

Даний винахід стосується агоністів родини ядерних рецепторів, визначених як рецептори, активовані пероксисомальним проліфератором.

Наступний опис наведений лише у поміч читачу. Жодне з цитованих посилань, або ніяка викладена інформація не є прототипом цього винаходу. Кожне з вказаних тут посилань включене до цього опису в цілому, і дане положення стосується кожного посилання, ніби це положення зазначено для кожного посилання окремо.

Рецептори, активовані пероксисомальним проліфератором (PPARs) утворюють підродину у надродині ядерних рецепторів. Три ізоформи, закодовані окремими генами, були визначені як: PPAR $\gamma$ , PPAR $\alpha$  і PPAR $\delta$ .

Існують дві ізоформи PPAR $\gamma$ , які експресуються на рівні білків у мишей і у людей,  $\gamma 1$  і  $\gamma 2$ . Вони відрізняються лише тим, що остання має 30 додаткових амінокислот в N-кінці внаслідок використання різних промоторів з тим же геном і наступною альтернативною обробкою РНК. PPAR $\gamma 2$  експресується головним чином в жировій тканині, в той час як PPAR $\gamma 1$  експресується в багатьох тканинах.

Мишачий PPAR $\alpha$  був першим клонованим представником цього підкласу ядерних рецепторів, після чого був клонований PPAR $\alpha$  людини. PPAR $\alpha$  експресується у багатьох метаболічно активних тканинах, включаючи печінку, нирки, серце, скелетні м'язи і бурий жир. Він також знаходиться в моноцитах, судинному ендотелії і клітинах гладких м'язів судин. Активування PPAR $\alpha$  індукує пероксисомальну проліферацію у печінці, збільшення печінки і гепатоканцерогенез у гризунів. Такі токсичні ефекти у людей не спостерігаються, хоча ті ж сполуки активують PPAR $\alpha$  у представників різних видів. PPAR $\delta$  людини був клонований на початку 1990-х років і потім був клонований PPAR $\delta$  гризунів. PPAR $\delta$  експресується в багатьох тканинах і клітинах, в той час як найвищий рівень експресії спостерігають в шлунково-кишковому тракті, серці, нирках, печінці, жирових тканинах і мозку. В той час не було визначено жодних мішеней PPAR $\delta$  специфічного гена.

PPAR є ліганд-залежними транскрипційними факторами, які регулюють експресію гена-мішені шляхом зв'язування зі специфічними елементами відповіді пероксисомального проліфератора (PPRE) на сайтах енхасерів регулюємих генів. PPAR мають модульну структуру, яка складається з ДНК зв'язуючого домена (DBD) ліганд-зв'язуючого домена (LBD). DBD специфічно зв'язує PPRE в регуляторному регіоні генів, які регають на PPAR. DBD, який знаходиться в C-термінальній частині рецептора містить домен ліганд-залежної активації, AF-2. Кожний рецептор зв'язується з PPRE як гетеродимер з ретиноїд X рецептором (RXR). Після зв'язування з агоністом, структура PPAR змінюється і стабілізується таким чином, що утворюється жолоб зв'язування у частині AF-2 домену і відбувається залучення транскрипційних співактиваторів. Співактиватори посилюють здатність ядерних рецепторів ініціювати процес транскрипції. Результатом індукованої агоністом взаємодії PPAR-співактиватор є збільшення генної транскрипції. Вдається, що пригнічення генної експресії PPAR відбувається через опосередковані процеси. (Bergen & Wagner, 2002, Diabetes Tech. & Ther., 4:163-174).

Перше клонування PPAR (PPAR $\alpha$ ) проводили у рамках пошуку молекулярної мішені агентів, що проліферують пероксисому печінки гризунів. З того часу велика кількість жирних кислот і їх похідних, включно із багатьма ейкозаноїдами і простагландинами проявили себе у якості лігандів PPAR. Таким чином ці рецептори можуть відігравати провідну роль при підвищенні рівня живлення і модулюванні їх метаболізму. Окрім того, PPAR є основними мішенями вибраного класу синтетичних сполук, які використовували для успішного лікування діабетів і дисліпідемії. У такій ситуації стало надзвичайно важливо дослідити молекулярні та фізіологічні характеристики цих рецепторів для цілей конструювання та використання лікарських засобів, призначених для лікування метаболічних розладів. Окрім того, через глибоку зацікавленість дослідників, було виявлено широкий спектр додаткових властивостей PPARs; а саме PPAR $\alpha$  і PPAR $\gamma$  можуть приймати участь у багатьох процесах, які відбуваються у судинній системі, таких як утворення та стабільність атеросклеротичних бляшок, тромбоз, судинний тонус, ангіогенез і рак.

Серед синтетичних лігандів, визначених для PPAR, є тіазоліндіони (TZD). Спочатку ці сполуки були одержані на основі їх інсулін-сенсibiliзуючої дії у фармакологічних дослідженнях тварин. Після цього було виявлено, що TZD індукують диференціацію жирових клітин і підвищують експресію адипоцитних генів, включаючи адипоцит жирна кислота - зв'язуючий протеїн aP2. Паралельно було виявлено, що PPAR $\gamma$  взаємодіє з регуляторним елементом aP2 гену, який контролював його адипоцит-специфічну експресію. На підставі цих основоположних спостережень, були проведені дослідження, в результаті яких визначили, що TZDs є лігандами і агоністами PPAR $\gamma$  і проілюстрували беззаперечну кореляцію між їх PPAR $\gamma$  активністю *in vitro* і їх інсулін-сенсibiliзуючою дією *in vivo*. (Bergen & Wagner, 2002, Diabetes Tech. & Ther., 4:163-174).

Декілька TZD, включаючи троглітазон, розиглітазон і піоглітазон, проявляють інсулін-сенсibiliзуючу і антидіабетичну активність при діабетах типу 2 у людей і погіршення толерантності до глюкози. Фарглітазар є дуже сильним не-TZD PPAR-у-селективним агоністом, у якого нещодавно виявили антидіабетичну дію, а також ліпідомодулюючу дію у людей. Окрім цих сильних лігандів PPAR $\gamma$ , багато нестероїдних протизапальних лікарських засобів, включаючи індометацин, фенпрофен і ібупрофен, проявили слабку PPAR $\gamma$  і PPAR $\alpha$  активність. (Bergen & Wagner, 2002, Diabetes Tech. & Ther., 4:163-174).

Фібрати, амфipатичні карбонові кислоти, корисність яких при лікуванні гіпертригліцеридемії була доведена, є лігандами PPAR $\alpha$ . Прототип представника сполук цього класу, клофібрат, був винайдений до виявлення PPAR в результаті досліджень *in vivo* на гризунах для оцінки його впливу на зменшення рівня ліпідів. (Bergen & Wagner, 2002, Diabetes Tech. & Ther., 4:163-174).

Фу та ін. (Fu et al.), Nature, 2003, 425:9093, продемонстрували, що сполука, яка зв'язує PPAR $\alpha$ , олеїлетаноламід, викликає почуття ситості та зменшує набирання ваги тіла у мишей.

Було продемонстровано, що клофібрат і фенпрофен активують PPAR $\alpha$  із 10-кратною селективністю у порівнянні з PPAR $\gamma$ . Безафібрат у якості пан-агоніста проявив дію такої ж сили на всі ізоформи PPAR. Wy-14643, 2-арилтютювий кислотний аналог клофібрату, є сильним агоністом мишачого PPAR $\alpha$ , а також слабким агоністом PPAR $\gamma$ . У людей, всі фібрати повинні використовуватись у великих дозах (200-1,200мг/день) для досягнення ефективної ліпідознижуючої дії.

Окрім того, було виявлено, що TZD і не-TZD є подвійними агоністами PPAR $\gamma/\alpha$ . Через додаткову активність у якості агоністів PPAR $\alpha$ , цей клас сполук має сильну ліпідомодулюючу дію у доповнення до їх антигіперліпемічної активності при діабетах і ліпідних розладах у тварин. KRP-297 є прикладом TZD подвійного агоніста PPAR $\gamma/\alpha$  (Fajas, 1997, J. Biol. Chem., 272:18779-18789) DRF-2725 і AZ-242 є не-TZD подвійними агоністами PPAR $\gamma/\alpha$ . (Lohray, et al., 2001, J. Med. Chem., 44:2675-2678; Cronet, et al., 2001, Structure (Camb.) 9:699-706).

Для визначення фізіологічної ролі PPAR $\delta$ , були зроблені спроби одержати нові сполуки, які б селективно активували цей рецептор. Серед описаних вище  $\alpha$ -заміщених карбонових кислот, сильний ліганд PPAR $\delta$ , L-165041, проявив приблизно 30-кратну селективність у якості агоніста цього рецептора у порівнянні з PPAR $\gamma$ ; він не діяв на мишачий PPAR $\alpha$  (Liebowitz, et al., 2000, FEBS Lett., 473:333-336). Виявили, що ця сполука збільшує рівень ліпопротеїнів високої щільності у гризунів. Також доповідали про те, що GW501516 є сильним, високоселективним агоністом PPAR $\delta$ , який викликав сприятливі зміни параметрів ліпідів в сироватці інсулін-резистентних резус-мавп, хворих на ожиріння. (Oliver et al., 2001, Proc. Nad. Acad. Set, 98:5306-5311).

Окрім вищезазначених сполук, були описані деякі похідні тіазолу, активні до PPAR. (Cadilla et al., міжнарод. заявка PCT/US01/149320, міжнарод. публ. W) 02/062774, які повністю включені у якості посилань).

Деякі трициклічні- $\alpha$ -алкілоксибенілпропіонові кислоти описані як подвійні агоністи PPAR $\alpha/\gamma$ . (Sauerberg et al., 2002, J. Med. Chem. 45:789-804).

Група сполук, які заявляються як такі, що мають однакову активність до PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ , описані у Morgensen et al., 2002, Bioorg & Med. Chem. Lett. 13:257-260.

Олівер та ін. (Oliver et al.) описали селективний агоніст PPAR $\delta$ , який сприяє зворотному транспортуванню холестерину. (Oliver et al., 2001, PNAS 98:5306-5311).

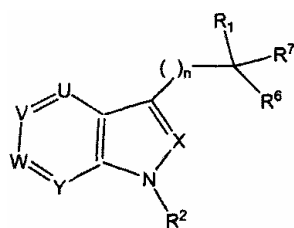
Ямамото та ін. (Yamamoto et al.), патент США 3489767, описують "похідні 1-(фенілсульфоніл)-індоліл аліфатичної кислоти", які, як заявляється, мають "протизапальну, анальгетичну і антипіретичну дію." (колонка 1, рядки 16-19).

Като та ін. (Kato et al.), Європейська патентна заявка 94101551.3, публікація №0610793 A1, описують використання 3-(5-метокси-1-п-толуолсульфоніліндол-3-іл)пропіонової кислоти (сторінка 6) і 1-(2,3,6-триізопропілфенілсульфоніл)-індол-3-пропіонової кислоти (сторінка 9) у якості проміжних сполук при синтезуванні окремих тетрациклічних похідних морфоліну.

Короткий опис винаходу

У цьому винаході сполуки були визначені як такі, що мали лише слабку активність до PPAR. Така характеристика сполук спонукала до визначення молекулярних скафолдів, які дозволили б у зручний спосіб удосконалити ліганд, ґрунтуючись на інформації про структуру PPAR $\delta$ , а також до одержання сполук такої структури, яка б значно посилила дію на PPAR у порівнянні із первинно визначеними сполуками. Були включені сполуки, які мали значу пан-активність до PPAR, PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$  і PPAR $\gamma$ , а також сполуки, які характеризувались значною специфічністю (активністю, вищою принаймні в 5-, 10-, або 20 разів) до одного PPAR, або до одного або трьох PPAR.

Молекулярний скафолд представлений нижче як структура Формули I, в якій n=1, Y=CH, R замісники, окрім R<sup>1</sup>, є H, і R<sup>1</sup> є -COOH. Передбачені подібні структури із кожним із альтернативних варіантів для вказаної групи (наприклад, Y=N і/або n=0 або 2, і/або R<sup>1</sup> є одним із інших вказаних замісників). Цей винахід стосується молекулярних скафолдів Формули I і використання таких молекулярних скафолдів, а також використання сполук із структурою Формули I у якості модулаторів PPAR, PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$  і PPAR $\gamma$ , при чому Формулою I є:



Формула I

в якій:

U, V, W, X і Y є незалежно заміщеними N або CR<sup>8</sup>, а в біциклічній структурі Формули I знаходиться не більше, ніж 4, і переважно не більше, ніж 3, атомів азоту, і не більше, ніж 2 атомів азоту в кожному з кілець;

R<sup>1</sup> є карбоксильною групою (або її естером), або ізоестером карбонової кислоти, такою як необов'язково заміщений тіазолідиндіон, необов'язково заміщена гідроксамова кислота, необов'язково заміщений ацилціанамід, необов'язково заміщений тетразол, необов'язково заміщений ізоксазол, необов'язково заміщений сульфонат, необов'язково заміщений сульфонамід, і необов'язково заміщений ацилсульфонамід;

R<sup>2</sup> є воднем, необов'язково заміщеним нижчим алкілом, -CH<sub>2</sub>-CR<sup>12</sup>=CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -CH<sub>2</sub>-C=CR<sup>13</sup>, необов'язково заміщеним циклоалкілом, необов'язково заміщеним гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним арилом, необов'язково заміщеним аралкілом, необов'язково заміщеним гетероариллом, необов'язково заміщеним гетероаралкілом, -C(Z)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C(Z)R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; або -S(O)<sub>2</sub>R<sup>21</sup>;

R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> є, незалежно, воднем, необов'язково заміщеним нижчим алкілом, необов'язково заміщеним циклоалкілом, необов'язково заміщеним гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним арилом, необов'язково заміщеним аралкілом, необов'язково заміщеним гетероариллом, або необов'язково заміщеним гетероаралкілом, або R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> об'єднуються з утворенням монокарбоциклічної або моногетероциклічної 5- або 6-членної циклічної системи;



$R^8$  є воднем, гало, необов'язково заміщеним нижчим алкілом,  $-CH_2-CR^{12}=CR^{13}R^{14}$ , необов'язково заміщеним циклоалкілом, необов'язково заміщеним монофторалкілом, необов'язково заміщеним дифторалкілом, необов'язково заміщеним трифторалкілом, трифторметилом,  $-CH_2-OCR^{15}$ , необов'язково заміщеним гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним арилом, необов'язково заміщеним аралкілом, необов'язково заміщеним гетероарилом, необов'язково заміщеним гетероаралкілом,  $-OR^9$ ,  $-SR^9$ ,  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $-C(Z)NR^{10}R^{11}$ ,  $-C(Z)R^{20}$ ,  $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ , або  $-S(O)_2R^{21}$ ;

$R^9$  є необов'язково заміщеним нижчим алкілом, необов'язково заміщеним циклоалкілом, необов'язково заміщеним гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним арилом, необов'язково заміщеним аралкілом, необов'язково заміщеним гетероарилом, або необов'язково заміщеним гетероаралкілом;

$R^{10}$  і  $R^{11}$  є, незалежно, воднем, необов'язково заміщеним нижчим алкілом, необов'язково заміщеним циклоалкілом, необов'язково заміщеним гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним арилом, необов'язково заміщеним аралкілом, необов'язково заміщеним гетероарилом, або необов'язково заміщеним гетероаралкілом, або  $R^{10}$  і  $R^{11}$  об'єднуються з утворенням монокарбоциклічної або моногетероциклічної 5- або 6-членної циклічної системи;

$R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  і  $R^{15}$  є, незалежно, необов'язково заміщеним нижчим алкілом, необов'язково заміщеним циклоалкілом, необов'язково заміщеним монофторалкілом, трифторметилом, необов'язково заміщеним дифторалкілом, необов'язково заміщеним гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним арилом, необов'язково заміщеним аралкілом, необов'язково заміщеним гетероарилом, або необов'язково заміщеним гетероаралкілом;

$R^{20}$  є необов'язково заміщеним монофторалкілом, трифторметилом, необов'язково заміщеним дифторалкілом,  $-CH_2-CR^{12}=CR^{13}R^{14}$ ,  $-CH_2-C=CR^{15}$ , необов'язково заміщеним нижчим алкілом, необов'язково заміщеним циклоалкілом, необов'язково заміщеним гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним арилом, необов'язково заміщеним аралкілом, необов'язково заміщеним гетероарилом, або необов'язково заміщеним гетероаралкілом;

$R^{21}$  є необов'язково заміщеним нижчим алкокси,  $-CH_2-CR^{12}=CR^{13}R^{14}$ ,  $-CH_2-C=CR^{15}$ , необов'язково заміщеним циклоалкілом, необов'язково заміщеним гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним арилом, необов'язково заміщеним аралкілом, необов'язково заміщеним гетероарилом, або необов'язково заміщеним гетероаралкілом;

$Z$  є O або S; i

$n=0, 1$ , або  $2$ .

При зазначенні сполуки або сполук Формули I, якщо не зазначено інше, опис такої сполуки (сполук) включає фармацевтично прийнятні солі сполуки (сполук).

Відносно сполук Формули I, різноманітні хімічні структури і групи мають наступні значення.

"Гало" або "галоген" - окремо або в комбінації означає всі галогени, якими є хлор (Cl), фтор (F), бром (Br), йод (I).

"Гідроксил" означає групу -OH

"Тіол" або "меркапто" відповідають групі -SH.

"Алкіл" - окремо або в комбінації означає похідний від алкану радикал, який містить 1-20, переважно 1-15, атомів вуглецю (якщо не вказана точка кількості). Він може бути алкілом із нерозгалуженим ланцюгом, з розгалуженим ланцюгом, або циклоалкілом. У багатьох втіленнях, алкілом є нерозгалужена або розгалужена алкільна група, яка містить 1-15, 1-8, 1-6, 1-4, або 1-2 атоми вуглецю, така як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, т-бутіл і подібні. Термін "нижчий алкіл" використовується тут для зазначення алкільних груп із нерозгалуженим ланцюгом, що містять 1-6, 1-4, або 1-2 атоми вуглецю. Переважно, циклоалкільними групами є моноциклічні, біциклічні або трициклічні циклічні системи із 3-8, більш переважно 3-6, атомами кільця на кільце, такі як циклопропіл, циклопентил, циклогексил і подібні, але також вони також можуть бути більшими циклічними структурами, такими як адамантил. Алкіл також означає нерозгалужену або розгалужену алкільну групу, яка містить, або яка розривається циклоалкільною групою. Нерозгалужена або розгалужена алкільна група приєднується до будь-якого вільного місця з утворенням стабільної сполуки. Прикладами цього є, без обмеження, 4-(ізопропіл)-циклогексилетил або 2-метил-циклопропілпентил. Заміщеним алкілом є алкіл із нерозгалуженим ланцюгом, алкіл з розгалуженим ланцюгом, або циклоалкільна група, визначення якій дано вище, незалежно заміщена 1-3 групами, або такими замісниками як гало, гідрокси, алкокси, алкілтіо, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, ацилокси, арилокси, гетероарилокси, аміно, необов'язково моно- або ди-заміщений алкільною, арильною або гетероарильною групами, амідино, сечовина, необов'язково заміщена алкільною, арильною, гетероарильною або гетероциклільною групами, аміносальфоніл, необов'язково N-моно- або N,N-ди-заміщений алкільною, арильною або гетероарильною групами, алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, гетероарилсульфоніламіно, алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно і т.п.

"Алкеніл" - окремо або в комбінації означає нерозгалужений, розгалужений, або циклічний вуглеводень, який містить 2-20, переважно 2-17, більш переважно 2-10, навіть більш переважно 2-8, найбільш переважно 2-4, атомів вуглецю і принаймні один, переважно 1-3, більш переважно 1-2, найбільш переважно один, подвійний зв'язок вуглець-вуглець. У випадку циклоалкенільної групи, кон'югування більше, ніж одного подвійного зв'язку вуглець-вуглець не забезпечує ароматичності кільця. Подвійні зв'язки вуглець-вуглець можуть знаходитись або в циклоалкенільній частині, за винятком циклопропенілу, або в нерозгалуженому, або розгалуженому ланцюзі. Прикладами алкенільних груп є етеніл, пропеніл, ізопропеніл, бутеніл, циклогексеніл, циклогексенілалкіл і подібні. Заміщеним алкенілом є алкеніл із нерозгалуженим ланцюгом, алкеніл із розгалуженим ланцюгом, або визначена вище циклоалкенільна група, незалежно заміщена 1-3 групами, або замісниками гало, гідрокси, алкокси, алкілтіо, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, ацилокси, арилокси, гетероарилокси, аміно, необов'язково моно- або ди-заміщений алкільною, арильною або гетероарильною групами, амідино, сечовина, необов'язково заміщена алкільною, арильною, гетероарильною або гетероциклільною групами, аміносальфоніл, необов'язково N-моно- або N,N-ди-заміщений алкільною, арильною або гетероарильною групами, алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, гетероарилсульфоніламіно, алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, карбокси, алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, гетероарилоксикарбоніл, або подібні, приєднані до будь-якого вільного

місця з одержанням стабільної сполуки.

