл)-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	MS (IS) 597,0 (M+1) R _f =0,16 (1:5) гексан:EtOAc
193	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[4-(2-хлор-бензил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	MS (IS) 563,0 (M+1) R _f =0,16 (1:5) гексан:EtOAc
194	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[5-метил-4-((R)-1-феніл-етил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	MS (IS) 557,1 (M+1) R _f =0,13 (1:5) гексан:EtOAc
195	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[4-(2-хлор-4-фторфеніл)-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	MS (IS) 581,1(M+1) R _f =0,18 (1:5) гексан:EtOAc
196	етилловий складний ефір [5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлор-бензил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-оцтової кислоти	MS (IS) 649,1 (M+1) R _f =0,14 (1:1) гексан:EtOAc
197	етилловий складний ефір [5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-диметиламіно-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлор-4-фтор-бензил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-оцтової кислоти	MS (IS) 633,9 (M+1) R _f =0,07 (1:1) гексан:EtOAc
198	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-{4-[(R)-1-(2-хлорфеніл)-етил]-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	R _f =0,17 (1:5 гексан/ EtOAc) MS (IS) 591,1 (M+1)

Загальний Приклад Р

Змішують придатний амід (1екв.), безводний толуол та PCl₅ (5екв.) у запаяній трубці та нагрівають при 50-60°C протягом 0,5-1,0год. Додають придатний гідразид (3-6екв.), TEA (0-6,0екв.) та нагрівають при 55-80°C протягом ночі. Розбавляють сумішшю 20% i-PrOH/CHCl₃, промивають насиченим розчином NaHCO₃ та розсолом. Сушать об'єднані органічні шари над MgSO₄, фільтрують та концентрують. Очищують залишок флеш-хроматографією на силікагелі, одержуючи бажану сполуку.

За методикою Загального Прикладу Р, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №.	Продукт	Фізичні характеристики
-----------	---------	------------------------

Прикл. №.	Продукт	Фізичні характеристики
199	4-{3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-[4-(2-хлор-бензил)-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл}-морфолін	MS(IS) 5S6 (M+1). ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 2,41 (s, 3H); 3,06 (t, 4H, J=4,4 Гц); 3,73 (t, 4H, J=4,4 Гц); 5,55 (s, 2H); 5,69 (s, 2H); 6,60 (d, 1H, J=6,6 Гц); 7,06 (m, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,36 (m, 1H); 7,80 (s, 2H); 7,87 (s, 1H). (Без застосування TEA)
200	4-{3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-[4-(2-хлор-бензил)-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл}-піридин	MS(IS) 578 (M+1). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): 2,35 (s, 3H); 5,58 (s, 2H); 5,66 (s, 2H); 6,56 (d, 1H, J=7,6 Гц); 7,08 (m, 1H); 7,21 (m, 1H); 7,38 (m, 1H); 7,49 (s, 2H); 7,84 (s, 1H); 8,74 (m, 2H). (Без застосування TEA)
201	3-{3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-[4-(2-хлор-бензил)-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл}-піридин	MS(IS) 578 (M+1). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): 2,35 (s, 3H); 5,60 (s, 2H); 5,68 (s, 2H); 6,53 (d, 1H, J=7,8 Гц); 7,07 (t, 1H, J=1,5 Гц); 7,22 (t, 1H, J=1,5 Гц); 7,41 (m, 4H); 7,82 (m, 2H); 8,44 (s, 1H); 8,73 (s, 1H)
202	{3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-[4-(2-хлор-бензил)-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл}-диметил-амін	MS (IS) 544 (M+1). ТШХ: R _f =0,31 (5% MeOH/CHCl ₃)
203	1-{3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-[4-(2-хлор-бензил)-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-метил-піперазин	MS (IS) 599 (M+1). ТШХ (5% MeOH/CHCl ₃) R _f =0,07
204	4-{3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-[4-(2-хлор-бензил)-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл}-тіоморфолін	MS(IS) 602 (M+1). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): 2,41 (s, 3H); 2,65 (t, 4H, J=4,9 Гц); 3,28 (t, 4H, J=4,9 Гц); 5,51 (s, 2H); 5,68 (s, 2H); 6,59 (d, 1H, J=7,8 Гц); 7,07 (m, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,36 (d, 1H, J=7,8 Гц); 7,78 (s, 2H); 7,87 (s, 1H)
205	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[5-метил-4-((R)-1-(2-хлорфеніл)-етил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-пірид-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол	MS(IS) 592 (M+1). ТШХ: R _f =0,27 (5% MeOH/CHCl ₃)
206	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[5-метил-4-((R)-1-(2-хлорфеніл)-етил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол	MS (IS) 600 (M+1). ТШХ: R _f =0,27 (3% MeOH/CHCl ₃)

Прикл. №.	Продукт	Фізичні характеристики
207	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[5-метил-4-((R)-1-(2-хлорфеніл)-етил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1Н-[1,2,3]триазол	MS(IS) 613 (M+1). ТШХ: R _f =0,08 (3% MeOH/CHCl ₃)
208	4-{3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-[4-(2-хлор-4-фтор-бензил)-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-морфолін	MS(IS) 604 (M+1). ТШХ: R _f =0,24 (3% MeOH/CHCl ₃)
209	1-{3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-[4-(2-хлор-4-фтор-бензил)-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-метил-піперазин	MS (IS) 617 (M+1). ТШХ: R _f =0,09 (3% MeOH/CHCl ₃)
210	{3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-[4-(2-хлор-4-фтор-бензил)-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-диметил-амін	MS (IS) 562 (M+1). ТШХ: R _f =0,33 (3% MeOH/CHCl ₃)
211	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[5-метил-4-((R)-1-(2-хлорфеніл)-етил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-пірид-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол	MS(IS) 592 (M+1). ТШХ: R _f =0,27 (5% MeOH/CHCl ₃)
212	4-{3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-[4-(2-хлор-4-фтор-бензил)-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин	MS(IS) 596 (M+1). ТШХ: R _f =0,15 (5% MeOH/CHCl ₃)
213	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[4-((R)-1-(2-хлорфеніл)-етил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол	MS(IS) 586 (M+1). ТШХ: R _f =0,30 (3% MeOH/CHCl ₃)
214	4-{3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-[4-(2-хлор-4-фтор-бензил)-5-хлорметил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-морфолін	MS(IS) 638 (M+1). ТШХ: R _f =0,36 (3% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
215	4-[5-[4-(2-хлор-бензил)-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-3-(3,5-дихлор-бензил)-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин	MS (IS) 510,1 (M+1)
Прикл. №.	Продукт	Фізичні характеристики
216	4-[5-[4-(2-хлор-бензил)-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-3-(3,5-дихлор-бензил)-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-морфолін	MS (IS) 518,1 (M+1). ТШХ: R _f =0,21 (6,7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)

Загальний Приклад Q

Розчиняють придатний тіоамід в суміші THF:i-PrOH (3:1 або 4:1). Додають гідразин (5екв.) та перемішують при кімнатній температурі до вичерпання тіоаміду. Видаляють розчинник та повторно розчиняють суміш в EtOAc. Охолоджують до 0°C, додають TEA (5екв.), потім повільно додають придатний ацилувальний агент (2,5екв.), наприклад AcBr, трифтороцтовий ангідрид та ізомасляний ангідрид. Додають додаткову кількість ацилувального агента, якщо це необхідно для доведення реакції до завершення. Виливають реакційну суміш в ділільну лійку, що містить воду. Екстрагують EtOAc. Промивають органічний шар NaHCO₃ та розсолом. Видаляють розчинник, і розчиняють неочищений матеріал в толуолі. Додають каталітичну кількість TsOH (0,4екв.) та нагрівають до 115°C, контролюючи хід реакції за допомогою MS для спостереження за перетворенням проміжної сполуки у продукт. Після завершення реакції охолоджують суміш до кімнатної температури, розбавляють EtOAc і промивають насиченим NaHCO₃. Сушать органічний шар безводною Na₂SO₄, фільтрують та концентрують. Очищують радіальною хроматографією, застосовуючи градієнт від 1:1 до 1:5 гексан:EtOAc, з одержанням бажаної сполуки.

За методикою Загального Прикладу Q, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
217	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[5-метил-4-((S)-1-феніл-етил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	MS (IS) 557,2 (M+Na) ⁺ R _f =0,11 (1:5) гексан:EtOAc
218	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-(5-метил-4- <i>n</i> -толіл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	MS (IS) 543,1 (M+1) R _f =0,08 (1:5) гексан:EtOAc
219	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[4-(2-хлор-бензил)-5-трифторметил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	MS (IS) 631,0 (M+1) R _f =0,22 (3:1) гексан:EtOAc
220	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[4-(2-хлор-бензил)-5-ізопропіл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	MS (IS) 605,4 (M+1) R _f =0,41 (1:5) гексан:EtOAc
Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
221	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[4-(2-хлорфеніл)-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	MS (IS) 563,0 (M+1) R _f =0,13 (1:5) гексан:EtOAc
222	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[4-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	MS (IS) 597,0 (M+1) R _f =0,16 (1:5) гексан:EtOAc

Загальний Приклад R

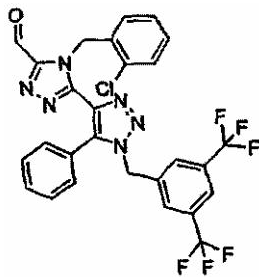
Розчиняють придатний силіловий простий ефір в THF та охолоджують до 0°C. Додають TBAF (1екв. 1,0М розчин в THF). Перемішують протягом ночі при повільному нагріванні до кімнатної температури. Виливають у ділільну лійку, що містить насичений NaHCO₃, та екстрагують Et₂O. Очищають хроматографією на силікагелі, застосовуючи суміш гексан:EtOAc (1:5), з одержанням бажаної сполуки.

За методикою Загального Прикладу R, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, можуть бути одержані і виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
223	[5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлор-бензил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]метанол	MS (IS) 593,1 (M+1) R _f =0,08 (1:5) гексан:EtOAc
224	[5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-диметиламіно-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлор-бензил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-метанол	MS (IS) 561,2 (M+1) R _f =0,22 (1:5) гексан:EtOAc

Приклад 225

5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлор-бензил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-карбальдегід



Розчиняють [5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлор-бензил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]метанол в DMSO. Додають комплекс триоксиду сірки з піридином (4екв.) та TEA (10екв.). Перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Виливають в воду та екстрагують CH₂Cl₂. Очищають хроматографією на силікагелі застосовуючи градієнт від 4:1 до 1:1 гексан: EtOAc з одержанням вказаної в заголовку сполуки. MS (IS) 589,0 (M-1). R_f=0,43 (1:1 гексан:EtOAc).

Загальний Приклад S

Охолоджують суміш придатного альдегіду в 1,2-дихлоретані до 0°C. Додають NaBH(OAc)₃ (3екв.), потім додають бажаний амін (1,1екв.) та перемішують протягом 60 год із нагріванням до кімнатної температури. Гасять реакцію доданням 1-н. NaOH. Екстрагують CH₂Cl₂ та пропускають через осушувальну колонку. Очищають хроматографією на силікагелі з одержанням бажаної сполуки.

За методикою Загального Прикладу S, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
226	[5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлор-бензил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил]-диметил-амін	MS (IS) 620,1 (M+1) R _f =0,08 (105 гексан:EtOAc)
227	4-[5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлор-бензил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил]-морфолін	MS (IS) 662,1 (M+1) R _f =0,08 (1:5 гексан:EtOAc)

Загальний Приклад Т

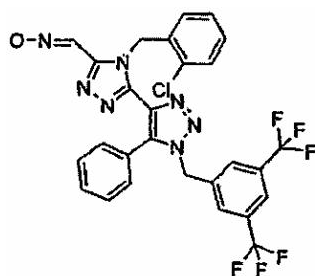
Завантажують заміщений хлорметилем 1,2,4-триазол (1екв.) та придатний амін (10-40екв.) в герметизовану трубку, яку продувають N₂. Струшують при кімнатній температурі протягом 2-24год, потім концентрують. Розчиняють залишок у суміші 20% i-PrOH/CHCl₃, промивають насиченим розчином NaHCO₃ та розсолем. Сушать об'єднані органічні шари над MgSO₄ та концентрують. Очищають залишок флеш-хроматографією з одержанням бажаної сполуки.