"Алкініл" - окремо або в комбінації означає нерозгалужений або розгалужений вуглеводень, який містить 2-20, переважно 2-17, більш переважно 2-10, навіть більш переважно 2-8, найбільш переважно 2-4, атоми вуглецю і принаймні один, переважно один, потрібний зв'язок вуглець-вуглець. Прикладами алкінільних груп є етиніл, пропініл, бутиніл і подібні. Заміщений алкініл відноситься до алкінілу із нерозгалуженим ланцюгом, або розгалуженого алкінілу, визначеного вище, незалежно заміщеного 1-3 групами, або замісниками, такими як гало, гідрокси, алкокси, алкілтіо, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, ацилокси, арилокси, гетероарилокси, аміно, необов'язково моно- або ди-заміщений алкільною, арильною або гетероарильною групами, амідино, сечовина, необов'язково заміщена алкільною, арильною, гетероарильною або гетероциклільною групами, аміносальфоніл, необов'язково N-моно- або N,N-ди-заміщений алкільною, арильною або гетероарильною групами, алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, гетероарилсульфоніламіно, алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, або подібні, приєднані до будь-якого вільного місця з одержанням стабільної сполуки.

"Алкілалкеніл" означає групи  $-R-CR'=CR''$  R''', де R є нижчим алкіленом, або заміщеним нижчим алкіленом, R', R'', R''' можуть незалежно бути воднем, галогеном, нижчим алкілом, заміщеним нижчим алкілом, ацилом, арилом, заміщеним арилом, гетарилом, або заміщеним гетарилом, який визначений нижче.

"Алкілалкініл" означає групи  $-RCCR'$ , де R є нижчим алкіленом, або заміщеним нижчим алкіленом, R' є воднем, нижчим алкілом, заміщеним нижчим алкілом, ацилом, арилом, заміщеним арилом, гетарилом, або заміщеним гетарилом, який визначений нижче.

"Алкокси" означає групу  $-OR$ , де R є нижчим алкілом, заміщеним нижчим алкілом, ацилом, арилом, заміщеним арилом, аралкілом, заміщеним аралкілом, гетероалкілом, гетероарилалкілом, циклоалкілом, заміщеним циклоалкілом, циклогетероалкілом, або заміщеним циклогетероалкілом за визначенням.

"Алкілтіо" або "тіоалкокси" означає групу  $-SR$ ,  $-S(O)_n=1-2-R$ , де R є нижчим алкілом, заміщеним нижчим алкілом, арилом, заміщеним арилом, аралкілом, або заміщеним аралкілом за визначенням.

"Ацил" означає групи  $-C(O)R$ , де R є воднем, нижчим алкілом, заміщеним нижчим алкілом, арилом, заміщеним арилом і т.п. за визначенням.

"Арилокси" означає групи  $-OAr$ , де Ar є арилом, заміщеним арилом, гетероарилом, або заміщеною гетероарильною групою за визначенням.

"Аміно", або заміщений амін означає групу  $-NRR'$ , де R і R' можуть незалежно бути воднем, нижчим алкілом, заміщеним нижчим алкілом, арилом, заміщеним арилом, гетарилом, або заміщеним гетероарилом за визначенням, ацилом або сульфонілом.

"Амідо" означає групу  $-C(O)NRR'$ , де R і R' можуть незалежно бути воднем, нижчим алкілом, заміщеним нижчим алкілом, арилом, заміщеним арилом, гетарилом, заміщеним гетарилом за визначенням.

"Карбоксил" означає групу  $-C(O)OR$ , де R є воднем, нижчим алкілом, заміщеним нижчим алкілом, арилом, заміщеним арилом, гетарилом і заміщеним гетарилом за визначенням.

Термін "ізостер карбонової кислоти" означає групи, вибрані з необов'язково заміщеного тіазолідиндіону, необов'язково заміщеної гідроксамової кислоти, необов'язково заміщеного ацилціанаміду, необов'язково заміщеного тетразолу, необов'язково заміщеного ізоксазолу, необов'язково заміщеного сульфонату, необов'язково заміщеного сульфонаміду і необов'язково заміщеного ацилсульфонаміду.

"Карбоциклічний" означає насичену, ненасичену, або ароматичну групу, яка має одне кільце (наприклад, фенільне), або декілька конденсованих кілець, в яких всі атоми кільця є атомами вуглецю, які можуть, необов'язково, бути незаміщеними, або заміщеними, наприклад, галогеном, нижчим алкілом, нижчим алкокси, алкілтіо, ацетиленом, аміно, амідом, карбоксилем, гідроксильом, арилом, арилокси, гетероциклом, гетарилом, заміщеним гетарилом, нітро, ціано, тіолом, сульфамідом і т.п.

"Арил" - окремо або в комбінації означає феніл або нафтил, необов'язково карбоциклічно приконденсований до циклоалкілу з переважно 5-7, більш переважно 5-6, атомами кільця, і/або необов'язково заміщений 1-3 групами, або замісниками, такими як гало, гідрокси, алкокси, алкілтіо, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, ацилокси, арилокси, гетероарилокси, аміно, необов'язково моно- або ди-заміщений алкільною, арильною або гетероарильною групами, амідино, сечовина, необов'язково заміщена алкільною, арильною, гетероарильною або гетероциклільною групами, аміносальфоніл, необов'язково N-моно- або N,N-ди-заміщений алкільною, арильною або гетероарильною групами, алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, гетероарилсульфоніламіно, алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, або подібні.

"Заміщений арил" означає арил, необов'язково заміщений одною або більшою кількістю функціональних груп, наприклад, галогеном, нижчим алкілом, нижчим алкокси, алкілтіо, ацетиленом, аміно, амідом, карбоксилем, гідроксильом, арилом, арилокси, гетероциклом, гетероарилом, заміщеним гетероарилом, нітро, ціано, тіолом, сульфамідом і подібними.

"Гетероцикл" означає насичену, ненасичену, або ароматичну групу, яка має одне кільце (наприклад, морфоліно, піридил або фурил), або декілька конденсованих кілець (наприклад, нафтіпіридил, хіноксаліл, хінолініл, індолініл або бензо[b]тієніл) і, яка має атоми вуглецю і принаймні один гетероатом, такий як N, O або S, в кільці, яке може, необов'язково, бути незаміщеним, або заміщеним, наприклад, галогеном, нижчим алкілом, нижчим алкокси, алкілтіо, ацетиленом, аміно, амідом, карбоксилем, гідроксильом, арилом, арилокси, гетероциклом, гетарилом, заміщеним гетарилом, нітро, ціано, тіолом, сульфамідом і т.п.

"Гетероарил" - окремо або в комбінації означає моноциклічну ароматичну циклічну структуру, яка містить 5 або 6 атомів кільця, або біциклічну ароматичну групу, яка має 8-10 атомів, і яка містить один або більшу кількість, переважно 1-4, більш переважно 1-3, навіть більш переважно 1-2, гетероатомів, незалежно вибрані з групи O, S, і N, і необов'язково заміщені 1-3 групами або замісниками, такими як гало, гідрокси, алкокси, алкілтіо, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, ацилокси, арилокси, гетероарилокси, аміно, необов'язково моно- або ди-заміщений алкільною, арильною або гетероарильною групами, амідино, сечовина, необов'язково заміщена алкільною, арильною, гетероарильною або гетероциклільною групами, аміносальфоніл, необов'язково N-моно-або N,N-ди-заміщений алкільною, арильною або гетероарильною групами, алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, гетероарилсульфоніламіно, алкілкарбоніламіно,

арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, або подібні. Гетероарил також може включати окислені S або N, такі як сульфініл, сульфоніл і N-оксид третинного азоту кільця Атом вуглецю або азоту є місцем приєднання гетероарильного кільця, через що зберігається стабільне ароматичне кільце. Прикладами гетероарильних груп є піридиніл, піридазиніл, піразиніл, хіназолініл, пуриніл, індоліл, хінолініл, піримідиніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, тиєніл, ізоксазоліл, оксатіадіазоліл, ізотіазоліл, тетразоліл, імідазоліл, триазиніл, фураніл, бензофурил, індоліл і подібні. Заміщений гетероарил містить замісник, приєднаний до вільного вуглецю або азоту з одержанням стабільної сполуки.

"Гетероцикл" - окремо або в комбінації означає неароматичну циклоалкільну групу, яка має 5-10 атомів, з яких 1-3 атомів вуглецю в кільці заміщені гетероатомами O, S або N, і є, необов'язково, бензо-конденсованими або конденсованими з гетероарилом з 5-6 атомами в кільці, і/або є, необов'язково, заміщеними як і у випадку циклоалкілу. Гетероцикл також може означати окислені S або N, такі як сульфініл, сульфоніл і N-оксид третинного азоту кільця. Місцем приєднання є атом вуглецю або азоту. Прикладами гетероцикліальних груп є тетрагідрофураніл, дигідропіридиніл, піперидиніл, піролдиніл, піперазиніл, дигідробензофурил, дигідроіндоліл і подібні. Заміщена гетероцикліальна група містить замісник, азот, приєднаний до вільного вуглецю або азоту з одержанням стабільної сполуки.

"Заміщений гетероарил" означає гетероцикл, необов'язково моно або полі заміщений одною або більшою кількістю функціональних груп, наприклад, галогеном, нижчим алкілом, нижчим алкокси, алкілтіо, ацетиленом, аміно, амідом, карбоксилем, гідроксидом, арилом, арилокси, гетероциклом, заміщеним гетероциклом, гетарилом, заміщеним гетарилом, нітро, ціано, тіолом, сульфамідом і подібними.

"Аралкіл" означає групу -R-Ar, де Ar є арильною групою і R є нижчим алкілом, або заміщеним нижчим алкілом. Арильні групи можуть, необов'язково, бути незаміщеними, або заміщеними, наприклад, галогеном, нижчим алкілом, алкокси, алкілтіо, ацетиленом, аміно, амідом, карбоксилем, гідроксидом, арилом, арилокси, гетероциклом, заміщеним гетероциклом, гетарилом, заміщеним гетарилом, нітро, ціано, тіолом, сульфамідом і подібними.

"Гетероалкіл" означає групу -R-Het, в якій Het є гетероцикліальною групою і R є групою нижчого алкілену. Гетероалкільні групи можуть, необов'язково, бути незаміщеними або заміщеними наприклад галогеном, нижчим алкілом, нижчим алкокси, алкілтіо, ацетиленом, аміно, амідом, карбоксилем, арилом, арилокси, гетероциклом, заміщеним гетероциклом, гетарилом, заміщеним гетарилом, нітро, ціано, тіолом, сульфамідом і подібними.

"Гетероарилалкіл" означає групу -R-HetAr, в якій HetAr є гетероарильною групою і R є нижчим алкіленом, або заміщеним нижчим алкіленом. Гетероарилалкільні групи можуть, необов'язково, бути незаміщеними або заміщеними, наприклад, галогеном, нижчим алкілом, заміщеним нижчим алкілом, алкокси, алкілтіо, ацетиленом, арилом, арилокси, гетероциклом, заміщеним гетероциклом, гетарилом, заміщеним гетарилом, нітро, ціано, тіолом, сульфамідом і подібними.

"Циклоалкіл" означає циклічну або поліциклічну алкільну групу, яка містить 3-15 атомів вуглецю.

"Заміщений циклоалкіл" означає циклоалкільну групу, яка містить один або більшу кількість замісників таких як, наприклад, галоген, нижчий алкіл, заміщений нижчий алкіл, алкокси, алкілтіо, ацетилен, арил, арилокси, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетарил, заміщений гетарил, нітро, ціано, тіол, сульфамідом і подібні.

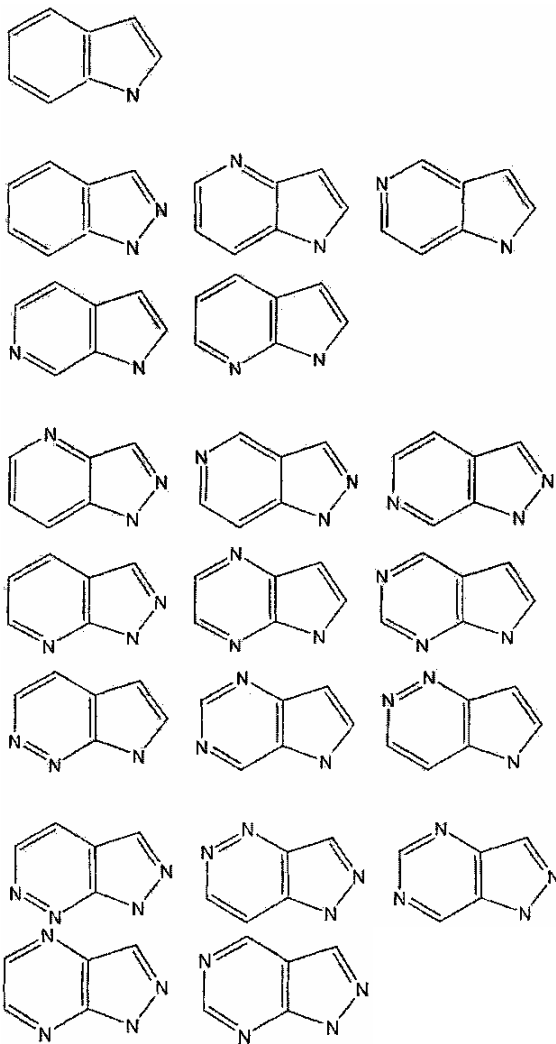
"Циклогетероалкіл" означає циклоалкільну групу, в якій один або більша кількість атомів вуглецю кільця заміщені гетероатомом (наприклад, N, O, S або P).

"Заміщений циклогетероалкіл" означає циклогетероалкільну групу, яка визначена тут, яка містить один або більшу кількість замісників, таких як галоген, нижчий алкіл, нижчий алкокси, алкілтіо, ацетилен, аміно, амідом, карбоксил, гідроксил, арил, арилокси, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетарил, заміщений гетарил, нітро, ціано, тіол, сульфамідом і подібні.

"Алкілциклоалкіл" означає групу -R-циклоалкіл, в якій циклоалкіл є циклоалкільною групою і R є нижчим алкіленом, або заміщеним нижчим алкіленом. Циклоалкільні групи можуть, необов'язково, бути незаміщеними або заміщеними, наприклад, галогеном, нижчим алкілом, нижчим алкокси, алкілтіо, ацетиленом, аміно, амідом, карбоксилем, гідроксидом, арилом, арилокси, гетероциклом, заміщеним гетероциклом, гетарилом, заміщеним гетарилом, нітро, ціано, тіолом, сульфамідом і т.п.

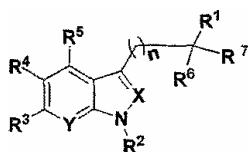
"Алкілциклогетероалкіл" означає групу -R-циклогетероалкіл, в якій R є нижчим алкіленом або заміщеним нижчим алкіленом. Циклогетероалкільні групи можуть, необов'язково, бути незаміщеними або заміщеними, наприклад, галогеном, нижчим алкілом, нижчим алкокси, алкілтіо, аміно, амідом, карбоксилем, ацетиленом, гідроксидом, арилом, арилокси, гетероциклом, заміщеним гетероциклом, гетарилом, заміщеним гетарилом, нітро, ціано, тіолом, сульфамідом і т.п.

У деяких втіленнях, що включають сполуки Формули I, сполуки мають структуру Формули I, в якій біциклічне ядро, представлене у Формулі I, має одну з наступних структур:



Таким чином, в окремих втіленнях, що включають сполуки Формули I, сполука містить представлене вище біциклічне ядро. Такі сполуки можуть включати замісники, описані для Формули I, розуміючи, що атоми азоту кільця, окрім азоту у положенні 1, є незаміщеними. В окремих втіленнях, сполуки мають одне з наведених вище біциклічних ядер і варіанти заміщення, наведені тут для сполук, які мають індолільне ядро; сполуки мають одне з вищенаведених біциклічних ядер, і замісники, представлені у 5 положенні, замість цього приєднані у 6 положенні.

В деяких втіленнях, які включають сполуки Формули I, сполуки мають структуру Формули I-1, а саме



Формула I-1

в якій:

$R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  є, незалежно, воднем, гало, трифторметилом, необов'язково заміщеним нижчим алкілолом,  $-\text{CH}_2-\text{CR}^{12}=\text{CR}^{13}\text{R}^{14}$ , необов'язково заміщеним монофторалкілолом, необов'язково заміщеним дифторалкілолом, необов'язково заміщеним трифторалкілолом,  $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CR}^{15}$ , необов'язково заміщеним циклоалкілолом, необов'язково заміщеним гетероциклоалкілолом, необов'язково заміщеним арилолом, необов'язково заміщеним аралкілолом, необов'язково заміщеним гетероариллолом, необов'язково заміщеним гетероаралкілолом,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{SR}^9$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $-\text{C}(\text{Z})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ , або  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$ .

В окремих втіленнях різних варіантів цього винаходу, включаючи певні втілення, сполуки Формули I є сполуками Формул Ia, Ib, Ic, Id, X, або XIV, які наведені в Детальному описі. Також в окремих втіленнях, такими сполуками є сполуки Формули I, в яких  $\text{Y}=\text{N}$ ;  $\text{Y}=\text{CR}^8$ ;  $\text{Y}=\text{CH}$ ; де всі R замісники не є  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , і  $\text{R}^4$  є H (для кожного X є N, X є CH, і X є  $\text{CR}^8$ ),  $\text{R}^6$  і  $\text{R}^7$  є H (для кожного X як N, X як CH, і X як  $\text{CR}^8$ ).

В деяких втіленнях,  $n=1$ ;  $n=1$  і X і/або Y є CH;  $n=1$ , X і/або Y є CH, і  $\text{R}^6$  і  $\text{R}^7$  є H;  $n=1$  і X і/або Y є  $\text{CR}^8$ .

В деяких втіленнях,  $n=1$ ,  $\text{R}^2$  є  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$ , де  $\text{R}^{21}$  є необов'язково заміщеним арилолом або необов'язково заміщеним гетероариллолом. В деяких втіленнях, в яких  $n=1$ , і  $\text{R}^2$  є  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$ , де  $\text{R}^{21}$  є необов'язково заміщеним арилолом або необов'язково заміщеним гетероариллолом, арильна група є 5- або 6-членним кільцем; арильна група є 6-членним кільцем; у наступних втіленнях, в яких арильна група є 6-членним кільцем, кільце заміщене однією або двома групами, незалежно вибраними з гало, алкокси, циклоалкілу, арилу, арилокси, гетероарилу, гетероарилокси, арил або гетероарил заміщеного алкілу, і арил або гетероарил заміщеного

алкокси; у наступних втіленнях, в яких 6-членне кільце заміщене гало або алкокси, кільце заміщене у 3 положенні (мета), 4 положенні (пара), або 3 і 4 положеннях (мета і пара); у наступних втіленнях, в яких 6-членне кільце заміщене в 4 положенні, або 3 і 4 положеннях, замісник в 4 положенні є нижчим алкілом, замісник в 4 положенні не є алкілом, замісник в 4 положенні є гало (наприклад, фтор або хлор), замісники в 3 і 4 положенні є фтором, замісники в 3 і 4 положенні є хлором, один з замісників в 3 і 4 положенні є фтором і інший є хлором, в 3 положенні знаходиться гало (наприклад, фтор або хлор) і в 4 положенні - алкокси (наприклад, метокси або етокси), в 3 положенні знаходиться алкокси (наприклад, метокси або етокси) і в 4 положенні знаходиться гало (наприклад, фтор або хлор), в 3 положенні знаходиться хлор і в 4 положенні знаходиться алкокси, в 3 положенні знаходиться алкокси і в 4 положенні знаходиться хлор; 6-членне кільце, приконденсоване до другого 5- або 6-членного ароматичного або неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця. В наступних втіленнях, в яких арильна група є 5-членним кільцем, кільце заміщене однією або двома групами, які знаходяться у положеннях кільця, які не розташовані поруч з атомом кільця, приєднаним до  $-S(O)_2-$  групи; 5-членне кільце заміщене одним або двома замісниками кільця, що вибрані з групи, яка включає гало, алкокси, циклоалкіл, арил, арилокси, гетероарил, гетероарилокси, арил або гетероарил заміщений алкіл, і арил або гетероарил заміщений алкокси; кільце, заміщене хлором; кільце, заміщене алкокси; кільце, заміщене алкілом; кільце, заміщене необов'язково заміщеним арилом або гетероарилом; кільце, заміщене необов'язково заміщеним арилокси або гетероарилокси; 5-членне кільце, приконденсоване до другого 5- або 6-членного ароматичного або неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця.