За методикою Загального Прикладу Т, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, можуть бути одержані та виділені нижчезказані сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
228	[5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-морфолін-4-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлор-4-фтор-бензил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-ілметил]-диметил-амін	MS (IS) 647 (M+1) ТШХ: R _f =0,28 (5% MeOH/CHCl ₃)
229	4-[3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-[4-(2-хлор-4-фтор-бензил)-5-піролідін-1-ілметил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-3Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-морфолін	MS (IS) 673 (M+1) ТШХ: R _f =0,56 (5% MeOH/CHCl ₃)

Приклад 230

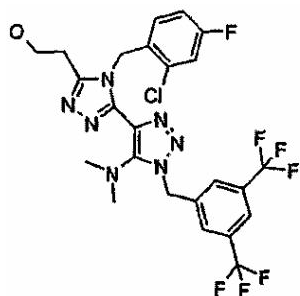
Оксим 5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлор-бензил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-карбальдегіду



Додають гідрохлорид гідроксиламіну (7мг) до охолодженого до 0°C розчину 5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлор-бензил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-карбальдегіду (50мг) в 1,2-дихлоретані (1мл). Перемішують 60год при повільному нагріванні реакційної суміші до кімнатної температури. Гасять реакцію повільним додаванням 1н. розчину NaOH (1мл). Екстрагують CH₂Cl₂ (2×2мл) та сушать. Очищають хроматографією на силікагелі, застосовуючи градієнт від 3:1 до 1:1 гексан:EtOAc, з одержанням бажаного продукту (18мг, 35%). MS (IS) 606,1 (M+1); R_f=0,52 (1:1 гексан:EtOAc).

Приклад 231

2-[5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-диметиламіно-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлор-бензил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-етанол

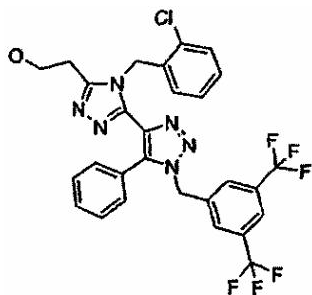


Розчиняють етиловий складний ефір [5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-диметиламіно-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлор-4-фтор-бензил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-оцтової кислоти (338мг) в THF (5мл). Охолоджують до 0°C, додають 2М LiBH₄ (0,8мл, 2М розчин в THF) та перемішують протягом ночі при повільному нагріванні до кімнатної температури. Виливають реакційну суміш у водний розчин NH₄Cl (15мл)

та екстрагують EtOAc (2×15мл). Очищують радіальною хроматографією, застосовуючи градієнт від 1:1 до 1:5 гексан:EtOAc, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (137мг, 44%). MS (IS) 592,0 (M+1); R_f=0,11 (1:5 гексан:EtOAc).

Приклад 232

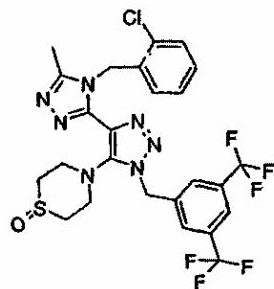
2-[5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлор-бензил)-4H-[1,2,4]триазол-3-іл]-етанол



Розчиняють етиловий складний ефір [5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-4-(2-хлор-бензил)-4H-[1,2,4]триазол-3-іл]-оцтової кислоти (400мг) в THF (10мл). Додають LAN (47мг, розчин в 10мл THF) при 0°C та нагрівають до кімнатної температури протягом ночі. Гасять повільним доданням води (0,5мл), 5-н. NaOH (0,5мл) і потім додаткової кількості води (3мл). Фільтрують реакційну суміш через целіт для видалення солей алюмінію, після чого очищують радіальною хроматографією, застосовуючи градієнт від 1:1 гексан:EtOAc до 100% EtOAc, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (119мг, 32%). MS (IS) 592,0 (M+1). R_f=0,11 (1:5 гексан: EtOAc).

Приклад 233

1-оксид 4-{3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-[4-(2-хлор-бензил)-5-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-іл]-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-тіоморфоліну



Додають м-хлор-пербензойну кислоту (29мг, 0,13ммоль) до розчину 4-{3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-[4-(2-хлор-бензил)-5-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-іл]-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-тіоморфоліну (69мг, 0,11ммоль) в THF (1мл) при -78°C. Через 30хв гасять 1-н. розчином Na₂S₂O₃ при -78°C, нагрівають до кімнатної температури. Розбавляють сумішшю 20% i-PrOH/CHCl₃, промивають 1-н. розчином HCl, насиченим розчином NaHCO₃ та розсолом. Сушать об'єднані органічні шари над MgSO₄ та концентрують. Очищують залишок флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю 0-4% MeOH/CHCl₃, одержуючи вказану в заголовку сполуку: MS(IS) 618 (M+1). ТШХ: R_f=0,18 (5% MeOH/CHCl₃).

Загальний Приклад U

Розчиняють придатний амід (1екв.) у CH₂Cl₂ (0,01-0,02M). Додають PCl₅ (3екв.). Перемішують протягом 35хв при кімнатній температурі, потім видаляють розчинник та повторно розчиняють одержаний залишок у DMF. Застереження: Важливо упевнитись, що весь CH₂Cl₂ видалено при цій операції, оскільки небезпечно змішувати CH₂Cl₂ та NaN₃. Додають цей розчин за допомогою шприца до охолодженого до 0°C розчину NaN₃ (6екв.) у DMF (загальна концентрація=0,01M). Після завершення додання нагрівають розчин до кімнатної температури та перемішують протягом ночі. Гасять реакцію водою та екстрагують діетиловим ефіром (2×15мл). Очищують хроматографією (2:1 гексан:EtOAc.) з одержанням бажаної сполуки.

За методикою Загального Прикладу U, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
234	5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-1-феніл-1H-тетразол	MS (IS) 516,1 (M+1) R _f =0,16 (3:1 гексан: EtOAc)
235	1-бензил-5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-1H-тетразол	MS (IS) 530,1 (M+1) R _f =0,21 (3:1 гексан: EtOAc)
236	5-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-1-(2-хлор-бензил)-1H-тетразол	MS (IS) 564,2 (M+1) ¹ H ЯМР (250 МГц, CDCl ₃) δ 7,75 (s, 1H); 7,49-7,05 (m, 12H); 6,02 (s, 2H); 5,51 (s, 2H)

Загальний Приклад V

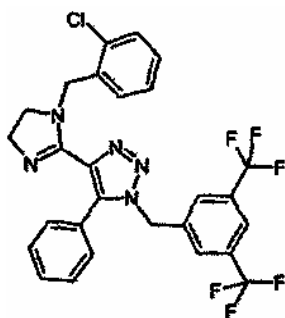
Розчиняють придатний аміно-амід (1екв.) у нагрітому CHCl_3 . Додають PCl_5 (3екв.) та нагрівають протягом ночі при 110°C у запаяній трубці. Охолюють до кімнатної температури та промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 та розсолом. Сушать (Na_2SO_4), фільтрують та концентрують досуха. Очищують HPLC з оберненою фазою.