В деяких втіленнях, в яких  $n=1$ , і  $R^2$  є  $-S(O)_2R^{21}$ , де  $R^{21}$  є необов'язково заміщеним арилом або необов'язково заміщеним гетероарилом, R не є H і алкокси, або  $R^4$  не є H і  $OR^9$ .

В деяких втіленнях,  $n=2$ ;  $n=2$ , і X і/або Y є CH;  $n=2$ , X і/або Y є CH, і  $R^6$  і  $R^7$  є H;  $n=2$  і X і/або Y є  $CR^8$ ;  $n=2$ , і X і/або Y є N.

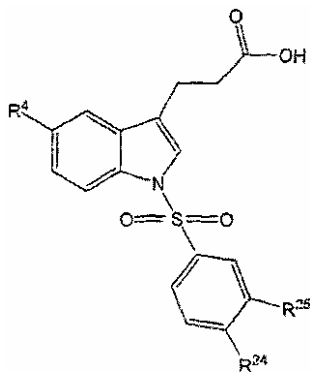
В деяких втіленнях, в яких  $n=2$ ,  $R^4$  не є H, гало, алкіл, алкокси, алкілтіо;  $R^4$  не є H, гало,  $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{1-3}$  алкокси,  $C_{1-3}$  алкілтіо;  $R^4$  не є  $C_{1-3}$  алкокси;  $R^4$  не є метокси.

В деяких втіленнях,  $n=2$ ,  $R^2$  є  $-S(O)_2R^{21}$ , де  $R^{21}$  є необов'язково заміщеним арилом, або необов'язково заміщеним гетероарилом. В деяких втіленнях, в яких  $n=2$ , і  $R^2$  є  $-S(O)_2R^{21}$ , де  $R^{21}$  є необов'язково заміщеним арилом або необов'язково заміщеним гетероарилом, арильна група є 5- або 6-членним кільцем; арильна група є 6-членним кільцем; у наступних втіленнях, в яких арильна група є 6-членним кільцем, кільце заміщене однією або двома групами, незалежно вибраними з гало, алкілу, циклоалкілу, арилу, арилоксиу, гетероарилу, гетероарилокси, арилу або гетероарил заміщеного алкілу, і арил або гетероарил заміщеного алкокси; у наступних втіленнях, в яких 6-членне кільце заміщене гало або алкокси, кільце заміщене в 3 положенні (мета), 4 положенні (пара), або 3 і 4 положеннях (мета і пара); у наступних втіленнях, в яких 6-членне кільце заміщене в 4 положенні, або 3 і 4 положеннях, замісником в 4 положенні є нижчий алкіл, замісник в 4 положенні не є алкілом, замісник в 4 положенні є гало (наприклад, фтор або хлор), замісники в 3 і 4 положенні є фтором, замісники в 3 і 4 положенні є хлором, один з замісників в 3 і 4 положенні є фтором і інший є хлором, в 3 положенні знаходиться гало (наприклад, фтор або хлор) і в 4 положенні знаходиться алкокси (наприклад, метокси або етокси), в 3 положенні знаходиться алкокси (наприклад, метокси або етокси) і в 4 положенні знаходиться гало (наприклад, фтор або хлор), в 3 положенні знаходиться хлор і в 4 положенні знаходиться алкокси, в 3 положенні знаходиться алкокси і в 4 положенні знаходиться хлор; 6-членне кільце, приконденсоване до другого 5- або 6-членного ароматичного або неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця. В наступних втіленнях, в яких арильна група є 5-членним кільцем, кільце заміщене однією або двома групами, що знаходяться в положеннях, які не розташовані поруч з атомом кільця, приєднаним до  $-S(O)_2-$  групи; 5-членне кільце заміщене одним або двома замісниками кільця, що вибрані з групи, яка включає гало, алкокси, циклоалкіл, арил, арилокси, гетероарил, гетероарилокси, арил або гетероарил заміщений алкіл, і арил або гетероарил заміщений алкокси; кільце, заміщене хлором; кільце, заміщене алкокси; кільце, заміщене алкілом; кільце, заміщене необов'язково заміщеним арилом або гетероарилом; кільце, заміщене необов'язково заміщеним арилокси або гетероарилокси; 5-членне кільце, приконденсоване до другого 5- або 6-членного ароматичного або неароматичного карбоциклічного або гетероциклічного кільця.

В деяких втіленнях, в яких  $n=2$ , і  $R^2$  є  $-S(O)_2R^{21}$ , де  $R^{21}$  є а заміщеною 6-членною арильною групою, замісником в арильній групі не є метокси, замісником в арильній групі не є алкокси; замісником в арильній групі не є алкокси;  $R^4$  і замісником в арильній групі не є в обох випадках алкокси;  $R^4$  і замісником в арильній групі не є в обох випадках метокси;  $R^4$  не є алкокси;  $R^4$  не є метокси.

Деякі наступні втілення включають сполуки, описані у відповідних втіленнях, описаних вище для  $n=1$  і  $n=2$ .

В деяких втіленнях, сполуки Формули I мають структуру Формули Ie, яка представлена нижче:



**Формула Іа**

в якій

$R^4$  є воднем, гало, необов'язково заміщеним нижчим алкілом, необов'язково заміщеним циклоалкілом, необов'язково заміщеним гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним арилом, необов'язково заміщеним аралкілом, необов'язково заміщеним гетероарилом, необов'язково заміщеним гетероаралкілом,  $-OR^9$  (наприклад, необов'язково заміщений алкокси, наприклад, метокси, етокси)  $-SR^9$ ,  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $-C(Z)NR^{10}R^{11}$ ,  $-C(Z)R^{20}$ ,  $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ , або  $-S(O)_2R^{21}$ ;

$R^{24}$  є H, гало, необов'язково заміщеним алкілом, необов'язково заміщеним алкокси, або необов'язково заміщеним арилокси, або необов'язково заміщеним аралкокси (наприклад, Арил- $O(CH_2)_pO-$ , де  $p \in 1-4$ );

$R^{25}$  є H, гало, необов'язково заміщеним алкілом, необов'язково заміщеним алкокси, необов'язково заміщеним арилокси, або  $R^{24}$  і  $R^{25}$  разом утворюють конденсоване кільце з фенільною групою, наприклад, бензофураном.

В окремих втіленнях,  $R^4$  є необов'язково заміщеним алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси), необов'язково заміщеним арилокси, необов'язково заміщеним гетероарилокси, необов'язково заміщеним алкілом (наприклад, метилом або етилом), необов'язково заміщеним циклоалкілом, необов'язково заміщеним циклогетероалкілом, необов'язково заміщеним арилом, необов'язково заміщеним гетероарилом, або гало.

В окремих втіленнях,  $R^4$  є необов'язково заміщеним алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси), необов'язково заміщеним алкілом (наприклад, метилом або етилом), необов'язково заміщеним арилом, необов'язково заміщеним гетероарилом, або гало.

В окремих втіленнях, сполуки Формули I можуть відповідати описаним для Формули Іа, але мати фенільне кільце, до якого приєднані  $R^{24}$  і  $R^{25}$  як гетероарильне кільце. Якщо гетероарильне кільце є 5-членним кільцем,  $R^{24}$  і  $R^{23}$  приєднані в положеннях кільця, які не знаходяться поруч з атомом, приєднаним до сульфонільної групи, показаній на Формулі Іа.

В окремих втіленнях сполуки Формули Іа,  $R^4$  є алкокси і  $R^{24}$  і  $R^{25}$  є хлором;  $R^4$  є алкокси і  $R^{24}$  і  $R^{25}$  є фтором;  $R^4$  є алкокси;  $R^{24}$  є алкокси і  $R^{24}$  є алкілом;  $R^4$  є метокси або етокси і  $R^{24}$  і  $R^{23}$  є хлором;  $R^4$  є метокси або етокси і  $R^{24}$  є алкокси;  $R^4$  є метокси або етокси і  $R^{24}$  є алкілом.

В окремих втіленнях сполук Формули Іа, обидва  $R^{24}$  і  $R^{25}$  не є алкілом; ні  $R^{24}$ , ні  $R^{25}$  не є алкілом; якщо  $R^{24}$  відповідає H,  $R^{25}$  не є алкілом; якщо  $R^{25}$  відповідає H,  $R^{24}$  не є алкілом.

Приклади сполук наведені в Таблиці 1 і в Таблиці 4. Посилання на сполуки Формули I включають окремі посилання на підгрупи і види сполук Формули I, які описані тут (наприклад, описані вище окремі втілення), якщо не зазначено інше.

В окремих втіленнях, будь-яка одна або більша кількість підгруп сполук Формули I, або будь-яка одна або більша кількість ілюстративних сполук виключені з однієї з певної групи або підгрупи сполук Формули I, яка б в іншому випадку включала таку групу або підгрупу.

В окремих втіленнях варіантів, які включають сполуки Формули I, сполуки є специфічними до PPAR $\alpha$ ; специфічними до PPAR $\delta$ ; специфічними до PPAR $\gamma$ ; специфічними до PPAR $\alpha$  і PPAR $\delta$ ; специфічними до PPAR $\delta$  і PPAR $\gamma$ . Така специфічність означає, що сполука має принаймні у 5 раз вищу активність (переважно принаймні 1-, 20-, 50-, або 100-кратну, або ще вищу активність) щодо відповідних PPAR, де активність визначають за допомогою біохімічних досліджень, придатних для визначення активності PPAR, наприклад, описаного тут дослідження.

Перший варіант винаходу стосується нових сполук Формули I і підгруп Формули I, наприклад, описаних вище і в цілому описаних тут.

Відповідний варіант цього винаходу стосується фармацевтичних композицій, які містять сполуку Формули I і принаймні один фармацевтично прийнятний носій, екципієнт, або розріджувач. Композиція може містити велику кількість різних фармацевтично активних сполук.

В іншому відповідному варіанті, сполуки Формули I можна використовувати при одержанні лікарського засобу для лікування PPAR-опосередкованих захворювань або станів.

В іншому варіанті, винахід стосується способу лікування, або профілактики захворювань або станів у ссавця шляхом введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, проліків такої сполуки, або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки або проліків. Сполука може використовуватись окремо, або може входити у склад фармацевтичної композиції.

У варіантах і втіленнях, що передбачають лікування або профілактику захворювання або станів, захворюванням або станом є ожиріння, надмірна вага, гіперліпідемія, дисліпідемія, включно із асоційованою діабетичною дисліпідемією і дисліпідемією змішаного типу, гіпоальбальбумінемія, Синдром X, діабет типу II, діабет типу I, гіперінсулінемія, погіршення толерантності до глюкози, резистентність до інсуліну, діабетичні ускладнення (наприклад, невропатія, нефропатія, ретинопатія або

катаракта), гіпертензія, коронарна хвороба серця, серцева недостатність, гіперхолестеринемія, запалення, тромбоз, застійна серцева недостатність, серцево-судинні захворювання (включаючи атеросклероз, артеріосклероз і гіпертригліцеридемія), епітеліальні гіперпроліферативні захворювання (такі як екзема і псоріаз), рак, і стани легень і шлунково-кишкового тракту, а також регулювання апетиту і вживання їжі пацієнтами, які страждають на такі розлади як ожиріння, анорексія, булімія і анорексія нервова.

Визначення сполуки Формули I, яка активна до PPAR, також включає спосіб визначення або одержання додаткових сполук, активних до PPAR, наприклад, покращених модуляторів, шляхом визначення того, чи буде певна кількість тестових сполук Формули I, активних до принаймні одного PPAR, мати покращену одну або декілька фармакологічних властивостей у порівнянні із контрольною сполукою, активною до такого PPAR, і вибір такої сполуки, якщо така є, яка має покращену відповідну фармакологічну властивість, і, отже, є покращеним модулятором.

В окремих втіленнях варіантів одержання модулятора, бажана фармакологічна властивість є PPAR пан-активністю, PPAR селективністю відносно окремого PPAR (PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$ , або PPAR $\gamma$ ), селективністю відносно будь-яких двох PPAR (PPAR $\alpha$  і PPAR $\delta$ , PPAR $\alpha$  і PPAR $\delta$ , або PPAR $\delta$  і PPAR $\gamma$ ), напів-життя сироватки довше, ніж 2 год., або довше, ніж 4 год., або довше, ніж 8 год., водна стабільність, пероральна біодоступність вища, ніж 10%, пероральна біодоступність вища, ніж 20%.

Окрім того, в окремих втіленнях варіантів одержання модулятора, контрольною сполукою є сполука Формули I. Процес одержання можна повторювати багато разів, тобто багаторазово проводити цикли одержання похідних сполук і/або вибору додаткових відповідних сполук і оцінки додаткових похідних сполук, наприклад 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або більше додаткових циклів.

У додаткових варіантах використовують інформацію про структуру одного або більшої кількості PPAR, наприклад, з точки зору можливості зв'язування із сполуками Формули I, або молекулярним скафолдом, або скафолдом ядра Формули I.

Таким чином, у наступному варіанті винахід стосується ліганда, який приєднується до принаймні одного представника родини білків PPAR (PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$ , і PPAR $\gamma$ ), шляхом визначення у вигляді молекулярного скафолду однієї або більшої кількості сполук, які приєднуються до сайту зв'язування PPAR із низьким ступенем спорідненості; визначення орієнтації одного або більшої кількості молекулярних скафолдів на сайті зв'язування PPAR шляхом одержання співкристалічних структур молекулярних скафолдів на сайті зв'язування; визначення однієї або більшої кількості структур принаймні однієї скафолдної молекули, яка при її зміні перетворюється на ліганд, який має змінену спорідненість зв'язування або специфічність зв'язування, або обидві характеристики, для зв'язування із PPAR у порівнянні із можливостями зв'язування скафолдної молекули. Вказаний ліганд (ліганди) можна одержати шляхом, наприклад, синтезу, або іншим способом одержання ліганда (лігандів). В окремих втіленнях, скафолдною молекулою є сполука Формули I, або скафолдна молекула містить біциклічне ядро, показане вище в Формулі I.

В окремих втіленнях, велику кількість певних сполук досліджують на предмет їх зв'язування на сайті зв'язування PPAR; співкристали молекулярних скафолдів, зв'язаних із PPAR, виділяють, і орієнтацію молекулярного скафолда визначають шляхом кристалографічного рентгенівського, аналізу на співкристалах; спосіб також включає визначення загальних хімічних структур молекулярних скафолдів, розподілення молекулярних скафолдів у групи, ґрунтуючись на подібності принаймні однієї загальної хімічної структури, визначення орієнтації одного або більшої кількості молекулярних скафолдів на сайті зв'язування PPAR відносно принаймні однієї репрезентативної сполуки із множини груп; ліганд зв'язується із молекулою-мішенню із вищою спорідненістю зв'язування або вищою специфічністю зв'язування, або обома характеристиками, ніж молекулярний скафолд; орієнтацію молекулярного скафолда визначають шляхом ядерно-магнітного резонансу при визначенні структури співкристалів; множину певних сполук досліджують відносно їх здатності до зв'язування із множиною представників родини PPAR.

Також в окремих втіленнях, після визначення загальних хімічних структур певних сполук, які здатні до зв'язування, сполуки розподіляються на класи з огляду на їх загальні хімічні структури, і з багатьох класів вибирають репрезентативну сполуку для проведення кристалографічного рентгенівського аналізу на співкристалах сполуки і молекули-мішені; певну сполуку вибирають ґрунтуючись на критеріях, вибраних з молекулярної маси, clogP, і кількості донорів і акцепторів водневого зв'язку; clogP менший, ніж 2, і кількість донорів і акцепторів водневого зв'язку є меншою, ніж 5.

В деяких втіленнях, окремі сполуки мають молекулярну масу від, приблизно, 100 до, приблизно, 350 дальтонів, або більш переважно від, приблизно, 150 до, приблизно, 350 дальтонів, або від 150 до 300 дальтонів, або 200-300 дальтонів. Окремі сполуки можуть мати різноманітні структури. У деяких втіленнях, окремі сполуки можуть мати циклічну структуру, або структуру карбоциклічного, або гетероциклічного кільця, такого як, наприклад, фенільне кільце, пірольне, імідазольне, піридинове, пуринове, або будь-яке інше кільце.

У багатьох втіленнях, сполука або сполуки зв'язуються із надзвичайно низьким ступенем спорідненості, дуже низьким ступенем спорідненості, низьким ступенем спорідненості, середнім ступенем спорідненості, або високим ступенем спорідненості; принаймні приблизно 5% зв'язуючих сполук зв'язуються із низьким ступенем спорідненості (і/або мають низьку активність), або принаймні приблизно 10%, 15%, або 20% сполук зв'язуються із низьким ступенем спорідненості (або дуже низьким, або надзвичайно низьким). Після визначення загальних хімічних структур окремих зв'язуючих сполук, сполуки можна розподілити на класи з огляду на їх загальні хімічні структури, і принаймні з одного класу, або багатьох класів вибирають принаймні одну репрезентативну сполуку для проведення визначення орієнтації, наприклад кристалографічного рентгенівського аналізу і/або аналізу ЯМР.

При виборі окремих сполук для дослідження у цьому винаході, відбір можна проводити з огляду на різноманітні критерії, які відповідають певному застосуванню, такі як молекулярна маса, clogP (або інший спосіб оцінки ліпофільності), площа полярної поверхні (PSA) (або інший індикатор заряду і полярності, або відповідних властивостей), а також кількість донорів і акцепторів водневого зв'язку. Сполуки також можна вибирати зважаючи на присутність певних хімічних замісників, які, ґрунтуючись на загальній інформації про їх молекулярну сім'ю, можуть мати схильність до певної спорідненості з представниками родини. Сполуки із

дуже подібними структурами і/або властивостями можна визначити і згрупувати за допомогою обчислювальних методик для полегшення вибору репрезентативної підмножини з групи. Як було зазначено вище, у переважних втіленнях, молекулярна маса складає від, приблизно, 150 до, приблизно, 350 дальтонів, більш переважно 150-300 дальтонів. Clog P становить, переважно, менше, ніж 2, кількість донорів і акцепторів водневого зв'язку становить переважно менше, ніж 5, і PSA становить менше, ніж 100. Сполуки можна вибирати таким чином, що підібрати такі сполуки, що мають хімічні структури лікарських засобів, які мають прийнятні фармакологічні властивості і/або не мають хімічних структур, які відомі як такі, що можуть надати небажаних фармакологічних характеристик, наприклад, таких як сильна токсичність і нерозчинність.

У деяких втіленнях, дослідженнями є ензимні дослідження, і кількість одержаних груп молекулярних скелетів може досягати 500. В деяких втіленнях, дослідженнями є конкурентні дослідження, наприклад, дослідження конкурентного зв'язування. Також можуть використовуватись дослідження на основі клітин. Як було вказано вище, в біохімічних дослідженнях, або дослідженнях на основі клітин можна використовувати сполуки, які мають низьку, дуже низьку, або надзвичайно низьку активність.

Модулювання молекулярного скафолду може полягати в додаванні, виділенні, або заміщенні хімічної групи. Бажаний результат такого модулювання може полягати в активному транспортуванні скафолду до або в певній клітині і/або в певний орган. У багатьох втіленнях, модулювання сполуки передбачає додавання або виділення хімічного атома замісника або групи, такої як, наприклад, водень, алкіл, алкокси, фенокси, алкеніл, алкініл, фенілалкіл, гідроксиалкіл, галоалкіл, арил, арилалкіл, алкілокси, алкілтіо, алкенілтіо, феніл, фенілалкіл, фенілалкілтіо, гідроксиалкілтіо, алкілтіокарбамілтіо, циклогексил, піридил, піперидиніл, алкіламіно, аміно, нітро, меркапто, ціано, гідроксил, атом галогену, галометил, атом кисню (наприклад, утворюючий кетон, етер або N-оксид), і атом сірки (наприклад, утворюючий тіол, тіон, сульфонамід або ди-алкілсульфоксид (сульфон)).

В деяких втіленнях інформація, одержана в результаті кристалографічного рентгенівського аналізу, на спікрісталах, вводиться в комп'ютерну програму, яка обчислює рівень взаємодії між молекулярним скафолдом і протеїном, і прогнозує зміни у взаємодії між молекулярним скафолдом і білком в результаті окремих модифікацій в молекулярному скафолді, і в цей молекулярний скафолд вводяться хімічні зміни, ґрунтуючись на прогнозуванні біохімічного результату. Комп'ютерна програма може робити прогнози, ґрунтуючись на віртуальному дослідженні, такому як, наприклад, віртуальне зв'язування сполуки із білком, підбір на основі форми, молекулярно-динамічного моделювання, способом збурення вільної енергії, і на основі подібності до тривимірного фармакофору. Велика кількість таких програм відома у цій галузі.

Хімічним модулюванням хімічно податливої структури для введення однієї або більшої кількості змін у фізичних параметрах можна одержати, наприклад, ліганд, який заповнює пустоту в комплексі ліганд-протеїн, або взаємне полярне притягнення в комплексі протеїн-ліганд. В результаті модифікацій також можна одержати субструктуру ліганда, присутню в зв'язуючому кармані сайту зв'язування протеїна при утворенні комплексу протеїн-ліганд. Після визначення загальних хімічних структур зв'язуючих сполук, сполуки можуть групуватись з огляду на загальну хімічну структуру, і з кожної групи, або з багатьох груп, можна виділити репрезентативну сполуку для спікрісталізації з протеїном і проведення кристалографічного рентгенівського аналізу. Кристалографічний рентгенівський аналіз переважно проводять на спікрісталах принаймні в 20, 30, 40, або 50 різних умовах оточуючого середовища, або більш переважно в приблизно 96 окремих умовах оточуючого середовища. Кристалографічний рентгенівський аналіз і модулювання хімічно податливої структури сполуки можна проводити багато разів, наприклад, 2, 3, 4 або більше циклів кристалізації і модулювання.

Також у деяких втіленнях, один або більшу кількість молекулярних скафолдів вибирали таким чином, щоб вони зв'язувались із різними представниками родини PPAR.

Спосіб також може передбачати визначення консервованих залишків на сайті (сайтах) зв'язування, які взаємодіють із молекулярним скафолдом, лігандом, або з іншою зв'язуючою сполукою. Консервовані залишки можна, наприклад, визначити шляхом вирівнювання послідовностей різних представників родини PPAR, і виявлення залишків на сайті зв'язування, які є ідентичними, або принаймні подібними до багатьох представників родини. Залишками, що взаємодіють, можна вважати такі, які знаходяться на вибраній відстані від зв'язуючої сполуки (сполук), 3, 3,5, 4,4,5, або 5 ангстремів.

У відповідному варіанті, винахід стосується способу одержання ліганда, який зв'язується із принаймні одним PPAR, який є представником родини PPAR, шляхом застосування у якості молекулярного скафолда однієї або більшої кількості сполук, які зв'язуються із сайтом зв'язування багатьох представників родини PPAR, визначення орієнтації одного або більшої кількості молекулярних скафолдів на сайті зв'язування одного або більшої кількості PPAR для визначення хімічно податливих структур скафолда(-ів), які, при їх модулюванні, змінюють спорідненість зв'язування або специфічність зв'язування між скафолдом(-ами) і PPAR, і синтезування ліганду, в якому одна або більша кількість хімічно податливих структур молекулярного скафолда(-ів) трансформовані з одержанням ліганда, який зв'язується із PPAR із зміненою спорідненістю зв'язування або специфічністю зв'язування.

Окремі втілення включають ті, що були описані для попереднього варіанта.

Винахід також включає спосіб визначення властивостей, які ймовірно матиме зв'язуюча сполука, що забезпечує, наприклад, більш ефективний підбір сполук для визначення зв'язку між структурою і активністю і/або вибір для скринінгу. Тож, інший варіант стосується способу визначення зв'язуючих характеристик ліганда PPAR протеїна шляхом визначення принаймні одного консервованого залишку, який взаємодіє, в PPAR, який взаємодіє з принаймні двома зв'язуючими молекулами; і виявлення принаймні однієї загальної здатності приєднання таких зв'язуючих молекул до консервованого залишку(-ів). Здатність до приєднання і розташування відносно структури зв'язуючої сполуки визначають характеристики зв'язування.

У багатьох втіленнях, виявлення консервованих залишків, які взаємодіють, включає порівняння (наприклад, шляхом вирівнювання послідовностей) множини амінокислотних послідовностей родини PPAR і визначення залишків на сайтах зв'язування, консервованих у відповідній родині; визначення залишків сайту зв'язування шляхом визначення спікрісталічної структури; визначення залишків, які взаємодіють (переважно консервованих залишків) у межах вибраної відстані від зв'язуючих сполук, наприклад, 3, 3,5, 4,



4,5, або 5 ангстремів; здатність до взаємодії включає гідрофобну взаємодію, взаємодію заряд-заряд, водневий зв'язок, заряд-дипольну взаємодію, диполь-дипольну взаємодію, або їх комбінації.

Інший відповідний варіант включає спосіб одержання лігандів PPAR із використанням набору скафолдів. Спосіб включає вибір PPAR або ряду PPAR, вибір молекулярного скафолду, або сполуки, що входить до групи із відповідним скафолдом, з набору з принаймні 3 скафолдів або груп скафолдів, відносно яких відомо, що кожний з скафолдів або сполук з кожної групи каркасів зв'язується з мішенню. В окремих втіленнях, набір скафолдів або груп скафолдів включає принаймні 4, 5, 6, 7, 8, або навіть більше каркасів або груп скафолдів.

Інший варіант стосується способу визначення відповідних за структурою і енергією сайтів на зв'язуючій сполуці для приєднання додаткового компонента(-ів) шляхом визначення орієнтації зв'язуючої сполуки (сполуки) на сайті зв'язування PPAR (наприклад шляхом аналізу співкристалічних структур), таким чином визначаючи доступні сайти у сполуці для приєднання додаткового компонента. В окремих втіленнях зв'язуючою сполукою є сполука Формули I.

В різних втіленнях спосіб включає підрахування зміни зв'язуючої енергії, витраченої на приєднання окремого компонента до одного або більшої кількості доступних сайтів; орієнтацію визначають шляхом співкристалографії; окремий компонент включає лінкер, мітку, таку як флуорофор, матеріал в твердій фазі, такий як гель, у формі горошини, пластини, чипсів, або пластівців.

Окремий варіант винаходу включає спосіб приєднання PPAR зв'язуючої сполуки до компонента(-ів) приєднання шляхом визначення енергетично придатних сайтів для приєднання такого компонента приєднання до зв'язуючої сполуки (наприклад як описано у попередньому варіанті), і приєднання сполуки або її похідної до компонента(-ів) приєднання на енергетично придатному сайті (сайтах). В окремих втіленнях, зв'язуючою сполукою є сполука Формули I.

У різних втіленнях, компонентом приєднання є лінкер (який може бути безслідним лінкером) для приєднання до середовища твердої фази, спосіб також включає приєднання сполуки або її похідної до середовища твердої фази через лінкер, приєднаний на енергетично придатному сайті; зв'язуюча сполука або її похідна синтезована на лінкері, приєднаному до середовища твердої фази; багато сполук або їх похідних синтезовані комбінаторним синтезуванням; приєднання сполуки (сполук) до середовища твердої фази передбачає середовище спорідненості.

Відповідний варіант стосується способу одержання матриксу спорідненості для PPAR, який включає визначення енергетично придатних сайтів на PPAR зв'язуючій сполуці для приєднання до матриксу твердої фази; приєднання PPAR зв'язуючої сполуки до матриксу твердої фази через енергетично придатний сайт. В окремих втіленнях, зв'язуючою сполукою є сполука Формули I.

Різні втілення подібні описаним вище для приєднання окремої сполуки; визначення енергетично придатних сайтів для приєднання до матриксу твердої фази проводять для принаймні 5, 10, 20, 30, 50, 80, або 100 різних сполук; визначення енергетично придатних сайтів проводять для молекулярних скафолдів або інших PPAR зв'язуючих сполук, які мають різні структури ядра.

Як він вживається тут, термін "PPAR" означає рецептор, активований пероксисомальним проліфератором, відомий у цій галузі. Як зазначено вище, родина PPAR включає PPAR $\alpha$  (який також позначається як PPAR $\alpha$  або PPARальфа), PPAR $\delta$  (який також позначається як PPARd або PPARдельта), і PPAR $\gamma$  (який також позначається як PPARg або PPARгамма). Окремі PPAR також можна визначити за їх послідовностями, причому ілюстративними інвентарними номерами контрольних послідовностей є: NM\_005036 (кДНК послідовність для hPPAR $\alpha$ ), NP\_005027 (протеїнова послідовність для hPPAR $\alpha$ ), NM\_015869 (кДНК послідовність для ізоформи 2 hPPARg), NPJ356953 (протеїнова послідовність для ізоформи 2 hPPARg), NM\_006238 (кДНК послідовність для hPPARd), і NP\_006229 (протеїнова послідовність для hPPARd). Фахівець у цій галузі усвідомлюватиме, що через алельні варіації існує різниця в послідовностях, і також розумітиме, що інші тварини, зокрема інші ссавці мають відповідні PPAR, визначені, або які легко визначити шляхом вирівнювання послідовностей і підтвердження активності. Фахівець у цій галузі також розумітиме, що в PPAR послідовності можна вносити зміни без завдання шкоди PPAR активності. Такі модифіковані PPAR також можна використовувати у цьому винаході, наприклад, якщо модифікації не змінюють придатність сайту зв'язування настільки, що модифіковані PPAR не можуть нормально зв'язуватись з лігандом.

Як він вживається тут у зв'язку з одержанням і вдосконаленням лігандів, термін "зв'язувати", "зв'язування" і подібні терміни означають нековалентну енергетично придатну асоціацію між окремими молекулами (тобто вільна енергія в зв'язаному стані є нижчою, ніж у вільному стані, що можна визначити калориметрично). Для зв'язування з мішенню, зв'язування є принаймні селективним, тобто сполука зв'язується переважно з окремою мішенню, або представниками родини мішеней на сайті зв'язування у порівнянні із неспецифічним зв'язуванням до неспоріднених протеїнів, які не мають подібного сайту зв'язування. Наприклад, BSA часто використовують для оцінки або регулювання неспецифічного зв'язування. Крім того, для визнання асоціації зв'язуванням зменшення вільної енергії у зв'язаному стану у порівнянні із енергією у вільному стані повинно бути достатнім для того, щоб цю асоціацію можна було визначити біохімічним дослідженням, придатним для використаної молекули.

Під "дослідженням" розуміють створення експериментальних умов і збір показників результату, одержаного в експериментальних умовах. Наприклад, ензими можна дослідити відносно їх здатності впливати на субстрат, який можна виявити. Відповідно, наприклад, сполуку або ліганд можна дослідити відносно їх здатності зв'язуватись із певною молекулою-мішенню, або молекулами-мішенями і/або здатності модулювати активність молекули-мішені.

Під "фоновим сигналом", терміном, який вживається відносно дослідження зв'язування, розуміють сигнал, який записують в стандартних умовах в окремому дослідженні при відсутності тестової сполуки, молекулярного скафолда, або ліганда, який зв'язується із молекулою-мішенню. Фахівцям у цій галузі відомо про існування загальноприйнятих способів для визначення фонових сигналів, які є широко вживаними.

При викладенні висновку "на підставі" певних критеріїв, розуміють, що вибраними критеріями є параметри, з огляду на які робиться висновок і які його обумовлюють. Значна зміна параметрів ймовірно

зумовить перемену висновку.

Під терміном "сайт зв'язування" розуміють ділянку молекули-мішені, до якої може нековалентно зв'язатись ліганд. Сайти зв'язування характеризуються специфічними формами і часто мають багато карманів зв'язування, які знаходяться всередині сайту зв'язування. Окремі форми часто консервовані у класі молекул, такому як родина молекул. Сайти зв'язування у класі також можуть мати такі консервовані структури як, наприклад, хімічні замісники, карман зв'язування, і/або можуть мати електростатичний заряд на сайті зв'язування, або на окремій ділянці сайту зв'язування, що, в цілому, може впливати на форму сайту зв'язування.

"карман зв'язування" означає певний об'єм в сайті зв'язування. Карман зв'язування представляє собою певне місце всередині сайту зв'язування, яке принаймні часткового зв'язане із атомами молекули-мішені. Таким чином, карман зв'язування є певною формою, заглибленням, або впадиною в сайті зв'язування. Кармани зв'язування можуть містити окремі хімічні групи або структури, які є важливими при нековалентному зв'язуванні з іншою молекулою, такі як, наприклад, групи, які забезпечують іонний, водневий зв'язок, взаємодію ван дер Ваальса або гідрофобні взаємодії між молекулами.

Під термінами "хімічна структура" або "хімічна субструктура" розуміють будь-який атом або групу атомів, які можна вирізнити і які складають частину молекули. Загалом хімічні субструктури скафолдів або ліганда можуть впливати на зв'язування скафолда або ліганда з молекулою-мішенню, або можуть визначати об'ємну форму, електростатичний заряд і/або конформаційні властивості скафолда або ліганда.

Під "орієнтацією" зв'язуючої сполуки, зв'язаної із молекулою-мішенню, розуміють просторові взаємозв'язки між зв'язуючою сполукою і принаймні деякими її складовими атомами та карманом зв'язування і/або атомами молекули-мішені, які принаймні частково визначають карман зв'язування.

При вживанні відносно молекул-мішеней в цьому винаході, термін "кристал" означає впорядкований комплекс молекул-мішеней, рентгенограму якого можна одержати при його розміщенні в пучок рентгенівських променів. Тож, "кристал" вирізняють від невопрядкованого або частково впорядкованого комплексу або агрегату молекул, рентгенограму яких неможливо одержати. Переважно, кристал є достатньо впорядкованим і має відповідний розмір для того, щоб він був придатний для кристалографічного рентгенівського аналізу. Кристал може бути створеним тільки однією молекулою-мішенню (з розчинником і іонами), або може бути співкристалом, якщо він утворений більше, ніж однією молекулою, наприклад, співкристал молекули-мішені і зв'язуючої сполуки, і/або комплексу протеїнів (таких як голоензим).

В контексті цього винаходу, якщо не зазначено інше, під "співкристалами" розуміють впорядкований комплекс сполуки, молекулярного скафолда, або ліганда, нековалентно зв'язаного із молекулою-мішенню, рентгенограму якого можна одержати при його розміщенні в пучок рентгенівських променів. Переважно співкристал знаходиться у формі, придатній для рентгенівського аналізу, або кристалографії протеїнів. В переважних втіленнях комплекс молекула-мішень - ліганд може бути комплексом протеїн-ліганд.

Термін "clog P" означає вирахований логарифм Р сполуки, де "Р" означає коефіцієнт розділення сполуки між ліпофільною і водною фазою, звичайно між октанолом і водою.

Термін "хімічно податливі структури" означає структури, субструктури, або сайти на молекулі, які можна ковалентно модифікувати для одержання ліганда з більш бажаними властивостями. Бажана властивість залежатиме від цілей певної задачі.

Властивістю може бути, наприклад, зв'язування ліганда з молекулою-мішенню із вищим ступенем спорідненості, зв'язування із вищою специфічністю, або зв'язування із більшою або меншою кількістю молекул-мішеней в молекулярній родині, або інші бажані властивості в залежності від необхідності.

Під "одержанням ліганда" "створенням ліганда" "винайденням ліганда" і подібними словосполученнями розуміють процес дослідження релевантних показників (зокрема, без обмежень, кожний показник зв'язування, або їх комбінації, показники рентгенівської співкристалографії, молекулярна маса, clogP, і кількість донорів і акцепторів водневого зв'язку) і формулювання висновків щодо переваг, яких можна досягнути за допомогою певних модифікацій в молекулі, а також втілення передбачених у висновках рішень. Процес збору показників і формулювання висновків щодо структурних модифікацій, які можуть бути переважними, втілення рішень, а також визначення результатів можна здійснювати стільки разів, скільки може бути необхідно для одержання ліганда із бажаними властивостями.

Під "стиковкою" розуміють процес підгонки тривимірної конфігурації представника пари зв'язування в тривимірну конфігурацію зв'язуючого сайту або кармана зв'язування партнера члена пари зв'язування, яким може бути протеїн, і визначення того, якого результату було досягнуто. Визначення того, наскільки вдалась підгонка, залежатиме від кількості невикористаного об'єму в одержаному комплексі пари зв'язування (або комплексі молекула-мішень - ліганд). Конфігурація може бути фізичною, або репрезентативною конфігурацією представника пари зв'язування, наприклад, представленою в силікагелі, або у вигляді іншої моделі.

В контексті одержання модуляторів із використанням молекулярних скафолдів, під терміном "ліганд" розуміють молекулярний скафолд, в якому одна або більша кількість хімічно податливих структур була хімічно модифікована для зв'язування із молекулою-мішенню із зміненою або модифікованою спорідненістю зв'язування, або специфічністю зв'язування, притаманної молекулярному скафолду. Ліганд може зв'язуватись із вищим ступенем специфічності або спорідненості у порівнянні із представником молекулярної родини, до якої належить молекулярний скафолд. Ліганд зв'язується нековалентно із молекулою-мішенню, якою є, переважно, протеїном або ензимом.

Під зв'язуванням із "низьким ступенем спорідненості" розуміють зв'язування із молекулою-мішенню із константою дисоціації ( $K_d$ ) більшою, ніж 1мкМ в стандартних умовах. В окремих випадках, зв'язування із низьким ступенем спорідненості знаходиться у межах 1 (М - 10мМ, 1 (М - 1мМ, 1мкМ-500мкМ, 1мкМ-200мкМ, 1 (М - 100мкМ. Під зв'язуванням із "дуже низьким ступенем спорідненості" розуміють зв'язування при  $K_d$  вище приблизно 100мкМ в стандартних умовах, наприклад, у межах 100 (М - 1мМ, 100мкМ -500мкМ, 100мкМ-200мкМ. Під зв'язуванням із "надзвичайно низьким ступенем спорідненості" розуміють зв'язування при  $K_d$  вище приблизно 1мМ в стандартних умовах. Під зв'язуванням із "середнім ступенем спорідненості" розуміють зв'язування при  $K_d$  від, приблизно, 200нМ до, приблизно, 1мкМ в стандартних умовах. Під зв'язуванням із "помірно високим ступенем спорідненості" розуміють зв'язування при  $K_d$  від, приблизно, 1нМ

до, приблизно, 200нМ. Під зв'язуванням із "високим ступенем спорідненості" розуміють зв'язування при  $K_d$  нижче приблизно 1нМ в стандартних умовах. Наприклад, зв'язування із низьким ступенем спорідненості може виникати внаслідок більш неповної стиковки із сайтом зв'язування молекули-мішені, або через меншу кількість нековалентних зв'язків, або слабших ковалентних зв'язків, які обумовлюють зв'язування скафолда або ліганда із сайтом зв'язування молекули-мішені у порівнянні з випадками, коли виникає зв'язування із вищим ступенем спорідненості. Стандартні умови для зв'язування передбачають рівень рН 7,2 при 37°C протягом години. Наприклад, 100мкл/лунку можна використовувати в буфері 50мМ HEPES при рівні рН 7,2, NaCl 15мМ, АТР 2мкМ, і альбумін бичачої сироватки 1мкг/лунку, 37°C протягом однієї години.