За методикою Загального Прикладу V, із застосуванням придатних вихідних матеріалів, можуть бути одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
237	4-{3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-[1-(2-хлор-бензил)-4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл]-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин	MS (IS) 565,1 (M+1) ТШХ $R_f=0,14$ (10% MeOH/ CHCl_3)
238	4-{3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-[1-(2-хлор-бензил)-4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл]-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-морфолін	MS (IS) 573,0 (M+1) HPLC сліди домішок (100%)
239	4-(3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-[1-[1-(2-хлорфеніл)-етил]-4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл]-3H-[1,2,3]триазол-4-іл)-морфолін	MS (IS) 587,2 (M+1) HPLC сліди домішок (87%)
240	4-(3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-[1-[1-(2-хлорфеніл)-етил]-4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл]-3H-[1,2,3]триазол-4-іл)-піридин	MS (IS) 579,1 (M+1) HPLC сліди домішок (97%)

Приклад 241

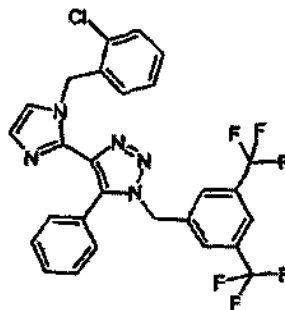
1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[1-(2-хлор-бензил)-4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл]-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол



До розчину 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-5-феніл-1H-[1,2,3]триазолу (50мг, 0,11ммоль) у DMF (1мл) з K_2CO_3 (32мг, 0,23ммоль) та каталітичною кількістю NaI додають 1-хлор-2-хлорметилбензол (13мкл, 0,10ммоль, Aldrich). Нагрівають реакційну суміш у запаяній трубці при 50°C протягом 18год. Охолюють до кімнатної температури, додають H_2O (2мл) та екстрагують ксилолом (2мл×3). Сушать органічний шар над MgSO_4 та концентрують. Очищують хроматографією, застосовуючи градієнт від 50:1 до 20:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, з одержанням вказаної в заголовку сполуки: MS (IS) 564,2 (M+1).

Приклад 242

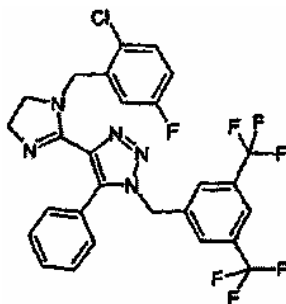
1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[1-(2-хлор-бензил)-1H-імідазол-2-іл]-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол



До розчину 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[1-(2-хлор-бензил)-4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл]-5-феніл-1H-[1,2,3]триазолу (300мг, 0,53ммоль) у ксилолі (2,66мл) додають 10% Pd/C (300мг). Нагрівають при 137°C . Через 72год охолоджують реакційну суміш, фільтрують та концентрують. Очищують хроматографією, застосовуючи градієнт від 50:1 до 10:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, з одержанням вказаної в заголовку сполуки: MS (IS) 562,0 (M+1).

Приклад 243

1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[1-(2-хлор-5-фтор-бензил)-4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл]-5-феніл-1H-[1,2,3]триазол



До охолодженого до 0°C розчину Me₃Al (0,85мл, 2М у толуолі) у толуолі (1,25мл) додають при 0°C в атмосфері N₂ N¹-(2-хлор-4-фтор-бензил)-етан-1,2-діамін (137мг, 0,68ммоль) та перемішують протягом декількох хвилин при нагріванні до кімнатної температури. Додають до цього розчину метиловий складний ефір 1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти (150мг, 0,34ммоль), розчинений у толуолі (1,3мл). Нагрівають реакційну суміш зі зворотним холодильником протягом 3,5год. Охолоджують до кімнатної температури та гасять MeOH (1мл) та H₂O (1мл), потім екстрагують CH₂Cl₂ (4мл×2). Сушать та концентрують. Очищують хроматографією, застосовуючи градієнт від 50:1 до 20:1 CHCl₃/MeOH, з одержанням вказаної в заголовку сполуки: R_f=0,11 (20:1 CHCl₃/MeOH). MS (IS) 582,1 (M+1).

За методикою Прикладу 243, із застосуванням придатних похідних етилендіаміну, одержані та виділені вказані нижче сполуки.

Прикл. №	Продукт	Дані
244	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[1-(2,3-дихлор-бензил)-4,5-дигідро-1Н-імідазол-2-іл]-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	R _f =0,11 (20:1 CHCl ₃ /MeOH) MS (IS) 598,2 (M+1)
245	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-4-[1-(2-трифторметил-бензил)-4,5-дигідро-1Н-імідазол-2-іл]-1Н-[1,2,3]триазол	R _f =0,12 (20:1 CHCl ₃ /MeOH) MS (IS) 598,3 (M+1)
246	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[1-(2-метил-бензил)-4,5-дигідро-1Н-імідазол-2-іл]-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	Вихід 52% R _f =0,12 20:1 CHCl ₃ /MeOH MS (IS) 544,3 (M+1)
Прикл. №	Продукт	Дані
247	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-[1-(2-хлор-бензил)-4,4-диметил-4,5-дигідро-1Н-імідазол-2-іл]-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол	R _f =0,10 (20:1 CHCl ₃ /MeOH) MS (IS) 592,1 (M+1)
248	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-4-(1-р-толіл-4,5-дигідро-1Н-імідазол-2-іл)-1Н-[1,2,3]триазол	R _f =0,07 (20:1 CHCl ₃ /MeOH) MS (IS) 530,1 (M+1)
249	R-1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-4-[1-(1-феніл-етил)-4,5-дигідро-1Н-імідазол-2-іл]-1Н-[1,2,3]триазол	R _f =0,59 (100% MeOH) MS (IS) 544,4 (M+1)
250	S-1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-4-[1-(1-феніл-етил)-4,5-дигідро-1Н-імідазол-2-іл]-1Н-[1,2,3]триазол	R _f =0,57 (100% MeOH) MS (IS) 544,4 (M+1)
251	1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-4-(1-феніл-4,5-дигідро-1Н-імідазол-2-іл)-1Н-[1,2,3]триазол	MS (IS) 516,2 (M+1)
252	2-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-1-(2-хлор-бензил)-1,4,5,6-тетрагідро-піримідин	MS (IS) 578,4 (M+1)