Зв'язуючі сполуки також можуть характеризуватись їх впливом на активність молекули-мішені. Тож, сполука із "низькою активністю" має інгібуючу концентрацію ( $IC_{50}$ ) (для інгібіторів або антагоністів) або ефективну концентрацію ( $EC_{50}$ ) (для агоністів) вищу, ніж 1мкМ в стандартних умовах. Під "дуже низькою активністю" розуміють  $IC_{50}$  або  $EC_{50}$  вище 100мкМ в стандартних умовах. Під "надзвичайно низькою активністю" розуміють  $IC_{50}$  або  $EC_{50}$  вище 1мМ в стандартних умовах. Під "помірною активністю" розуміють  $IC_{50}$  або  $EC_{50}$  від 200нМ до 1мкМ в стандартних умовах. Під "помірно високою активністю" розуміють  $IC_{50}$  або  $EC_{50}$  1нМ-200нМ. Під "високою активністю" розуміють  $IC_{50}$  або  $EC_{50}$  нижче 1нМ в стандартних умовах.  $IC_{50}$  (або  $EC_{50}$ ) визначається як концентрація сполуки, при якій втрачається (або набувається) 50% активності молекули-мішені (наприклад, ензиму або іншого протеїна) у порівнянні з активністю при відсутності сполуки. Активність можна виміряти за допомогою способів, відомих фахівцям у цій галузі, наприклад, вимірюванням будь-якого продукту, який можна виміряти, або сигналу, одержаного в результаті ензимної реакції, або вимірюванням будь-якої іншої активності, зумовленої протеїном. Для агоністів PPAR активність вимірюють як описано у Прикладах, або за допомогою інших досліджень, відомих у цій галузі.

Під терміном "молекулярний скафолд" або "скафолд" розуміють невелику молекулу, що зв'язує мішень, до якої один або більша кількість хімічних замісників може бути ковалентно приєднана, модифікована, або видалена з одержанням багатьох молекул, які мають спільні структурні елементи. Замісники можуть включати, без обмежень, атом галогену, гідроксильну групу, метилову групу, нітрогрупу, карбоксильну групу, або будь-яку іншу молекулярну групу, що включає, без обмежень, групи, зазначені в цій заявці. Молекулярні скафолди зв'язуються з принаймні однією молекулою-мішенню із низьким або дуже низьким ступенем спорідненості і/або зв'язуються із багатьма молекулами в родині-мішені (наприклад, родині протеїнів), і молекулою-мішенню є, переважно, ензим, рецептор, або інший протеїн. Переважними характеристиками скафолда є молекулярна маса не менше, ніж приблизно 350 дальтонів; зв'язування на сайті зв'язування молекули-мішені таким чином, що один або більше замісників на скафолді знаходяться в карманах зв'язування всередині сайту зв'язування молекули-мішені; наявність хімічно податливих структур, які можна хімічно модифікувати, зокрема шляхом реакцій синтезу, таким чином, що можна легко одержати комбінаторну бібліотеку; мають хімічні положення, до яких можна приєднати замісники, і які не беруть участь у зв'язуванні скафолда із сайтом зв'язування протеїну, завдяки чому скафолд або представників бібліотеки можна модифікувати для утворення лігандів, що мають додаткові бажані характеристики, наприклад, здатність ліганда до активного транспортування в клітині і/або окремі органи, або здатність ліганда приєднуватись до хроматографічної колонки для додаткового дослідження. Тож, молекулярним скафолдом є мала визначена молекула, що зв'язується із мішенню, до проведення модифікації з метою покращення спорідненості зв'язування і/або специфічності, або інших фармакологічних властивостей.

Термін "ядро скафолда" означає структуру ядра молекулярного скафолда, до якої можна приєднати різні замісники. Отже, для багатьох скафолдних молекул певного хімічного класу, ядро скафолда є загальним для всіх скафолдних молекул. У багатьох випадках, ядро скафолда складатиметься або включатиме одну або більшу кількість циклічних структур.

Термін "скафолдна група" означає набір сполук, які мають однакове ядро скафолда і, таким чином, можуть вважатись похідними однієї скафолдної молекули.

Під терміном "молекулярна родина" розуміють групи молекул, згуртованих разом з огляду на їх структурну і/або функціональну подібність. Прикладами молекулярних родин є протеїни, ензими, поліпептиди, молекули рецепторів, олігосахариди, нуклеїнові кислоти, ДНК, РНК, і т.д. Тож, наприклад, родина протеїнів є молекулярною родиною. Молекули також можуть класифікувати в родину з огляду на їх, наприклад, гомологію. Фахівець у цій галузі усвідомлюватиме, що багато інших молекул можна класифікувати у якості представників молекулярної родини на підставі подібності їх хімічних структур або біологічних функцій.

Під терміном "комплекс протеїн-ліганд" або "співкомплекс" розуміють протеїн і ліганд, зв'язані нековалентно разом.

Під терміном "протеїн" розуміють полімер амінокислот. Амінокислоти можуть бути такими, що існують в природі, або синтезованими. Протеїни можуть піддаватись різним модифікаціям, наприклад вони можуть бути глікозильованими, фосфорильованими, або модифікованими іншими відомими способами.

Термін "родина протеїнів" означає згрупування протеїнів з огляду на їх структурну і/або функціональну подібність. Наприклад, кінази, фосфатази, протезази та інші групи є родинами протеїнів. Протеїни можна згуртовувати у родини протеїнів з огляду на їх одну або більшу кількість складок протеїну в цілому, подібність в цілому за формою складом протеїнів, гомологією, або зважаючи на їх подібні функції. У багатьох випадках, можна виокремити менші родини, наприклад, родину PPAR.

"Складки протеїну" є тривимірними формами, притаманими протеїну і які можна визначити за їх наявністю, кількістю і місцезнаходженням в протеїні альфа-спіралей, бета-стрічок і петель, тобто основних вторинних структур молекул протеїнів. Складками можуть бути, наприклад, домени або часткові домени певного протеїну.

Під "циклічною структурою" розуміють молекулу, яка має хімічне кільце або субструктуру, яка є хімічним кільцем. В цілому, циклічними структурами є карбоциклічні або гетероциклічні кільця. Хімічним кільцем може бути, без обмежень, фенільне кільце, арильне кільце, пірольне кільце, імідазольне, піридинове, пуринове, або будь-яке інше кільце.

Під терміном "специфічний біохімічний ефект" розуміють терапевтично значиму біохімічну зміну в біологічній системі, яка зумовлює очевидні результати. Цим специфічним біохімічним ефектом може бути,

наприклад, інгібування або активація ензиму, інгібування або активація протеїну, який зв'язується із бажаною мішенню, або подібні зміни в біохімії тіла. Специфічний біохімічний ефект може зумовити зменшення симптомів захворювання, або полегшення захворювання або стану, або ним може бути інших бажаний ефект. Очевидні результати також можна виявити на проміжній стадії.

Термін "стандартні умови" означає умови, в яких проводять дослідження для одержання науково значущих показників. Стандартні умови залежать від певного дослідження, і в цілому можуть бути суб'єктивними. Загалом, стандартними умовами дослідження будуть ті умови, які є оптимальними для одержання необхідних показників при проведенні певного дослідження.

Стандартні умови в цілому послаблюють фоновий сигнал і посилюють сигнал, який необхідно виявити.

Під "стандартним відхиленням" розуміють квадратний корінь коливання. Коливання є одиницею вимірювання, що показує період розповсюдження. Воно вираховується як середнє квадратичне відхилення кожного числа від його середнього значення. Наприклад, для чисел 1, 2 і 3, середнім значенням є 2 і відхилення складає:

$$\sigma^2 = \frac{(1-2)^2 + (2-2)^2 + (3-2)^2}{3} = 0.667$$

Під "набором" сполук розуміють вибірку сполук. Сполуки можуть бути або можуть не бути структурно спорідненими.

В контексті цього винаходу, термін "молекула-мішень" означає молекулу, яка є сполукою, молекулярним скафолдом, або лігандом, який досліджується на його здатність до зв'язування. Молекула-мішень має таку активність, що, при зв'язуванні молекулярного скафолда або ліганда із молекулою-мішенню, відбувається зміна або модифікація. Зв'язування сполуки, скафолда, або ліганда молекули-мішені переважно зумовлює специфічний біохімічний ефект при його досягненні в біологічній системі. "Біологічна система" включає, без обмежень, живу систему, таку як людина, тварина, рослина або комаха. В багатьох випадках, але не у всіх випадках, молекулою-мішенню є протеїн, або молекула нуклеїнової кислоти.

Під терміном "фармакофор" розуміють викладку молекулярних ознак, які вважаються відповідальними за бажану активність, таку як взаємодія або зв'язування з рецептором. Фармакофор може мати тривимірні (гідрофобні групи, заряджені групи/групи, які можна іонізувати, донори/акцептори водневого зв'язку), двовимірні (субструктури) і одновимірні (фізичні або біологічні) характеристики.

Як він вживається тут у зв'язку із числовими показниками, терміни "орієнтовно" і "приблизно" означають  $\pm 10\%$  від вказаного числа.

Додаткові втілення будуть очевидними із Детального опису і формули винаходу.

Детальний опис переважних втілень

Як було зазначено вище в Короткому описі, цей винахід стосується рецепторів, активованих пероксисомальним проліфератором (PPAR), які були виявлені у людей і інших ссавців. Була визначена група сполук, які відповідають Формулі I і які активні відносно одного або більшої кількості PPAR, зокрема були визначені сполуки, які активні відносно одного або більшої кількості PPAR людини.

Визначення цих сполук дозволяє одержувати сполуки, які можна використовувати у якості агоністів PPAR, а також для визначення та одержання додаткових активних сполук, наприклад, сполук Формули I.

I. Застосування агоністів PPAR

PPAR були визнані придатними мішенями при ряді різних захворювань і станів. Деякі способи застосування коротко описані нижче. Додаткові способи застосування є відомими і сполуки за цим винаходом можуть також використовуватись у випадку інших захворювань і станів.

(а) Резистентність до інсуліну і діабети: При резистентності до інсуліну і діабетах PPAR $\gamma$  є необхідним і достатнім для модифікації адипоцитів *in vitro* і *in vivo*. В адипоцитах PPAR $\gamma$  підвищує експресію багатьох генів, що включені в ліпідний метаболізм і поглинання ліпідів. На противагу цьому, PPAR $\gamma$  пригнічує інтенсивність лептину, секретованого протеїну, селективного до адипоциту, який проявив свої здатність до інгібування живлення і посилення катаболічного ліпідного метаболізму. Ця активність рецептора може дати пояснення підвищенню поглинання і збереження калорій, що спостерігається при лікуванні агоністами PPAR $\gamma$ . Клінічно, TZDs, включно із троглітазоном, розиглітазоном і піоглітазоном, і не-TZD, включно із фарглітазаром, мають інсулін-сенсibiliзуючу і антидіабетичну активність. (Berger et al., 2002, Diabetes Tech. And Ther. 4:163-174).

PPAR $\gamma$  пов'язували із декількома генами, які впливають на дію інсуліну. TNF $\alpha$ , прозапальний цитокін, який експресується адипоцитами, пов'язували з резистентністю до інсуліну. Агоністи PPAR $\gamma$  інгібували експресію TNF $\alpha$  в жирових клітинах гризунів, що страждають на ожиріння, і пригнічували дію TNF $\alpha$  в адипоцитах *in vitro*. Виявили, що агоністи PPAR $\gamma$  інгібують експресію 11  $\beta$ -гідроксистероїдної дегідрогенази 1 (11 $\beta$ -HSD-1), ензиму, який перетворює кортизон на глюкокортикоїдний агоніст кортизол, в адипоцитах і жирових тканинах моделей мишей із діабетом типу 2. Цей результат не є бажаним через те, що гіперкортикостероїдизм посилює резистентність до інсуліну. Адипоцит, протеїн системи комплексу, 30kDa (Ascr30 або адипонектин) є секретованим адипоцит-специфічним протеїном, який знижує рівень глюкози, тригліцеридів і вільних жирних кислот. У порівнянні із здоровими людьми, пацієнти, хворі на діабет типу 2, мають зменшений рівень Ascr30 в плазмі. Лікування мишей, хворих на діабет, і людей, що не страждають на це захворювання, агоністами PPAR $\gamma$  призвело до підвищення рівня Ascr30 в плазмі. Тож, індукування Ascr30 агоністами PPAR $\gamma$  також ймовірно відіграє значну роль у інсулін-сенсibiliзуючому впливі агоністів PPAR $\gamma$  при діабетах. (Berger et al., 2002, Diabetes Tech. And Ther. 4:163-174).

PPAR $\gamma$  в основному експресується в жирових тканинах. Тому існує думка, що сукупна дія агоністів PPAR $\gamma$  *in vivo* передбачає безпосередній вплив на жирові клітини із вторинним впливом на основні чутливі до інсуліну тканини, такі як скелетні м'язи і печінка. Це припущення підтверджується тим, що не спостерігається глюкозознижуюча дія розиглітазону у моделях мишей із важкою стадією резистентності до

інсуліну у випадках, коли майже відсутній білий жир. Окрім того, при лікуванні *in vivo* інсулін-резистентних щурів спостерігали швидку (<24 год.) нормалізацією жирової тканини внаслідок дії інсуліну, в той час як покращення інсулін-опосередкованого поглинання глюкози у м'язах не спостерігали через декілька днів після початку лікування. Це узгоджується з тим фактом, що агоністи PPAR $\gamma$  можуть викликати посилення дії інсуліну в жирових тканинах після безпосереднього інкубування *in vitro*, в той час як такий ефект не досягається у разі інкубування *in vitro* скелетних м'язів окремо. Бажаний метаболічний ефект агоністів PPAR $\gamma$  на м'язи і печінку може бути опосередкований їх здатністю (а) підвищувати інсулін-опосередковане поглинання жирових клітин, зберігання (і ймовірно катаболізм) вільних жирних кислот; (b) індукувати вироблення факторів, які виробляються жировими клітинами, із потенційною інсулін-сенситілізуючою активністю (наприклад, Acp30); і/або (c) пригнічувати рівні циркуляції і/або дію факторів, які виробляються жировими клітинами, і які викликають резистентність до інсуліну, таких як TNF $\alpha$  або резистин. (Berger et al., 2002, Diabetes Tech. And Ther. 4:163-174).

(b) Дисліпідемія і атеросклероз: Було виявлено, що при дисліпідемії і атеросклерозі, PPAR $\alpha$  відіграють вирішальну роль у регулюванні поглинання клітин, активації і  $\beta$ -окислення жирних кислот. Активація PPAR $\alpha$  індукує експресію протеїнів і ензимів, що транспортують жирні кислоти, в ході пероксисомального  $\beta$ -окислення. Експресія деяких мітохондріальних ензимів, включених в катаболізм жирних кислот, в результаті якого продукується енергія, значно підвищується в результаті впливу агоністів PPAR $\alpha$ . Пероксисомальні проліфератори також активують експресію CYP4A, підкласу цитохром P450 ензимів, тобто ензимів, які каналізують  $\omega$ -гідроксилювання жирних кислот, тобто метаболічного шляху, який особливо активний у стані голодування і при діабеті. В цілому, очевидно, що PPAR $\alpha$  є важливим ліпідним сенситілізуючим засобом і регулятором клітинного метаболізму, результатом якого є вироблення енергії. (Berger et al., 2002, Diabetes Tech. And Ther. 4:163-174).

Атеросклероз є одним із основних захворювань у суспільствах, які дотримуються стилю життя західних країн. Окрім того, що при „дисліпідемії“ підвищується рівень холестерину ЛНЩ, „дисліпідемія“ також характеризується збільшенням рівня тригліцеридів і низьким рівнем холестерину ЛВЩ, що обумовлює інші прояви метаболічних синдромів, таких як ожиріння, резистентність до інсуліну, діабет 2 типу, а також підвищення ризику коронарних захворювань. Тож, серед 8500 чоловіків, хворих на захворювання коронарних артерій, у 38% виявили низький рівень ЛВЩ (<35 мг/дл) і 33% мали підвищений рівень тригліцеридів (>200 мг/дл). В результаті лікування таких пацієнтів фібратами значно знизився рівень тригліцеридів і помірно підвищився рівень ЛВЩ. Більш важливим є те, що при проведенні нещодавно дослідження, яке має великі перспективи, було виявлено, що лікування гемфіброзілом зумовило зменшення на 22% серцево-судинних захворювань або летальних випадків. Тому, агоністи PPAR $\alpha$  можуть ефективно пригнічувати фактори ризику виникнення серцево-судинних захворювань і покращувати результати лікування серцево-судинних захворювань. Фактично, в Сполучених Штатах фенофібрат був нещодавно схвалений для лікування гіперліпідемії IIA і IIB типів. Механізми, в ході яких активація PPAR $\alpha$  викликає зменшення рівня тригліцеридів швидше за все включають дію агоністів, в результаті якої пригнічується експресія гену apo-CIII в печінці при стимулюванні експресії гену ліпопротеїнази. Подвійні агоністи PPAR $\gamma/\alpha$ , включаючи KRP-297 і DRF 2725, мають сильну ліпомодифікуючу дію у доповнення до їх антигіперглікемічної активності у моделях діабету і ліпідних розладів тварин.

Наявність експресії PPAR $\alpha$  і/або PPAR $\gamma$  в клітинах судин, включно із макрофагами, ендотеліальними клітинами і клітинами гладких м'язів судин, передбачає, що безпосередня дія в судинах повинна обумовлювати потенційний антиатеросклеротичний ефект. Було продемонстровано, що PPAR $\alpha$  і PPAR $\alpha$  інгібують цитокін-індуковане злипання судинних клітин і пригнічує міграцію моноцитів-макрофагів. Декілька додаткових досліджень показали, що PPAR $\gamma$ -селективні сполуки мають здатність до зменшення площі пошкодження артерії і розрідження бляшок моноцитів-макрофагів при артеріальних пошкодженнях на тваринних моделях атеросклерозу. Окрім того, ґрунтуючись на двох проведених нещодавно дослідженнях можна зробити припущення, що активація або PPAR $\alpha$ , або PPAR $\gamma$  у макрофагах може індукувати експресію протеїну, що „прокачує“ потік холестерину.

Було виявлено, що відносно селективні PPAR $\delta$  агоністи мають незначну глюкозо- або тригліцеридзнижуючу активність, якщо вона взагалі є, у моделях діабету 2 типу у гризунів у порівнянні з ефективними PPAR $\gamma$  або PPAR $\alpha$  агоністами. Відповідно, спостерігали помірне підвищення рівня холестерину ЛВЩ під дією PPAR $\delta$  агоністів у мишах db/db. Нещодавно, Олівер та ін. (Oliver et al.) повідомили про те, що сильнодіючий селективний PPAR $\delta$  агоніст може індукувати значне підвищення рівня холестерину ЛВЩ при зниженні рівня тригліцеридів і інсулін резистентності у резус-мавп, хворих на ожиріння.

Тож, зважаючи на багатовекторні механізми, які індукують покращення циркуляції ліпідів, системну і місцеву протизапальну дію і інгібування проліферації судинних клітин, PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  і PPAR $\delta$  агоністи можна використовувати при лікуванні або профілактиці атеросклерозу. (Berger et al., 2002, Diabetes Tech. And Ther. 4:163-174).

(c) Запалення: Моноцити і макрофаги відомі тим, що вони відіграють важливу роль у запальних процесах через вивільнення запальних цитокінів і вироблення окису азоту індукційною синтазою окису азоту. Було виявлено, що розиглітазон індукує апоптоз макрофагів при концентрації, яка відповідає його спорідненості з PPAR $\gamma$ . Також було виявлено, що цей ліганд блокує синтезування синтезу при запаленнях в лініях клітин товстої кишки. Це спостереження пояснює механічний аспект протизапальної дії TZD у моделях коліту у гризунів, який спостерігали.

Описана протизапальна дія PPAR $\alpha$  лігандів може бути важливою для підтримання здорового стану судин. Шляхом терапії цитокін-активованих макрофагів людини PPAR $\alpha$  агоністами індукували апоптоз клітин. Було заявлено про те, що PPAR $\alpha$  агоністи інгібували активацію клітин гладких м'язів аорти у відповідь на сигнал запалення. (Staels et al., 1998, Nature 393:790-793). У пацієнтів, хворих на гіперліпідемію, лікування фенофібратом зумовило зменшення концентрацію запального цитокіну інтерлейкіну-6 в плазмі.

(d) Гіпертензія: Гіпертензія є комплексним розладом серцево-судинної системи, який, як було доведено, пов'язаний з інсулінрезистентністю. У пацієнтів із діабетом типу 2 спостерігали 1,5-2-кратне збільшення випадків гіпертензії у порівнянні із іншими людьми.

Було доведено, що лікуванням троглітазоном, розиглітазоном і піоглітазоном знижували кров'яний тиск у діабетиків, а лікування троглітазоном - у інсулінрезистентних пацієнтів, хворих на ожиріння. Через те, що було доведено, що таке зниження кров'яного тиску корелюється з пониженням рівня інсуліну, вони можуть опосередковуватись підвищенням чутливості до інсуліну. Однак, через те, що TZD також знижує кров'яний тиск у пацюків Спрег-Доулі з однією ниркою і одним затискачем, які не є інсулінрезистентними, було висунуте припущення, що протигіпертензивна дія PPAR $\gamma$  агоністів не ґрунтується лише на їх здатності покращувати чутливість до інсуліну. Інші механізми, які можуть пояснити антигіпертензивну дію PPAR $\gamma$  агоністів, включають їх здатність (a) понижувати експресію пептидів, які контролюють судинний тонус, такі як PAI-I, ендотелій і натрійуретичний пептид С типу С, або (b) змінювати концентрацію кальцію і чутливість до кальцію судинних клітин. (Berger et al., 2002, *Diabetes Tech. And Ther* 4:163-174).

Відповідно до вищевикладеного опису, ізоформи родини PPAR ядерних рецепторів беззаперечно включені в системне регулювання ліпідного метаболізму і слугують „сенсорами“ для жирних кислот, простаноїдних метаболітів, ейкозаноїдів і подібних молекул. Функція цих генів полягає у скоординованому регулюванні дії широкого спектра генів. Основні біохімічні шляхи, які регулюють дію інсуліну, окислення ліпідів, синтез ліпідів, диференціацію адипоцитів, пероксисомальну функцію, апоптоз клітин і запалення можна модулювати окремими ізоформами PPAR. Нещодавно виявили потужну терапевтичну дію PPAR $\alpha$  і PPAR $\gamma$  агоністів, яка здійснює бажаний вплив на системний рівень ліпідів, гомеостаз глюкози і ймовірність атеросклерозу (у випадку активації PPAR $\alpha$  у людей). PPAR $\alpha$  і PPAR $\gamma$  агоністи на сьогоднішній день використовуються в медицині для бажаної зміни системного рівня ліпідів і гомеостазу глюкози, відповідно. Останні результати, одержані із використанням PPAR $\delta$  ліганди, дають підстави для припущення, що ця ізоформа є також важливою терапевтичною мішенню також і у випадку дисліпідемії та інсулінрезистентності.

Тож, PPAR агоністи, такі як описані тут, можна використовувати для профілактики і/або лікування ряду різноманітних захворювань і станів, таких як ожиріння, надмірна вага, гіперліпідемія, дисліпідемія, включно із асоційованою діабетичною дисліпідемією і дисліпідемією змішаного типу, гіпоальбумінопротеїнемією, Синдром Х, діабет 2 типу, діабет 2 типу, гіперінсулінемія, погіршена толерантність до глюкози, інсулінрезистентність, ускладнення при діабеті (наприклад, нейропатія, нефропатія, ретинопатія або катаракта), гіпертензія, коронарна хвороба серця, серцева недостатність, гіперхолестерилемія, запалення, тромбоз, застійна серцева недостатність, серцево-судинні захворювання (включаючи атеросклероз, артеріосклероз і гіпертригліцеридемія), епітеліальні гіперпроліферативні захворювання (такі як екзема і псоріаз), а також стани легень та кишків, контролювання апетиту і прийому їжі у пацієнтів, які страждають на такі розлади як ожиріння, анорексія, булімія і анорексія нервова.

(e) Рак: модулювання PPAR також застосовується при лікуванні раку. (Burstein et al.; *Breast Cancer Res. Treat.* 2003 79(3):391-7; Alderd et al.; *Oncogene*, 2003, 22(22):3412-6).

(f) Контролювання ваги: Введення PPAR $\alpha$  агоністів може контролювати відчуття ситості і, тому, є корисним для зменшення ваги або її підтримання. Такі PPAR $\alpha$  агоністи можуть в основному діяти на PPAR $\alpha$ , або також можуть здійснювати вплив на інші PPAR, або можуть бути PPAR пан-агоністами. Тож, дія PPAR $\alpha$  агоністів, що викликає почуття ситості, може використовуватись для контролювання ваги або її втрати.

## II. PPAR активні сполуки

Як зазначено в Короткому описі у зв'язку із відповідними станами і захворюваннями, було виявлено ряд різних PPAR агоністів. Окрім того, даний винахід стосується сполук, які є PPAR агоністами, описаними Формулою I, яка представлена в Короткому описі вище. Формула I також включає підгрупи сполук, наприклад, підгрупи, представлені структурами Ia, Ib, Ic, Id, X, і XIV, які наведені на схемах синтезу нижче. Описані сполуки Формули I є ілюстративними сполуками, зазначеними в Таблиці 1, яка представлена нижче. Можна одержати і протестувати додаткові сполуки, які підпадають під Формулу I, на підтвердження активності за допомогою відомих способів і зазначених тут рекомендацій.

## III. Одержання PPAR активних сполук

### A. Визначення і конструювання модулятора

Для визначення модуляторів і конструювання покращених модуляторів можна використовувати велику кількість різних способів. Деякі придатні способи передбачають конструювання на основі структури.

Способи визначення і конструювання модулятора на основі структури є потужними методиками, які можуть передбачати проведення пошуків по комп'ютерним базам даних, в яких знаходиться велика кількість потенційних модуляторів і хімічних функціональних груп. Комп'ютерна розробка Твизначення модуляторів є доцільною тому, що у комп'ютерні бази даних зібрано більше сполук, ніж в хімічних бібліотеках, часто на порядок. Огляди конструювання і визначення лікарських засобів на основі структури містяться у наступних публікаціях: Kuntz et al. (1994), *Ace. Chem. Res.* 27:117; Guida (1994) *Current Opinion in Struc. Biol.* 4: 777; Colman (1994) *Current Opinion in Struc. Biol.* 8: 868).

У цих способах можна використати тривимірні структури поліпептиду, визначені структурними координатами, наприклад, структурні координати PPAR. Окрім того, у способах конструювання і визначення модулятора можна використати тривимірні структури PPAR, визначені за гомологією, молекулярним заміщенням і ЯМР методиками.

Для визначення модуляторів, можна використати інформацію про структуру PPAR, зокрема інформацію про структури активних сайтів. Однак, може бути більш бажаним використати інформацію про структури одного або більшої кількості співкристалів PPAR і однієї або більшої кількості зв'язуючих сполук. Також може бути бажаним використання зв'язуючої сполуки, яка має структурне ядро, подібне до ядра тестових сполук.

Наступні способи визначення і конструювання модулятора можуть бути використані для визначення і/або одержання додаткових активних сполук, що підпадають під Формулу I (її підгрупи).

## 1. Розробка шляхом пошуку в молекулярних базах даних

Один спосіб раціональної конструювання передбачає пошук модулаторів шляхом стиковки цифрових зображень сполук з бази даних молекул. Відкритими базами даних є, наприклад:

- a) ACD компанії Molecular Designs Limited
- b) NCI Національного інституту раку
- c) CCDC Кембриджського центру кристалографічної інформації
- d) CAST компанії Chemical Abstract Service
- e) Derwent компанії Derwent Information Limited
- f) Maybridge компанії Maybridge Chemical Company LTD
- g) Aldrich компанії Aldrich Chemical Company
- h) Показник натуральних продуктів (Directory of Natural Products) компанії Chapman & Hall

Одна із вказаних баз даних (ACD, яка розповсюджується компанією Molecular Designs Limited Information Systems) містить сполуки, одержані в результаті синтезування, або ті, які існують в природі. Способи, відомі фахівцям у цій галузі, дозволяють конфігурувати набір показників, представлений у двох площинах, у набір показників, представлений у трьох площинах. Такі способи можна втілювати за допомогою таких комп'ютерних програм як CONCORD від Tripos Associates, або DE-Converter від Molecular Simulations Limited.

Фахівцям у цій галузі відома велика кількість конструювання модулатора на основі структури. (Kuntz et al., (1982), J. Mol. Bio1162: 269; Kuntz et al., (1994), Acc. Chem. Res. 27: 117; Meng et al., (1992), J. Comput. Chem. 13: 505; Bohm, (1994), J. Comp. Aided Molec. Design 8: 623).

Широко вживаною фахівцями у цій галузі є комп'ютерна програма раціональної конструювання модулатора під назвою DOCK Каліфорнійського університету в Сан-Франциско. Загальні методики, використані в цій комп'ютерній програмі і подібних програмах описані в трьох варіантах нижче. Більш детальну інформацію щодо деяких з цих методик можна знайти в Accelerlys User Guide, 1995. Типова комп'ютерна програма, яка використовується для цих цілей, може виконувати дії, які передбачають наступні стадії або функції:

- (a) виділення існуючої сполуки з протеїну;
- (b) введення структури іншої сполуки в активний сайт за допомогою комп'ютерної програми (такої як DOCK) або шляхом інтерактивного перенесення сполуки на активний сайт;
- (c) визначення проміжку між сполукою і атомами активного сайту;
- (d) пошук в бібліотеках молекулярних фрагментів, які (i) можуть зайняти вільний проміжок між сполукою і активним сайтом; і (ii) можна приєднати до сполуки;
- (e) зв'язування фрагментів, знайдених раніше, із сполукою з наступною оцінкою нової модифікованої сполуки.

Пункт (c) передбачає визначення геометрії і додаткових взаємодій, одержаних між атомами активного сайту і сполуками. Бажана геометрична підгонка досягається у тому випадку, коли значна площа поверхні розділяється між сполукою і атомами активного сайту без утворення небажаних просторових взаємодій. Фахівець у цій галузі зверне увагу на те, що спосіб можна застосовувати, опускаючи стадії (d) і (e) і натомість проводячи скринінг по базі даних багатьох сполук.

Конструювання і визначення модулаторів функції PPAR на основі структури можна проводити у поєднанні із скринінговим дослідженням. Через те, що пошук по великим комп'ютерним базам даних сполук (близько 10000 сполук) може зайняти декілька годин, або менше, спосіб із застосуванням комп'ютера може звужити кількість сполук, які тестують у якості потенційних модулаторів функції PPAR у біохімічних або клітинних дослідженнях.

Вищенаведений опис конструювання модулатора на основі структури не включає всі відомі способи, описані в літературі, і, крім того, можуть застосовуватись такі способи як, наприклад:

- (1) CAVEAT: Bartlett et al., (1989), в Chemical i Biological Problems в Molecular Recognition, Roberts, S.M.; Ley, S.V.; Campbell, M.M. eds.; Royal Society of Chemistry: Cambridge, стор. 182-196.
- (2) FLOG: Miller et al., (1994), J. Comp. Aided Molec. Design 8:153.
- (3) PRO Modulator: Clark et al., (1995), J. Comp. Aided Molec. Design 9:13.
- (4) MCSS: Miranker i Karplus, (1991), Proteins: Structure, Function, i Genetics 11:29.
- (5) AUTODOCK: Goodsell i Olson, (1990), Proteins: Structure, Function, i Genetics 8:195.
- (6) GRID: Goodford, (1985), J. Med. Chem. 28:849.

## 2. Конструювання шляхом модифікації сполук в комплексі з PPAR

Іншим способом одержання сполук у якості потенційних модулаторів є модифікація існуючого модулатора в поліпептидному активному сайті. Наприклад, електронне зображення модулаторів можна модифікувати в частині електронного зображення PPAR активного сайту. Детальні інструкції з застосування цієї методики можна знайти, наприклад, в Accelerlys User Manual, 1995 в LUDI. Електронне зображення модулатора звичайно модифікують шляхом видалення хімічної групи або груп, або шляхом приєднання хімічної групи або груп.

При кожній модифікації сполуки, взаємне розташування атомів модифікованої сполуки і активного сайту може змінюватись, і відстань між модулатором в атомами активного сайту можна оцінювати паралельно із додатковими взаємодіями, утвореними між двома молекулами. Оцінку можна вважати завершеною при одержанні бажаної геометричної підгонки і бажаних додаткових взаємодій.

Сполуки, які мають відповідну кількість балів є потенційними модулаторами.

## 3. Конструювання шляхом модифікації структури сполук, які зв'язуються з PPAR

Третім способом конструювання модулатора на основі структури є скринінг сполук, одержаних за допомогою комп'ютерної програми, що конструює модулатори або здійснює пошук модулаторів. Приклади таких програм можна знайти в Molecular Simulations Package, Catalyst. Інструкції з використання цих програм викладені в Molecular Simulations User Guide (1995). Іншими комп'ютерними програмами, які використовуються в цьому варіанті, є ISIS/HOST, ISIS/BASE, ISIS/DRAW) від Molecular Designs Limited і UNITY від Tripos Associates.

Ці програми працюють на основі структури сполуки, видаленої з активного сайту тривимірної структури

комплексу сполука-PPAR. Використання в програмі такої сполуки є бажаним через те, що її біологічна активність є придатною.

Комп'ютерна програма конструювання модюляторів є програмою, яку можна використовувати для заміщення електронних зображень хімічних груп в сполуці, яка знаходиться в комплексі з PPAR або іншою біомолекулою, групами з комп'ютерної бази даних. Комп'ютерна програма пошуку модюляторів є комп'ютерною програмою, за допомогою якої можна здійснювати пошук електронних зображень сполук в комп'ютерній базі даних, які мають тривимірні структури і хімічні групи, подібні структурам і хімічним групам, зв'язаним із певною біомолекулою.

Робота з типовою програмою включатиме наступні загальні стадії:

(а) опис сполуки за її хімічними ознаками, такими як донори або акцептори водневих зв'язків, гідрофобні/ліофільні сайти, сайти, придатні для іонізації позитивно зарядженими частинами, сайти, придатні для іонізації негативно зарядженими частинами;

(b) додання геометричних рамок до описаних ознак; і

(с) пошук по базам даних на підставі моделі, генерованої на стадії (b).

Фахівцю у цій галузі буде зрозуміло, що не всі з можливих хімічних ознак сполуки необхідно відображати в моделі, генерованій на стадії (b). Можна застосовувати будь-який набір ознак моделі для генерування різних моделей для пошуку по базам даних.

B. Визначення активних сполук на основі PPAR структури молекулярних скафолдів

Окрім описаних вище способів, які загалом проводять на основі підбору тих сполук, що мають значний рівень активності, визначення кристалічних структур, які включають сайти зв'язування ліганда для різних PPAR, передбачає застосування скафолдного способу для визначення і одержання додаткових PPAR активних сполук. У якості приклада, скафолдний спосіб можна проводити на основі молекулярних скафолдів, що підпадають під Формулу I, або тих, які мають скафолдне ядро Формули I, але також можна використовувати інші визначені молекулярні скафолди.

Таким чином, даний винахід також стосується способів конструювання PPAR активних лігандів на основі інформації про структуру зв'язуючих стартів ліганда і визначення PPAR зв'язуючих сполук В той час як методики проведення цих способів є різними (наприклад, як описано вище), найбільш переважним є застосування методики на основі молекулярних скафолдів. Такі способи одержання і подібні способи описані в загальних рисах нижче і можуть, як було зазначено, застосовуватись як для PPAR в цілому, так і для окремих PPAR, комбінації PPAR, або навіть родини PPAR.

Молекулярні скафолди є молекулами із низькою молекулярною масою, які зв'язуються із низьким або дуже низьким ступенем спорідненості із мішенню і звичайно мають низьку або дуже низьку активність відносно мішені і/або мають широкий спектр дії, що охоплює родини молекул-мішеней Здатність скафолда або іншої сполуки здійснювати вплив широкого спектра на багато представників родини мішеней є переважною при одержанні лігандів. Наприклад, скафолд або набір скафолдів може слугувати вихідною сполукою для конструювання лігандів із бажаною специфічністю, або бажаною перехресною активністю щодо вибраного набору представників родини мішеней. Окрім того, визначення набору скафолдів, кожен з яких зв'язується із представниками родини мішеней, є переважною основою для визначення вихідної точки для одержання ліганда для певної мішені або набору мішеней. У багатьох випадках здатність скафолда зв'язуватись і/або здійснювати вплив на багато представників родини мішеней пов'язана із активним сайтом або гомологією сайту зв'язування в родині мішеней.

Скафолд із активністю до різних представників родини мішеней взаємодіє із поверхнями або залишками із відносно високим ступенем гомології, тобто зв'язується із консервованими регіонами карманів зв'язування. Скафолди, які зв'язуються із багатьма представниками можна модифікувати з метою досягнення вищої специфічності, або досягнення високої перехресної реактивності, наприклад, шляхом використання різниці між сайтами зв'язування мішені для досягнення специфічності, а також використання подібностей для одержання перехресної реактивності. Приєднання замісників, в результаті чого утворюються бажані взаємодії із певною мішенню, звичайно підвищує спорідненість зв'язування, часто із посиленням активності. Різні стадії процесу одержання ліганда описані більш детально у наступних розділах, в той час як нижче описана переважна методика одержання ліганда на основі скафолда.

Одержати ліганд на основі скафолда (одержання лікарського засобу на основі скафолда) можна багатьма способами, в той час як високий ступінь експресії протеїну є бажаним для цілей одержання матеріалу для кристалізації, співкристалізації і біохімічного скринінгу (наприклад, дослідження зв'язування і активності). Для кристалізації, умови проведення кристалізації визначають для апопротеїну і структуру визначають для відповідних кристалів. Для скринінгу переважно вибирають відповідну бібліотеку, вибрану для певної родини мішеней, яку піддають скринінгу на зв'язування і/або активність щодо мішені. Дуже бажаним є проведення скринінгу багатьох представників родини-мішені. В результаті проведення скринінгу, або однієї мішені, або багатьох представників родини мішеней, одержують переважні результати скринінгу. Вибираються ті переважні результати скринінгу, показники яких свідчать про низьку спорідненість і/або низьку активність. Такі переважні результати, показники яких свідчать про низьку спорідненість, можуть або характеризувати скафолдну молекулу, або на їх основі можна визначити скафолдну молекулу шляхом аналізу загальних ознак молекул зв'язування. Молекули із більш простою структурою, які мають загальні ознаки, можна потім дослідити з метою визначення, чи зберігають вони здатність до зв'язування і/або активність, що дозволяє визначити скафолдну молекулу.

У разі скринінгу багатьох представників певної родини мішеней, збіг здатності до зв'язування і/або активності сполук може бути використане при виборі сполук, які потім піддадуть кристалізації. Наприклад, для 3 молекул-мішеней із родини мішеней, якщо кожна мішень одержує 200-500 переважних результатів при скринінгу окремої бібліотеки, для будь-яких 2 з 3 мішеней кількість таких переважних результатів буде набагато меншою, і ще меншу кількість одержать для всіх 3 мішеней, наприклад 100-300. У багатьох випадках сполуки за результатами скринінгу, які притаманні всім 3 мішеням, будуть вибрані для спів кристалографії тому, що при їх використанні надає широкі можливості для одержання ліганда.

Після вибору сполук для кристалографії, визначають умови для одержання співкристалів, що дозволяє визначити структуру співкристалів і орієнтацію зв'язуючої сполуки, і сайт зв'язування мішені визначають



шляхом розчинення структури (це стане в нагоді, якщо була визначена кристалічна структура апопротейна, або якщо в гомологічній моделі можна використати структуру близького гомолога).

Переважаю співкристали одержують шляхом безпосередньої перекристалізації, ніж вимочуванням сполуки в кристалах апопротейна.

Грунтуючись на знаннях про співкристали і структуру зв'язуючих сполук, можна додатково вибрати скафолди або інші зв'язуючі сполуки за допомогою селекційних фільтрів, наприклад, з огляду на (1) моделі зв'язування, (2) кількість сайтів для заміщення і/або (3) податливість хімічній обробці. Фільтр моделі зв'язування може, наприклад, бути оснований на демонстрації переважної моделі зв'язування. Тобто, скафолд або скафолдна група зв'язується із постійною орієнтацією, переважно із постійною орієнтацією відносно багатьох представників родини мішеней. Фільтрування скафолдів з огляду на кількість сайтів для заміщення є більш результативним способом одержання лігандів для певних мішеней через те, що в цьому випадку існують ширші можливості для належної модифікації структури скафолда. Фільтрування на основі податливості хімічній обробці також полегшує одержання лігандів, похідних від скафолдів, через те, що похідні сполуки в даному випадку можна одержати шляхом синтезу. Цим способом одержують скафолди переважно різних структур.