Загальний Приклад W

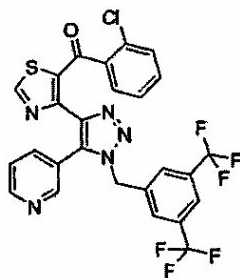
Додають придатний тіоамід або тіосечовину (1-2екв.) до розчину 1-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-2-бром-3-(2-хлорфеніл)-пропан-1,3-діону (178мг, 0,28ммоль) у безводному етанолі (2мл) або ацетоні. Додають молекулярне сито 4А та перемішують розчин при кімнатній температурі протягом 4год. Фільтрують розчин через шар целіту та концентрують фільтрат у вакуумі. Очищують неочищений матеріал флеш-хроматографією на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

За методикою Загального Прикладу W можуть бути одержані та виділені вказані в заголовку сполуки.

Прикл. №	Продукт	Фізичні характеристики
253	{4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-2-метил-тіазол-5-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 608,1 (M+1). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,66 (dd, 1H, J=2,0,4,8), 8,44 (d, 1H, J=1,5), 7,80 (s, 1H), 7,52 (dt, 1H, J=2,0, 7,8), 7,44 (s, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,67 (s, 3H)
254	{4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-2-циклопропіл-тіазол-5-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 634,0 (M+1). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,68 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,12 (m, 2H), 0,98 (m, 2H)
255	{2-аміно-4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-тіазол-5-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон	MS (IS) 609,0 (M+1), MS (ES-) 607,1 (M-1). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 8,62 (dd, 1H, J=1,2, 5,3), 8,50 (d, 1H, J=2,4), 8,20 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dt, 1H, J=2,0, 8,0), 7,61 (s, 2H), 7,47 (dd, 1H, J=5,0, 7,8), 7,17 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,74 (s, 2H)

Приклад 256

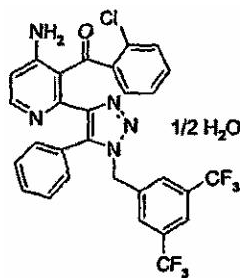
{4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-тіазол-5-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон



Додають ізоамілітрит (29мл, 0,21ммоль) до розчину {2-аміно-4-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-3-іл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-тіазол-5-іл}-(2-хлорфеніл)-метанону (63мг, 0,103ммоль) в THF (1,5мл). Перемішують розчин при кімнатній температурі протягом 30хв, потім нагрівають зі зворотним холодильником протягом додаткових 30хв. Охолоджують розчин до кімнатної температури та розбавляють EtOAc (30мл). Промивають органічний розчин насиченим NaHCO₃ (15мл) та розсолем (15мл), після чого сушать, фільтрують та концентрують. Очищують неочищений матеріал флеш-хроматографією, потім розтирають із діетиловим ефіром (2×0,3мл) та сушать з одержанням вказаної в заголовку сполуки: MS (IS) 594,1 (M+1), MS (ES-) 592,0 (M-1); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 9,17 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J=5,0), 8,50 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 5,77 (s, 2H).

Приклад 257

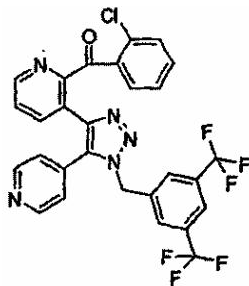
Напівгідрат {4-аміно-2-[1-(3,5-біс-трифторметилбензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанону



Розчиняють {4-аміно-2-[1-(3,5-біс-трифторметилбензил)-5-феніл-1Н-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-3-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон (582г, 0,97ммоль) у суміші етилацетату (1880мл), гептану (1990мл) та води (90мл) при 70°C. Охолоджують до кімнатної температури та перемішують протягом 18,5год. Додають краплями гептан (3980мл) протягом 4год. Фільтрують та сушать у вакуумній сушильній шафі при 40°C протягом приблизно 15год з одержанням вказаної в заголовку сполуки. K_f=1,52%.

Приклад 258

{3-[1-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-піридин-4-іл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридин-2-іл}-(2-хлорфеніл)-метанон



Додають $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (42мг, 0,04ммоль) до знегаженого розчину 2-(2-хлор-бензоіл)-піридин-3-ілового складного ефіру трифтор-метансульфонової кислоти (149мг, 0,41ммоль) та 4-[3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-5-трибутилстананіл-3H-[1,2,3]триазол-4-іл]-піридину (296мг, 0,45ммоль) у толуолі (2мл). Герметизують суміш в атмосфері N_2 та нагрівають при 120°C протягом 2год. Додають $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (94мг, 0,08ммоль), герметизують та нагрівають при 120°C протягом ще 48год. Концентрують, розчиняють у ACN , промивають гексаном ($\times 3$), сушать над MgSO_4 та концентрують. Очищають залишок флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю 0-10% $\text{ACN}/\text{Et}_2\text{O}$, одержуючи вказану в заголовку сполуку (26мг, 11%) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. $\text{MS}(\text{IS})$ 588 ($\text{M}+1$). ТШХ: $R_f=0,33$ (10% $\text{ACN}/\text{Et}_2\text{O}$).

Сполуки за цим винаходом можна вводити в організм окремо або у формі фармацевтичної композиції, тобто в суміші з фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами, вміст та природа яких визначаються розчинністю та хімічними властивостями вибраної сполуки, обраним шляхом введення та стандартною фармацевтичною практикою. Сполуки за цим винаходом, будучи ефективними у формі вільних сполук, можуть бути введені в фармацевтичні композиції та застосовані у формі фармацевтично прийнятних солей, з міркувань стабільності, зручності кристалізації, підвищення розчинності тощо.

Таким чином, цей винахід пропонує фармацевтичні композиції, які містять сполуки Формули (I) та фармацевтично прийнятні розріджувачі.