В деяких випадках може бути практично неможливим або небажаним працювати із однією певною мішенню в усіх методиках одержання. Наприклад, певну мішень може бути важко експресувати, вона може легко розкладатись, або важко піддаватись кристалізації. В таких випадках можна застосовувати мішень-замісник з родини мішеней. Багато, щоб така мішень-замісник була якнайбільше подібна до бажаної мішені, тому слід використовувати представника родини із високим ступенем гомології на сайті зв'язування, або сайт зв'язування може бути модифікований таким чином, щоб він був більш подібний до сайту бажаної мішені, або частину послідовності бажаної мішені можна вставити в структуру представника родини шляхом заміщення відповідної частини послідовності представника родини.

Після визначення одного або більшої кількості скафолдів для родини мішеней, скафолди можна використовувати для одержання багатьох продуктів, орієнтованих на конкретних представників родини, або на конкретні підгрупи представників родини. Таким чином, на основі скафолда, який діє на багатьох представників родини мішеней, можна змодельовати похідні сполуки (ліганди) і дослідити ті, які мають підвищену селективність.

Окрім того, такі ліганди моделюють таким чином, щоб вони мали вищу активність і, відповідно, мали вищу спорідненість зв'язування. В цій методиці, починаючи з скафолдів широкого спектра дії, одержують ліганди, які мають покращені характеристики селективності і активності, що дозволяє виокремити основні сполуки для одержання лікарських засобів з наступним вибором ймовірних варіантів лікарських засобів, в результаті чого одержують лікарські засоби.

#### С Скафолди

Звичайно є переважним вибрати скафолди (і/або набори чи бібліотеки сполук для визначення скафолда або зв'язуючої сполуки) із певним набором характеристик, наприклад, бажано вибрати сполуки, які більш ймовірно зв'язуватимуться із конкретною мішенню, і/або вибрати сполуки, фізичні властивості і/або їх придатність для синтезу яких полегшують одержання похідних, роблять їх подібними до лікарських засобів, і/або передбачають наявність зручних сайтів і хімічного складу для подальшої модифікації або синтезу.

Корисні хімічні властивості молекулярних скафолдів можуть включати одну або більшу кількість характеристик, які включають, без обмежень, наступні: середню молекулярну масу нижче приблизно 350 дальтонів, або від, приблизно, 150 до, приблизно, 350 дальтонів, або від, приблизно, 150 до, приблизно, 300 дальтонів; показник  $\log P$  нижче 3; кількість здатних до обертання зв'язків менше, ніж 4; кількість донорів і акцепторів водневого зв'язку не перевищує 5, або не перевищує 4; площа полярної поверхні є меншою, ніж  $100\text{\AA}^2$ ; зв'язування на сайтах зв'язування протеїну в такій орієнтації, що хімічні замісники з комбінаторної бібліотеки, приєднані до скафолда, можуть бути спроектовані під кармани на сайті зв'язування протеїна; і наявність хімічно податливих структур на місцях приєднання замісників, які можна модифікувати, що забезпечує швидке конструювання бібліотеки.

Термін "площа полярної поверхні молекули (PSA)" означає суму площ полярних атомів (звичайно атомів водню, атомів азоту і приєднаних атомів водню) в молекулі. Отже впливає, що площа полярної поверхні тісно пов'язана із такими властивостями для транспортування лікарських засобів, як абсорбція в кишечнику, або проникнення через гематоенцефалічний бар'єр.

Додатковими корисними хімічними властивостями певних сполук для їх включення в комбінаторну бібліотеку є здатність до приєднання хімічних замісників до сполуки, які не будуть впливати на зв'язування сполуки із принаймні одним необхідним протеїном, і які нададуть бажаних властивостей представникам бібліотеки, наприклад, сприятимуть транспортуванню представників бібліотеки у бажані клітини і/або органи, або забезпечать здатність приєднуватись до пристроїв, таких як хроматографічна колонка (наприклад, стрептвідинової колонки через молекулу, таку як біотин) для застосування для цілей опису і класифікації тканин і для протеоміки.

Фахівцю у цій галузі будуть очевидними і інші властивості, які можуть бути бажаними для скафолду або представників бібліотеки в залежності від певних вимог для використання, і також буде зрозумілим, що сполуки із такими властивостями також можна конструювати і визначати тими ж способами. Способи підбору сполук для дослідження відомі фахівцям у цій галузі, наприклад, способи і сполуки описані в патентах США № 6288234, 6090912, 5840485, які повністю включені в цей опис у якості посилання, включно із всіма графіками і малюнками.

У багатьох втіленнях, даний винахід стосується способу конструювання лігандів, які зв'язуються із багатьма представниками молекулярної родини, в яких ліганди містять загальний молекулярний скафолд. Таким чином, набір сполук можна досліджувати на зв'язування із багатьма представниками молекулярної родини, наприклад, родини протеїнів. Один або більшу кількість сполук, які зв'язуються із багатьма представниками родини, можна визначити як молекулярні скафолди. Після визначення орієнтації скафолда на сайті зв'язування молекул-мішеней і визначення хімічно податливих структур, можна синтезувати набір лігандів, починаючи із одного або більшої кількості молекулярних скафолдів, для досягнення значної

кількості лігандів, кожен з яких зв'язується із конкретною молекулою-мішенню молекулярна родина із модифікованою або зміненою спорідненістю зв'язування або специфічністю зв'язування відносно скафолда. Таким чином можна одержати багато ключових молекул лікарських засобів для окремих мішеней, представників молекулярної родини, на основі одного й того ж молекулярного скафолду, які здійснюють специфічний вплив на них.

#### D. Дослідження на зв'язування

##### 1. Застосування досліджень на зв'язування

Способи за цим винаходом можуть передбачати застосування досліджень, за допомогою яких можна визначити здатність сполук зв'язуватись із молекулою-мішенню при сигналі, принаймні втричі вищим, ніж стандартне відхилення від фонового сигналу, або принаймні у чотири рази вищим, ніж стандартне відхилення від фонового сигналу. Дослідження можуть також передбачати тестування сполук на зв'язування із низьким ступенем спорідненості із молекулою-мішенню. Відома велика кількість досліджень, за допомогою яких можна визначити зв'язування із різними видами мішеней, які можна використати в цьому винаході. Сполуки широкого спектра дії, що мають вплив на всі родини протеїнів, більш ймовірно не будуть мати високий ступень спорідненості із окремими мішенями через те, що їх спектр зв'язування є широким. Тому переважно, щоб дослідження (наприклад, описані тут) давали можливість визначити сполуки, які зв'язуються із низьким ступенем спорідненості, дуже низьким ступенем спорідненості і надзвичайно низьким ступенем спорідненості. Тож, сила (або спорідненість зв'язування) не є ключовою, навіть не є найбільш важливою характеристикою для визначення потенційно корисних зв'язуючих сполук. Навпаки, навіть ті сполуки, які зв'язуються із низьким ступенем спорідненості, дуже низьким ступенем спорідненості, або надзвичайно низьким ступенем спорідненості, можуть вважатись молекулярними скафолдами, які можна застосовувати у наступній стадії процесу одержання ліганда.

Як було вказано вище, для конструювання або одержання скафолдів, які мають широку дію на родини протеїнів, бажані протеїни можна дослідити відносно добірки або набору сполук. Дослідження можуть переважно бути ензимними, або дослідженнями на зв'язування. В деяких втіленнях може бути бажаним підвищити розчинність сполук, які піддають скринінгу, і потім досліджувати всі сполуки, які проявили активність у дослідженні, включно із тими, що зв'язуються із низьким ступенем спорідненості, або породжують сигнал, сильніший приблизно в три рази, ніж стандартне відхилення від фонового сигналу. Такими дослідженнями можуть бути будь-які придатні дослідження, такі як, наприклад, дослідження зв'язування, якими визначають спорідненість зв'язування між двома партнерами зв'язування. У цій галузі відома велика кількість різних скринінгових досліджень, які можуть бути корисними для втілення цього винаходу, наприклад описані в патентах США №№ 5763198, 5747276, 5877007, 6243980, 6294330 і 6294330, кожен з яких повністю включений до цього опису в якості посилання, включно із всіма таблицями і малюнками.

В багатьох втіленнях досліджень принаймні одна сполука, принаймні приблизно 5%, принаймні приблизно 10%, принаймні приблизно 15%, принаймні приблизно 20%, або принаймні приблизно 25% сполук можуть зв'язуватись із низьким ступенем спорідненості. В багатьох випадках до приблизно 20% сполук можуть проявляти активність в скринінговому дослідженні і ці сполуки можна потім аналізувати безпосередньо шляхом високоефективної співкристалографії, обчислювального аналізу груп сполук в класах, які мають подібні структурні властивості (наприклад, ядро структури і/або характеристики форми і полярності), і визначення загальних хімічних структур сполук, які проявили активність.

Фахівцю у галузі буде зрозумілим, що рішення можуть ґрунтуватись на критеріях, які є важливими для певних цілей у відповідній ситуації, і що рішення можна одержувати за допомогою комп'ютерних програм. Можна створити класи, які містять будь-яку кількість скафолдів, і вибрані критерії будуть залежати від звуження критеріїв з подальшим одержанням довільної кількості скафолдів в кожному класі, яка вважається переважною.

##### 2. Резонанс поверхневого плазмона

Параметри зв'язування можна визначити на основі резонансу поверхневого плазмона, наприклад, користуючись чіпом BIAcore® (Biacore, Japan), покритим іммобілізованими зв'язуючими компонентами. Резонанс поверхневого плазмона використовують для охарактеризування дуже малих констант асоціації і дисоціації реакції між sFv або іншим лігандом і молекулою-мішенню. Такі способи загалом описані у наступних посиланнях, які включені до цього опису винаходу: Vely F. et al., BIAcore® analysis to test phosphopeptide-SH2 domain interactions. *Methods in Molecular Biology*. 121:313-21, 2000; Liparoto et al., Biosensor analysis of the interleukin-2 receptor complex, *Journal of Molecular Recognition*. 12:316-21, 1999; Lipschultz et al., Experimental design for analysis of complex kinetics using surface plasmon resonance, *Methods*. 20(3):310-8, 2000; Malmqvist, BIACORE: an affinity biosensor system for characterization of biomolecular interactions, *Biochemical Society Transactions* 27:335-40, 1999; Alftan, Surface plasmon resonance biosensors as a tool in antibody engineering, *Biosensors & Bioelectronics*. 13:653-63, 1998; Fivash et al., BIAcore for macromolecular interaction, *Current Opinion in Biotechnology*. 9:97-101, 1998; Price et al., Summary report on the ISOBM TD-4 Workshop: analysis of 56 monoclonal antibodies against the MUC1 mucin. *Tumour Biology* 19 Suppl 1:1-20, 1998; Malmqvist et al., Biomolecular interaction analysis: affinity biosensor technologies for functional analysis of proteins, *Current Opinion in Chemical Biology*. 1:378-83, 1997; O'Shannessy et al. Interpretation of deviations from pseudo-first-order kinetic behavior in the characterization of ligand binding by biosensor technology, *Analytical Biochemistry*. 236:275-83, 1996; Malmborg et al., BIAcore as a tool in antibody engineering, *Journal of Immunological Methods*. 183:7-13, 1995; Van Regenmortel, Use of biosensors to characterize recombinant proteins. *Developments in Biological Standardization*. 83:143-51, 1994; i O'Shannessy, Determination of kinetic rate i equilibrium binding constants for macromolecular interactions: a critique of the surface plasmon resonance literature. *Current Opinions in Biotechnology*. 5:65-71, 1994. BIAcore® використовує оптичні властивості резонансу поверхневого плазмона (SPR) для визначення зміни концентрації протеїну, зв'язаного із дестрановим матриксом, нанесеним на поверхню інтерфейсу сенсорного чіпа, зробленого із золота і скла, тобто із декстриновим біосенсорним матриксом. В цілому, протеїни ковалентно зв'язані із декстриновим матриксом у відомій концентрації, і ліганд для протеїну вводиться через декстрановий

матрикс. Промінь світла ближнього інфрачервоного діапазону, направлений на протилежну частину поверхні сенсорного чіпа, відбивається, і також породжує загасаючу хвилю у золотій плівці, яка, в свою чергу, зумовлює провал інтенсивності у відображеному світлі під певним кутом, який відомий як кут резонансу. Якщо індекс переломлення поверхні сенсорного чіпа змінено (наприклад, внаслідок зв'язування ліганда із протеїном зв'язування), виникає зміна кута резонансу. Цю зміну кута можна виміряти і представити як резонансну одиницю (RUs), таку, що 1000 RUs дорівнює зміні концентрації поверхневого протеїна, що складає  $1\text{нг/мм}^2$ . Ці зміни проявляються відносно прямої часу по вісі сенсорограми, яка зображає асоціацію і дисоціацію будь-якої біологічної реакції.

Е. Дослідження високоефективного скринінгу (BEC)

При BEC звичайно застосовують автоматизовані дослідження для пошуку серед великої кількості сполук бажаної активності. Звичайні дослідження BEC використовуються для пошуку нових лікарських засобів шляхом скринінгу хімічних речовин, які здійснюють вплив на певний ензим або молекулу. Наприклад, якщо певна хімічна речовина інактивує ензими, вона може бути ефективною для запобігання процесу в клітині, який зумовлює захворювання. Високоефективні способи дають змогу вченим досліджувати тисячі різноманітних хімічних речовин відносно кожної молекули-мішені досить швидко завдяки використанню роботизованих операційних систем і автоматизованого аналізу результатів.

Як він вживається тут, термін "високоефективний скринінг" або "BEC" означає швидкий скринінг *in vitro* великої кількості сполук (бібліотек), який в цілому передбачає скринінг сотень тисяч сполук, за допомогою роботизованих скринінгових досліджень. Ультрависокоефективний скринінг (uBEC) в цілому передбачає високоефективний скринінг, швидкість проведення якого збільшена до більше, ніж 100000 тестів на день.

Для досягнення високоефективного скринінгу є переважним розміщувати зразки в носії або платформі із великою кількістю контейнерів. Носій із великою кількістю контейнерів дозволяє визначення взаємодій багатьох тестових сполук одночасно. У якості носія можна використовувати мікропланшети із великою кількістю лунок. Такі багатолункові мікропланшети, а також способи їх використання у численних дослідженнях є відомими і комерційно доступними.

Дослідження скринінгу можуть передбачати використання контрольних речовин для цілей класифікації і підтвердження проведення відповідних дій з речовинами у дослідженні. Звичайно передбачаються контрольні лунки, які містять всі реагенти, окрім представника хімічної бібліотеки. Як інший приклад, відомий інгібітор (або активатор) ензиму, для якого проводиться пошук модуляторів, інкубують із одним зразком дослідження, і одержане зменшення (або підвищення) ензимної активності приймають за контрольне значення, або значення, з яким провадиться порівняння. Зрозуміло, що модулятори також можна поєднувати із ензимними активаторами, або інгібіторами для знайдення модуляторів, які інгібують активацію або пригнічення ензиму, так, як відомий ензимний модулятор. Подібно, при пошуку лігандів для мішені, відомі ліганди певної мішені можуть знаходитись у контрольних лунках.

Г. Визначення ензимних реакцій і реакцій зв'язування при проведенні скринінгових досліджень

Методики визначення проходження ензимних реакцій і реакцій зв'язування, наприклад, у носіях із великою кількістю контейнерів, відомі у галузі і включають, без обмежень, наступні:

Спектрофотометричні і спектрофлуорометричні дослідження відомі у галузі. [Прикладами таких досліджень є колориметричні дослідження для виявлення пероксидів, описані в публікації Gordon, A. J. і Ford, R. A., *The Chemist's Companion: A Handbook Of Practical Data, Techniques, And References*, John Wiley і Sons, N.Y., 1972, сторінка 437].

Флуоресцентну спектрометрію застосовують для контролювання утворення продуктів реакції. Флуоресцентна методика в цілому є більш чутливою, ніж абсорбційна методика. Застосування флуоресцентних проб відоме фахівцям у галузі. [Огляд методик можна знайти у публікаціях Bashford et al., *Spectrophotometry і Spectrofluorimetry: A Practical Approach*, стор. 91-114, IRL Press Ltd. (1987); і Bell, *Spectroscopy In Biochemistry*, том I, стор. 155-194, CRC Press (1981)].

В спектрофлуорометричних дослідженнях ферменти розміщують на субстратах, які змінюють їх власну флуоресценцію при їх обробці ензимом-мішенню. Загалом, субстрат є монофлуоресцентним і перетворюється у флуорофор після однієї або декількох реакцій. У якості ілюстративного приклада, SMase активність можна визначити за допомогою Amplex<sup>®</sup> Red реагента (Molecular Probes, Юджин, штат Орегон), для визначення активності сфінгомелінази використовують Amplex<sup>®</sup> Red, після чого відбуваються наступні реакції. Спочатку SMase гідролізує сфінгомелін з виходом кераміду і фосфорилхоліну. По-друге, лужна фосфатаза гідролізує фосфорилхолін з виходом холіну. По-третє, холін окислюється холіноксидазою в бетаїн. На завершленні  $\text{H}_2\text{O}_2$ , у присутності пероксидази хрону, взаємодіє з Amplex<sup>®</sup> Red з виходом флуоресцентного продукту, резоруфіна, і його сигнал виявляють шляхом спектрофлуорометрії.

Метод флуоресцентної поляризації (ФП) ґрунтується на зменшенні швидкості молекулярної ротації флуорофору, яка виникає при зв'язуванні із молекулою-мішенню, такою як рецепторний протеїн, що зумовлює поляризовану флуоресцентну емісію зв'язаним лігандом. ФП емпірично визначають шляхом вимірювання вертикальних і горизонтальних компонентів емісії флуорофору після активації поляризованим світлом. Поляризована емісія збільшується при зменшенні ротації молекул флуорофору. Флуорофор виробляє сильніший поляризований сигнал при зв'язуванні із молекулою-мішенню (тобто рецептором), що уповільнює ротацію флуорофора. Величина поляризованого сигналу відповідає у кількісному вираженні об'єму зв'язування флуоресцентного ліганда. Відповідно, поляризація сигналу "зв'язування" залежить від підтримання зв'язування із високим ступенем спорідненості.

ФП є гомогенною методикою і швидкість реакції є дуже високою, необхідні секунди або хвилини для досягнення стану рівноваги. Реагенти стабільні і можна одержати великі партії, що є основою високої продуктивності. Завдяки цим характеристикам було доведено, що ФП можна максимально автоматизувати, її часто проводять при одній інкубації одного попередньо змішаного реагенту мітка-рецептор. Для ознайомлення з методикою див. публікацію Owickiet al., *Application of Fluorescence Polarization Assays in High-Throughput Screening*, Genetic Engineering News, 17:27, 1997.

ФП є особливо бажаною через те, що виведення даних не залежить від інтенсивності емісії (Chesovich, W. 1, et al., *Nature* 375:254-256, 1995; Dandliker, W. B., et al., *Cnoci6s in Enzymology* 74:3-28, 1981) і тому вона

нечутлива до присутності кольорових сполук, які пригашають флуоресцентну емісію. ФП і FRET (див. нижче) добре підходять для визначення сполук, які блокують взаємодії між сфінголіпідними рецепторами і їх лігандами. Див., наприклад, Parker et al., Development of high throughput screening assays using fluorescence polarization: nuclear receptor-ligand-binding і kinase/phosphatase assays, J Biomol Screen 5:77-88, 2000.

Флуорофори, що походять від сфінголіпідів і які використовують в дослідженнях ФП є комерційно доступними. Наприклад, Molecular Probes (Юджин, штат Орегон) зараз пропонує до продажу сфінгомеліні і одноцерамідні флуорофори. Ними є, відповідно, N-(4,4-дифтор-5,7-диметил-4-бор-3а,4а-діаза-8-індацен-3-пентаноїл)сфінгозилфосфохолін (BODIPY® FL C5-сфінгомеліні); N-(4,4-дифтор-5,7-диметил-4-бор-3а,4а-діаза-3-індацен-3-додеканоїл)сфінгозилфосфохолін (BODIPY® FL C12-сфінгомеліні); і N-(4,4-дифтор-5,7-диметил-4-бор-3а,4а-діаза-8-індацен-3-пентаноїл)сфінгозин (BODIPY® FL C5-церамід). В патенті США №4150949 (Імунодослідження гентаміцину) описують флуоресцеїн-мічені гентаміцинові сполуки, включно з флуоресцеїнтіокарбанілгентаміцином. Додаткові флуорофори можна одержати способами, відомими фахівцям у галузі.