Сполуки Формули (I) можна вводити в організм різноманітними шляхами. При здійсненні лікування пацієнта, ураженого розладами, розкритими в цьому описі, сполуку Формули (I) можна вводити в організм у будь-якій формі та будь-яким способом, які забезпечують біодоступність сполуки в ефективній кількості, в тому числі пероральними та парентеральними шляхами. Наприклад, сполуки Формули (I) можна вводити в організм перорально, шляхом інгаляції, підшкірним, внутрішньом'язовим, внутрішньовенним, черезшкірним, назальним, ректальним, очним, місцевим, під'язичним, защічним або іншими шляхами. При лікуванні неврологічних та психіатричних розладів, розкритих у цьому описі, перевага віддається, як правило, пероральному застосуванню.

Фахівець у галузі приготування лікарських препаратів може без утруднень обрати відповідну форму та спосіб застосування з урахуванням конкретних характеристик обраної сполуки, розладу або хворобливого стану, який підлягає лікуванню, ступеня тяжкості цього розладу або хворобливого стану та інших релевантних обставин. [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)].

Фармацевтичні композиції виготовляють способами, добре відомими у фармацевтичній практиці. Носієм або наповнювачем може бути тверда речовина, напівтверда речовина або рідкий матеріал, який може відігравати роль носія або середовища для активного інгредієнта. Придатні носії або наповнювачі добре відомі в галузі. Фармацевтична композиція може бути розрахована на пероральне, інгаляційне, парентеральне або місцеве застосування і вводиться в організм пацієнта у формі таблеток, капсул, аерозолів, інгаляційних препаратів, супозиторіїв, розчинів, суспензій або інших форм.

Сполуки за цим винаходом можна застосовувати перорально, наприклад, в комбінації з інертним розріджувачем або у формі капсул чи пресованих таблеток. Для цілей перорального терапевтичного застосування згадані сполуки можуть бути комбіновані з наповнювачами та застосовуватися у формі таблеток, пастилок, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, облаток, жувальних гумок тощо. Ці лікарські форми мають містити щонайменше 4% сполуки за цим винаходом як активного інгредієнта, проте його вміст може варіювати залежно від конкретної форми і становити від 4% до приблизно 70% маси одиниці лікарської форми. Кількість сполуки у фармацевтичній композиції має забезпечити відповідне дозування. Композиції та препарати за цим винаходом, яким слід віддавати перевагу, може визначити фахівець.

Таблетки, пілюлі, капсули, пастилки тощо можуть містити також одну або кілька перелічених нижче допоміжних речовин: в'язучі, наприклад, мікрокристалічну целюлозу, трагентову камедь або желатин; наповнювачі, наприклад, крохмаль або лактозу; дезінтегратори, наприклад, альгінову кислоту, Primogel, кукурудзяний крохмаль тощо; змашувальні агенти, наприклад, стеарат магнію або Sterotex; ковзні агенти, наприклад, колоїдний діоксид кремнію; та підсолюджувачі, наприклад, сахарозу або сахарин, або смакоароматичні домішки, наприклад, м'яту, метилсаліцилат або апельсиновий ароматизатор. Якщо дозованою одиницею лікарської форми є капсула, то вона може містити, окрім матеріалів вищезгаданих типів, рідкий носій, наприклад, поліетиленгліколь або жирну олію. Інші форми дозованих одиниць можуть містити різноманітні інші матеріали, які модифікують фізичну форму дозованої одиниці, наприклад, оболонку. Так, таблетки або пілюлі можуть мати оболонку з цукру, шелаку або інших матеріалів. Сироп може містити, окрім активної сполуки, сахарозу як підсолюджувач та певні консерванти, барвники або пігменти та ароматизатори. Матеріали, застосовувані при виготовленні різноманітних композицій, мають бути фармацевтично чистими та нетоксичними у застосовуваних кількостях.

Для цілей парентерального терапевтичного застосування сполуки за цим винаходом можуть бути введені в розчин або суспензію. Такі препарати містять у типових випадках щонайменше 0,001% сполуки за

цим винаходом, проте її вміст може варіювати від 0,001% до приблизно 90% маси лікарської форми. Кількість сполуки Формули I у фармацевтичній композиції має забезпечити відповідне дозування. Розчини або суспензії можуть містити також одну або кілька перелічених нижче допоміжних речовин: стерильні розріджувачі, наприклад, воду для ін'єкцій, сольовий розчин, нелеткі олії, поліетиленгліколі, гліцерин, пропіленгліколь або інші синтетичні розчинники; протимікробні засоби, наприклад, бензиловий спирт або метилпарабен; антиоксиданти, наприклад, аскорбінову кислоту або бісульфіт натрію; хелатоутворювальні агенти, наприклад, етилендіамінтетраоцтову кислоту; буферні сполуки, наприклад, ацетати, цитрати або фосфати; та засоби для встановлення тоничності, наприклад, хлорид натрію або декстрозу. Парентеральні композиції можуть бути вміщені в ампули, одноразові шприци або багатодозові флакони, виготовлені зі скла або пластмаси. Композиції та препарати, яким слід віддавати перевагу, може визначити фахівець.

Сполуки за цим винаходом можна застосовувати місцевим шляхом, і в такому випадку носій може містити розчин, мазеву або гелеву основу. Ця основа, наприклад, може містити один або кілька таких матеріалів: вазелін, ланолін, поліетиленгліколі, бджолиний віск, мінеральне масло, розріджувачі, наприклад, воду та спирт, а також емульгатори та стабілізатори. Препарати для місцевого застосування можуть містити сполуки Формули (I) або їхні фармацевтично прийнятні солі в концентраціях від приблизно 0,1% до приблизно 10% одиниць маси на одиницю об'єму.

Сполуки Формули I є антагоністами рецепторів NK-1. Крім того, сполуки Формули I селективно пригнічують рецептори NK-1 у порівнянні з іншими тахікініновими рецепторами. Антагоністичну активність антагоністів рецептора NK-1 можна визначити способами, описаними нижче.

Випробування зв'язування рецептора NK-1

Лінія клітин IM-9 є добре ідентифікованою та легко доступною лінією клітин організму людини. [Дивись, наприклад, *Annals of the New York Academy of Science*. 190: 221-234 (1972); *Nature (London)*. 251:443-444 (1974); *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*. 71:84-88 (1974)]. Ці клітини легко культивуються в середовищі RPMI 1640 з домішкою 50мкг/мл гентаміцин-сульфату та 10% сироватки плоду корови.

Клітини IM-9 гомогенізують із центрифугованих осадів, призначених для одержання неочищених мембран. Мембрани виділяють шляхом гомогенізації зразків тканин в концентрації 30мг/мл з 50мМ Трис-буфера (pH 7,4). Після початкового центрифугування при 900g надосадову рідину переносять у чисту пробірку для центрифугування і виділяють мембрани шляхом центрифугування при 38000g.

При випробуванні зв'язування рецептора приблизно 25мкг мембран інкубують з 0,2нМ [¹²⁵I]-P-субстанції (продукт NEN, Boston, MA). Випробувальний буфер містить 50мМ Трис, 3мМ MnCl₂, 0,02% бичачого сироваткового альбуміну (BSA), 40мкг/мл бацитрацину, 2мкг/мл хімолатину, 4мкг/мл лейпептину та 40мкг/мл тіорфану (pH 7,4). Дослідження зв'язування виконують у кінцевому об'ємі 200мкл, що містить різні концентрації випробовуваної сполуки. Неспецифічне зв'язування визначають шляхом інкубування деяких пробірок у присутності 1мкМ P-субстанції (продукт Peninsula, Belmont, CA).

Зв'язування припиняють через 1год шляхом швидкого фільтрування, застосовуючи 96-лунковий прилад для збирання клітин типу TOMTEC (продукт фірми TOMTEC, Orange, CT) через фільтри GF/A, попередньо просочені 0,3% поліетиленіміну (продукт Sigma, St Louis) протягом 1год. Фільтри промивають 5мл охолодженого льодом 50мМ Трис-буфера (pH 7,4) та вміщують у сушильну шафу при 60°C. Висушені фільтри обробляють із застосуванням пластин MeltiLex A з наплавленим сцинтилятором (продукт фірми Wallace, Gaithersburg, MD), і радіоактивність, затриману на фільтрах, вимірюють, застосовуючи лічильник сцинтиляцій Wallace 1205 Betaplate. Результати аналізують із застосуванням програми Log-Logit plot із програмного забезпечення Microsoft Excel™ та перетворюють у значення K_i за допомогою рівняння Ченга-Прусова (Cheng-Prusoff). Концентрації протеїнів вимірюють, застосовуючи реагент для проби на протеїни Coomassie® (продукт фірми Pierce, Rockford, IL), з використанням BSA як стандарту (Bradford, 1976).

Дослідження зв'язування виконують для кількісного визначення здатності сполук за цим винаходом до пригнічення активації рецептора NK-1. Такі дослідження забезпечують одержання *in vitro* даних, що стосуються ефективності сполук за цим винаходом. Показано, що сполуки, розкриті у цьому описі в розділі "Приклади", мають показник спорідненості до зв'язування (значення K_i) менше за 100нМ.

Результати досліджень зв'язування рецептора NK-1 свідчать про здатність сполук за цим винаходом діяти як антагоністи рецепторів NK-1. З'ясовано, що можна очікувати пригнічення ефектів активації рецептора NK-1 під впливом сполук за цим винаходом. Отже, можна очікувати, що сполуки за цим винаходом можуть бути корисними при лікуванні різноманітних розладів, пов'язаних із надлишком тахікінінів, наприклад, описаних в цьому документі як такі, що підлягають лікуванню, та інших розладів, які, за оцінками фахівців, можуть піддаватися лікуванню такими антагоністами.

За одним варіантом здійснення, цей винахід пропонує способи лікування розладів, вибраних з групи, до якої входять неспокій, страх або тривога, депресія, психоз, а також шизофренія та інші психотичні розлади; нейродегенеративні розлади, наприклад, деменція (в тому числі вікова деменція типу хвороби Альцгеймера, хвороба Альцгеймера, деменція, пов'язана зі СНІД, та синдром Дауна); захворювання, пов'язані з руйнуванням мілінового шару (в тому числі розсіяний склероз та аміотропічний латеральний склероз); невропатологічні розлади (в тому числі вегетативна невропатія, діабетична та спричинена хіміотерапією невропатія, пост-герпетична невралгія та інші різновиди невралгії); гострі та хронічні обструктивні захворювання дихальних шляхів (в тому числі синдром дихальної недостатності дорослих, бронхопневмонія, бронхоспазм, хронічний бронхіт, "кашель водіїв" (drivercough) та астма); запальні захворювання (в тому числі запальне захворювання кишківника, псоріаз, фіброз, остеоартрит та ревматоїдний артрит); розлади скелетно-м'язової системи (наприклад, остеопороз); алергічні захворювання (в тому числі екзема та риніт); розлади, пов'язані з підвищеною чутливістю (наприклад, реакція на сумах); офтальмологічні захворювання (наприклад, кон'юнктивіт, весняний кон'юнктивіт тощо); дерматологічні захворювання (в тому числі контактний дерматит, атопічний дерматит, кропивниця та інші екземоподібні дерматити); розлади, пов'язані із залежністю від певної речовини або діяльності (в тому числі алкоголізм); соматичні розлади, пов'язані зі стресами; симпатична рефлексорна дистрофія, (наприклад, синдром "плече-кисть"), дистимічні розлади; негативні імунологічні реакції (наприклад, відторгнення

трансплантованих тканин); розлади, пов'язані з підвищенням або пригніченням імунітету (наприклад, системний червоний вовчак); розлади шлунково-кишкового тракту; захворювання, пов'язані з нейронним контролем внутрішніх органів (наприклад, виразковий коліт, хвороба Крона та синдром подразненої кишки); розлади функції сечового міхура (наприклад, гіперрефлексивність м'яза-детрусора сечового міхура та нетримання сечі); атеросклероз; фіброзні та колагенові захворювання (наприклад, склеродерма та еозинофільний фасціоліз); подразнювальні симптоми доброякісного розростання простати; розлади, пов'язані з кров'яним тиском (наприклад, гіпертензія); розлади кровотоку, викликані захворюваннями, пов'язаними з розширенням або звуженням судин (наприклад, стенокардія, мігрень та хвороба Рейно); блювання (в тому числі нудота та гостре або відкладене блювання, спричинені хіміотерапією); та болі або чутливість до болю, наприклад, болі, які можна віднести на рахунок будь-якого з вищезгаданих станів або які пов'язані з такими станами; які включають введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки Формули I або фармацевтичної композиції, що містить таку сполуку. Таким чином, цей винахід пропонує способи лікування розладів, пов'язаних із надлишком тахікінінів, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки Формули I або фармацевтичної композиції, що містить таку сполуку.

Цей винахід має на увазі різноманітні розлади, описані в цьому документі як такі, що піддаються лікуванню згаданими антагоністами, та інші розлади, які можуть, за оцінками фахівців, піддаватися лікуванню такими антагоністами.

Розлади, пов'язані з надлишком тахікінінів, лікують шляхом введення в організм пацієнта ефективної кількості сполуки Формули I або фармацевтичної композиції, що містить таку сполуку. Цю ефективну кількість може легко визначити лікар-куратор як фахівець, із застосуванням звичайних способів та спостережень за результатами, одержаними за аналогічних обставин. При визначенні ефективної кількості та дози сполуки Формули I лікар-куратор бере до уваги численні фактори, в тому числі (але не тільки): конкретну сполуку Формули I, призначену до застосування; вид ссавця, що підлягає лікуванню, його масу тіла, вік та загальний стан здоров'я; конкретне захворювання; ступінь розвитку або тяжкість захворювання; індивідуальну реакцію пацієнта; спосіб застосування лікарського засобу; характеристики біодоступності застосовуваного препарату; обраний режим дозування; застосування інших засобів у комплексній терапії; та інші релевантні обставини.

Очікується, що ефективна кількість сполуки Формули I варіює в межах від приблизно 0,001мг на кілограм маси тіла на добу (мг/кг/добу) до приблизно 100мг/кг/добу. Кількості, яким слід віддавати перевагу, може легко визначити фахівець.

Серед розладів, пов'язаних із надлишком тахікінінів, які лікуються згідно з цим винаходом, особлива перевага віддається лікуванню депресії та неспокою, страху або тривоги.

Таким чином, за варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує спосіб лікування депресивних розладів, в тому числі глибокої депресії, який включає: введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки Формули I або фармацевтичної композиції, що містить таку сполуку.

Згідно з 4-м виданням Довідника з діагностики та статистики психічних розладів [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-FV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)], глибокі депресії характеризуються одним або кількома нападами глибокої депресії. Таким чином, фахівцю зрозуміло, що цей винахід є корисним для лікування окремого нападу та рецидивуючих нападів глибокої депресії.

За іншим варіантом здійснення, якому віддається перевага, цей винахід пропонує спосіб лікування неспокою, страху або тривоги, в тому числі розладу генералізованої тривоги, розладу панічного типу та обсесивно-компульсивного розладу, який включає: введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки Формули I або фармацевтичної композиції, що містить таку сполуку.

На цей час 4-те видання [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)], забезпечує критерій для діагностики станів неспокою, страху або тривоги та аналогічних розладів. До цих розладів належать: розлад панічного типу з агорафобією або без неї, агорафобія без розладу панічного типу в анамнезі, специфічна фобія, соціальна фобія або розлад соціального неспокою, обсесивно-компульсивний розлад, розлад посттравматичного стресу, розлад гострого стресу, розлад генералізованої тривоги, розлад неспокою, страху або тривоги, спричинений загальним станом здоров'я, розлад неспокою, страху або тривоги, спричинений сторонніми речовинами, та розлад неспокою, страху або тривоги, не охарактеризований іншим чином. У значенні, вживаному в цьому описі, термін "неспокій, страх або тривога" охоплює вищезазначені розлади неспокою, страху або тривоги та аналогічні розлади, описані у довіднику DSM-IV. Для фахівця зрозуміло, що існують альтернативні системи номенклатури, нозології та класифікації неврологічних та психіатричних розладів зокрема, розладів неспокою, страху або тривоги, і що ці системи розвиваються та виникають у ході прогресу медичної науки. Таким чином, мається на увазі, що термін "неспокій, страх або тривога" охоплює аналогічні розлади, описані в інших діагностичних джерелах.

Описано кілька методик передклінічних лабораторних випробувань на тваринах, які є моделями численних розладів, пов'язаних із надлишком тахікінінів. Одне з таких випробувань *in vivo*, описане нижче, може бути застосоване для визначення факту проникнення антагоністів рецепторів NK-1 у центральну нервову систему.

Проба на тремтіння ніг у хом'яків

Проба на тремтіння ніг у хом'яків добре відома в галузі. [Дивись, наприклад, Rupniak et al., Eur. J. Pharmacol. (1997) 326: 201-209].

В експериментах використовували самців хом'яків (монгольських), масою тіла 20-40г (одержані від фірми Harlan Labs, Indianapolis, Indiana). Перед будь-яким випробуванням тварин витримували певний час для акліматизації.

Агоніст рецептора NK-1, наприклад, GR73632 (δ -аміновалерил-[Pro⁹, N-Me-Leu¹⁰]-P-речовина(7-11)) (продукт фірми Peninsula Labs), розчиняють у підкисленому сольовому розчині (1мл оцтової кислоти на 1л 0,09% розчину) з одержанням розчину концентрації 1мг/мл (з поправкою на вміст пептидів). Цей вихідний

розчин далі розводять до 10мкг/мл сольовим розчином (0,9% нормальним фізіологічним розчином), відбирають аліквотні частки та зберігають у замороженому стані до використання. Цей вихідний розчин далі розводять сольовим розчином до 3пмоль/5мкл для ін'єкцій у шлуночки мозку.

Випробовувані сполуки розводили у відповідному носії до концентрації 1мл/100г маси тіла. Сполуки вводили в організм тварин шляхом згодовування (p.o.) або підшкірно (s.c), або внутрішньоочеревинно (i.p.) у певні моменти часу перед провокацією агоністом, яку виконували шляхом ін'єкції у шлуночки мозку (i.c.v.). При i.c.v. введенні випробовувану сполуку вводили спільно з агоністом.

Ін'єкції методом i.c.v. без спеціальних пристроїв виконували шляхом безпосереднього введення по вертикалі голки 27-го калібру, обладнаної манжетю, зі шприцом Hamilton місткістю 50мкл на глибину 4,5мм під брегму. Перед ін'єкцією могла виявитися необхідною легка анестезія ізофлураном, проте систематично її не застосовували.

Після i.c.v. ін'єкції агоніста тварин вміщували у плексигласовий бокс для спостережень і підраховували кількість скорочень (з постукуванням) задньої кінцівки протягом 5хв. Одержані дані обробляли на комп'ютері.

Дані аналізували способом ANOVA, а потім за тестом Даннета (Dunnett's test) застосовуючи статистичну програму IMP (комплекс IBM). Дані виражені через кількість подій за 5хв.