Прикладами зчитувальних пристроїв нормальної і поляризованої флуоресценції є POLARION® система флуоресцентної поляризації (Тесап АГ, Гомбрехткон, Швейцарія). Існують універсальні зчитувальні пристрої для багатолункових планшет, такі як зчитувальний пристрій VERSAMAX® і SPECTRAMAX® спектрофотометр для багатолункових планшет (обидва виробництва Molecular Devices).

Дослідження переносу флуоресцентної резонансної енергії (FRET) є іншим корисним дослідженням для визначення взаємодій, який був описаний. Див., наприклад, Heim et al., Curr. Biol. 6:178-182, 1996; Mitra et al., Gene 173:13-17 1996; і Selvin et al., Meth. Enzymol. 246:300-345, 1995. FRET визначає передачу енергії між двома флуоресцентними речовинами, що знаходяться дуже близько одна від одної, і які мають відому довжину хвиль активізації і емісії. Наприклад, протеїн можна експресувати як протеїн злиття із зеленим флуоресцентним протеїном (GFP). Якщо два флуоресцентних протеїну знаходяться недалеко один від одного, зокрема якщо протеїн специфічно взаємодіє із молекулою-мішенню, резонансна енергія може передаватися від однієї збудженої молекули до іншої. В результаті емісійний спектр зразка змінюється, що можна визначити флуорометром, таким як fMAX багатолунковий флуорометр (Molecular Devices, Санта-Кларита, Каліфорнія).

Сцинтиляційні дослідження близькості (SPA) є особливо корисним дослідженням для виявлення взаємодії із молекулою-мішенню. SPA широко застосовують у фармацевтиці і вони є описаними (Hanselman et al., J. Lipid Res. 38:2365-2373 (1997); Kahl et al., Anal. Biochem. 243:282-283 (1996); Udenfriend et al., Anal. Biochem. 161:494-500 (1987)). Також див. патенти США №№ 4626513 і 4568649, а також Європейський патент №0154734. В одній комерційно доступній системі використано FLASHPLATE® планшети, покриті сцинтилятором (NEN Life Science Products, Бостон, Массачусетс).

Молекула-мішень може бути зв'язаною із сцинтиляційними планшетами різними відомими способами. Є сцинтиляційні планшети, модифіковані таким чином, що вони зв'язуються із протеїнами злиття, такими як GST, His6, або Flag протеїни злиття. Якщо молекула-мішень є протеїновим комплексом, або мультимером, спочатку можна приєднати до планшети один протеїн або компонент із наступним приєднанням інших компонентів комплексу в умовах зв'язування, в результаті чого утворюється зв'язаний комплекс.

В звичайному SPA, генні продукти в експресійному пулі є радіоміченими, їх додають до лунок, залишають для взаємодії з твердою фазою, яка є іммобілізованою молекулою-мішенню і сцинтиляційним покриттям в лунках. Результати дослідження можна визначати одразу, або після досягнення стану рівноваги. В обох випадках, коли радіомітка достатньо наближається до сцинтиляційного покриття, вона виробляє сигнал, які можна визначити таким пристроєм як TOPCOUNT NXT® сцинтиляційний лічильник для планшет (Packard BioScience Co., Меріден, штат Коннектикут). Якщо радіомічений продукт експресії зв'язується із молекулою-мішенню, радіомітка залишається близько до сцинтиляційного агента протягом часу, достатнього для вироблення сигналу, який можна засікти.

В той не час мічені протеїни, які не зв'язались з молекулою-мішенню, або зв'язались лише на короткий час, не залишаються недалеко від сцинтиляційного агента протягом часу, достатнього для породження сигналу, вище фонового. Час, протягом якого вони знаходяться біля сцинтиляційного агента внаслідок хаотичного броунівського руху, також не забезпечить вироблення достатньо сильного сигналу. Подібно, може бути присутньою залишкова неприєднана мітка, використана на стадії експресії, але вона не породжуватиме значний сигнал тому, що вона швидше знаходитиметься у розчині, а не у взаємодії із молекулою-мішенню. Ці взаємодії, які не мають нічого спільного із зв'язуванням, створюють певний рівень фонового сигналу, який можна відняти математичним шляхом. Якщо спостерігається дуже велика кількість сигналів, можна додати сіль або інші модифікатори безпосередньо у планшети для дослідження у кількості, достатній для досягнення бажаної специфічності (Nichols et al., Anal. Biochem. 257:112-119, 1998).

Окрім того, при проведенні дослідження можна використовувати формат AlphaScreen (гомогенне дослідження підвищеної люмінесценції при близькості (amplified/uminescent proximity homogeneous assay), наприклад, систему AlphaScreening (Packard BioScience). [AlphaScreen в цілому описана у публікації Seethala і Prabhavathi, Homogenous Assays: AlphaScreen, Handbook of Drug Screening, Marcel Dekker Pub. 2001, стор. 106-110].

Застосування методик для досліджень зв'язування ліганда рецептора PPAR описано, наприклад, у Xu et al., 2002, Nature 415:813-817.

#### Г. Дослідження сполук і молекулярних скафолдів

Як було описано вище, переважними характеристиками скафолда є низька молекулярна маса (наприклад, менше, ніж 350Da, або від, приблизно, 100 до, приблизно, 350 дальтонів, або від, приблизно, 150 до, приблизно, 300 дальтонів). Переважно clog P скафолда знаходиться у межах від -1 до 8, більш переважно менше, ніж 6, 5, або 4, найбільш переважно менше, ніж 3. В окремих втіленнях clogP знаходиться у межах від -1 до вищої межі 2, 3, 4, 5, 6, або 8; або знаходиться у межах від 0 до вищої межі 2, 3, 4, 5, 6, або 8. Переважно кількість зв'язків із здатністю до обертання є менше, ніж 5, більш переважно менше, ніж 4. Переважно кількість донорів і акцепторів водневого зв'язку нижче 6, більш переважно нижче

5. Додатковим критерієм, який може бути корисним, є Площа полярної поверхні, яка становить менше, ніж 100. Методики, які можуть бути корисними при визначенні критеріїв для певного застосування, наведені у публікації Lipinski et al., *Advanced Drug Delivery Reviews* 23 (1997) 3-25, яка повністю включена до цього опису у якості посилання.

Скафолд переважно зв'язуватиметься із сайтом зв'язування протеїнів у конфігурації, при якій групи замісників скафолда знаходяться в карманах зв'язуючого сайту протеїна. Також, наявність хімічно податливих структур, придатних для хімічної модифікації, зокрема шляхом реакцій синтезу, для цілей створення комбінаторної бібліотеки, може бути переважною характеристикою скафолда. Також переважною характеристикою може бути наявність у скафолда положень, до яких можна приєднати інші замісники, які не впливатимуть на зв'язування скафолда із бажаним протеїном (протеїнами), але нададуть скафолду бажаної властивості, наприклад обумовлять активне транспортування скафолда до клітин і/або органів, або надасть скафолду здатності приєднуватись до хроматографічної колонки для полегшення аналізу, або надасть іншої бажаної властивості. Молекулярний скафолд може зв'язуватись із молекулою-мішенню із таким ступенем спорідненості як зв'язування із спорідненістю, принаймні втричі більшою від стандартного відхилення від фонових сигналів, або із високим ступенем спорідненості, середнім ступенем спорідненості, низьким ступенем спорідненості, дуже низьким ступенем спорідненості, або надзвичайно низьким ступенем спорідненості.

Таким чином, перелічені вище критерії можна використовувати для відбору багатьох сполук, які мають бажані характеристики, для тестування. Багато сполук, які мають описані критерії, пропонуються до продажу, і їх можна відібрати для дослідження в залежності від конкретних задач, які ставляться при проведенні дослідження. В деяких випадках достатньо велика кількість сполук може відповідати певним критеріям, у таких випадках для групування подібних сполук застосовуються додаткові способи. Існує велика кількість способів оцінки молекулярної подібності, наприклад такими способами є ті, що ґрунтуються на застосуванні коефіцієнта Танімото, див. публікацію Willett et al., *Journal of Chemical Information & Computer Science* 38 (1998), 983-996. Вони можуть застосовуватись для відбору меншої підмножини у групі, що включає сполуки із дуже подібними структурами. З цієї ж метою можна застосувати кластерний аналіз, що ґрунтується на взаємодіях сполук, або структурних компонентів сполуки; див. Lance і Williams *Computer Journal* 9 (1967) 373-380, Jarvis і Patrick *IEEE Transactions in Computers* C-22 (1973) 1025-1034, в яких описуються алгоритми одержання кластерів, і Downs et al. *Journal of Chemical Information & Computer Sciences* 34 (1994) 1094-1102 для огляду цих способів, які використовуються на хімічні потреби. Один спосіб виокремлення хімічних компонентів з великої групи потенційних скафолдів передбачає віртуальне розбиття сполук в місцях зв'язків, здатних до обертання, з одержанням компонентів, які складаються не менше, ніж з 10 атомів. Одержані компоненти можна розподілити по кластерам ґрунтуючись на певному ступені подібності, наприклад відповідно до коефіцієнта Танімото, з утворенням груп подібних компонентів в вихідному наборі сполук. Для кожної групи компонентів можна утворити кластер всіх сполук, які містять такий компонент, і одержані кластери можна використовувати для вибору різноманітних наборів сполук, які мають загальну хімічну структуру ядра. Таким же чином можна створити корисну бібліотеку скафолдів, навіть з мільйонів сполук, які пропонуються до продажу.

"Бібліотека сполук" або "бібліотека" є зібранням різних сполук, які мають різні хімічні структури. Бібліотека сполук придатна для скринінгу, тобто представники бібліотеки сполук можуть бути об'єктами дослідження скринінгу. В переважних втіленнях, представники бібліотеки можуть мати молекулярну масу від, приблизно, 100 до, приблизно, 350 дальтонів, або від, приблизно, 150 до, приблизно, 350 дальтонів.

Бібліотеки можуть містити принаймні одну сполуку, яка зв'язується із молекулою-мішенню із низьким ступенем спорідненості. Бібліотеки тестових сполук можна досліджувати багатьма способами, такими як описані вище, наприклад, дослідженням флуоресцентної поляризації. Бібліотеки можуть складатись із хімічно синтезованих пептидів, пептидоміметиків, або підмножин комбінаторних хімічних речовин, великих або малих, фокусних, або нефокусних. "Фокусний" передбачає, що сполуки підбирали використовуючи структуру описаних раніше сполук і/або фармакофорів.

Бібліотеки сполук можуть містити молекули, виділені з природних джерел, штучно синтезовані молекули, або молекули, синтезовані, виділені або одержані у спосіб, який передбачав одержання сполук із одним або більшою кількістю змінних замісників, наприклад, замісників які незалежно виділені або випадково синтезовані. Видами молекул у бібліотеках сполук є, без обмежень, органічні сполуки, поліпептиди і нуклеїнові кислоти, що мають вказані вище значення, а також їх похідні, кон'югати і суміші.

Корисні в контексті цього винаходу бібліотеки сполук можна купити, або одержати будь-яким способом, включаючи, без обмежень, методики комбінаторної хімії, способи ферментації, методики рослинного і клітинного екстрагування, та подібні (див., наприклад, Cwirla et al., *Biochemistry* 1990, 87, 6378-6382; Houghten et al., *Nature* 1991, 354, 84-86; Lam et al., *Nature* 1991, 354, 82-84; Brenner et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89, 5381-5383; R. A. Houghten, *Trends Genet.* 1993, 9, 235-239; E. R. Felder, *Chimia* 1994, 48, 512-541; Gallop et al., *J. Med. Chem.* 1994, 37, 1233-1251; Gordon et al., *J. Med. Chem.* 1994, 37, 1385-1401; Carell et al., *Chem. Biol.* 1995, 3, 171-183; Madden et al., *Perspectives in Drug Discovery & Design* 2, 269-282; Lebl et al., *Biopolymers* 1995, 37 177-198); невеликі молекули, підібрані на основі загальної молекулярної структури; зібрання хімічних речовин, підібрані на основі різних груп, які пропонуються і які не пропонуються до продажу, натуральні продукти; екстракти з морських організмів, грибів, бактерій і рослин.

Переважні бібліотеки можна одержати з гомогенної реакційної суміші, причому відділення реагентів, які не прореагували, від представників бібліотеки не є необхідним перед скринінгом. Хоч багато методик комбінаторної хімії ґрунтуються на хімії твердого тіла, комбінаторна хімія рідкої фази також придатна для одержання бібліотек (Sun CM., *Recent advances in liquid-phase combinatorial chemistry*, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* 2:299-318, 1999).

Одержують велику кількість різноманітних бібліотек для подальшого виділення їх представників, які матимуть одну або більшу кількість заданих характеристик, і які можна одержати багатьма методами, включаючи, без обмежень, синтезування паралельних підмножин (Houghton, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000 40:273-82, *Parallel array & mixture-based synthetic combinatorial chemistry*; *solution-phase combinatorial chemistry* (Merritt, *Comb Chem High Throughput Screen* 1998 1(2) 57-72, *Solution phase combinatorial chemistry*,

Coe et al., *Mol Divers* 1998-99;4(мкл)31-8, Solution-phase combinatorial chemistry, Sun, *Comb Chem High Throughput Screen* 1999 2(6):299-318, Recent advances in liquid-phase combinatorial chemistry); синтез на розчинному полімері (Gravert et al., *Curr Opin Chem Biol* 1997 1(1)-107-13, Synthesis on soluble polymers: new reactions i the construction of small molecules); і подібні. Див., наприклад, Dolle et al., *J Comb Chem* 1999 1(4):235-82, Comprehensive survey of combinatorial library synthesis: 1998 Freidinger KM., Nonpeptidic ligands for peptide i protein receptors, *Current Opinion in Chemical Biology*; і Kundu et al., *Prog Drug Res* 1999;53:89-156, Combinatorial chemistry: polymer supported synthesis of peptide i non-peptide libraries). Сполуки можуть бути клінічно помічені для цілей їх розрізнення (Chabala, *Curr Opin Biotechnol* 1995 6(6):633-9, Solid-phase combinatorial chemistry i novel tagging methods for identifying leads).

Описане комбінаторне синтезування карбонідратів і бібліотек, що включають олігосахариди (Schweizer et al., *Curr Opin Chem Biol* 1999 3(3):291-8, Combinatorial synthesis of carbohydrates). Описане синтезування бібліотек на основі натуральних сполук (Wessjohann, *Curr Opin Chem Biol* 2000 4(3):303-9, Synthesis natural-product based compound libraries).

Бібліотеки нуклеїнових кислот одержують багатьма методиками, включаючи ті, які описані у якості ілюстративних прикладів тут для виділення аптамерів. Відомі бібліотеки, які містять олігонуклеотиди і поліаміноолігонуклеотиди (Markiewicz et al., *Synthetic oligonucleotide combinatorial libraries i their applications*, Farmaco. 55:174-7, 2000) розміщені на стрептавідинінових магнітних кульках. Відомі бібліотеки нуклеїнових кислот, які можна конденсувати для паралельного відбору проб і відновити без використання складних процесів, таких як автоматизована маспектрометрія (Enjalbal C. Martinez J. Aubagnac JL, *Mass spectrometry in combinatorial chemistry*, *Mass Spectrometry Reviews*. 19:139-61, 2000) і паралельне мічення. (Perrin DM., *Nucleic acids for recognition i catalysis: landmarks, limitations, i looking to the future*. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* 3:243-69).

Пептидоміметики визначають за допомогою комбінаторної хімії і синтезу твердої фази (Kim HO. Kahn M., *A merger of rational drug design i combinatorial chemistry: development i application of peptide secondary structure mimetics*, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* 3:167-83, 2000; al-Obeidi, *Mol Biotechnol* 1998 9(3):205-23, Peptide i peptidomimetic libraries. *Molecular diversity i drug design*). Синтезування може бути повністю хаотичним, або частково ґрунтуватись на відомому поліпептиді.

Поліпептидні бібліотеки можна створити за допомогою різноманітних методик. В цілому, технології фагового дисплея можна застосовувати для одержання поліпептидних лігандів (Gram H., *Phage display in proteolysis i signal transduction*, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. 2:19-28, 1999), які можна використати як основу для синтезування пептидоміметиків. Поліпептиди, зв'язані пептиди, протеїни, домени протеїнів, антитіла, фрагменти антитіл із одним ланцюгом, фрагменти антитіл і ділянки, зв'язані з антитілом, представлені на філаментному фази для вибору.

Були створені великі бібліотеки окремих варіантів Fv антитіл людини із одним ланцюгом. Див., наприклад, Siegel RW. Allen B. Pavlik P. Marks ID. Bradbury A., *Mass spectral analysis of a protein complex using single-chain antibodies selected on a peptide target: applications to functional genomics*, *Journal of Molecular Biology* 302:285-93, 2000; Poul MA. Becerril B. Nielsen UB. Morisson P. Marks JD., *Selection of tumor-specific internalizing human antibodies from phage libraries*. *Source Journal of Molecular Biology*. 301:1149-61, 2000; Amersdorfer P. Marks JD., *Phage libraries for generation of anti-botulinum scFv antibodies*, *Methods in Molecular Biology*. 145:219-40, 2001; Hughes-Jones NC. Bye JM. Gorick BD. Marks JD. Ouwehand WH., *Synthesis Rh Fv phage-antibodies using VH i VL germline genes*, *British Journal of Haematology*. 105:811-6, 1999; McCall AM. Amoroso AR. Sautes C Marks JD. Weiner L.M., *Characterization of anti-mouse Fc gamma RI single-chain Fv fragments derived from human phage display libraries*, *Immunotechnology*. 4:71-87, 1998; Sheets MD. Amersdorfer P. Finnern R. Sargent P. Lindquist E. Schier R. Hemingsen G. Wong C. Gerhart JC. Marks JD. Lindquist E., *Efficient construction of a large nonimmune phage antibody library: production of high-affinity human single-chain antibodies to protein antigens* (published erratum appears in *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 96:795), *Proc Natl AcadSci USA* 95:6157-62, 1998).

Бібліотеки сфокусованих або "розумних" хімічних речовин і фармакофорів можна одержати за допомогою складних методик, які передбачають застосування обчислювальної хімії (наприклад, Kundu B. Khare SK. Rastogi SK., *Combinatorial chemistry: polymer supported synthesis of peptide i non-peptide libraries*. *Progress in Drug Research* 53:89-156, 1999) і використання лігандів з огляду на їх структуру, для цього проводячи пошук і підбір по базі даних, розробку лікарських засобів з нуля і оцінку спорідненості для зв'язування лігандів (Joseph-McCarthy D., *Computational approaches to structure-based ligand design*, *Pharmacology & Therapeutics* 84:179-91, 1999; Kirkpatrick DL. Watson S. Ulhaq S., *Structure-based drug design: combinatorial chemistry i molecular modelling*, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. 2:211-21, 1999; Eliseev AV. Lehn JM., *Dynamic combinatorial chemistry: evolutionary formation i screening of molecular libraries*, *Current Topics in Microbiology & Immunology*. 243:159-72, 1999; Bolgeret al., *Methods Enz.* 203:21-45, 1991; Martin, *Methods Enz.* 203:587-613, 1991; Neidle et al., *Methods Enz.* 203:433-458, 1991; патент США №6178384).

Вибір бібліотеки потенційних скафолдів і набір досліджень, за допомогою яких визначають зв'язування із репрезентативними молекулами-мішенями, які відносяться до певної родини протеїнів, дозволяє одержати набір показників, які характеризують зв'язування бібліотеки із родиною протеїнів-мішеней. Можна виокремити групи скафолдів із різними наборами властивостей зв'язування, ґрунтуючись на цьому наборі показників. Таким чином, групи скафолдів, які зв'язуються із одним, двома або трьома представниками родини, можна вибрати у кожному випадку різні з огляду цілей застосування.

У багатьох випадках групи скафолдів, які проявляють здатність до зв'язування із одним або більшою кількістю представників родини протеїнів-мішеней, включатимуть скафолди із високим ступенем ймовірності, що таке зв'язування обумовлене конкретними взаємодіями із певними протеїнами-мішенями. Очікується, що завдяки цьому можна значно зменшити так-званий ефект "нерозбірливих інгібіторів", який значно ускладнює тлумачення результатів скринінгових досліджень (див. McGovern et al. *Journal of Medicinal Chemistry* 45:1712-22, 2002). Так, у багатьох переважних використаннях, здатність до зв'язування із багатьма молекулами-мішенями в протеїновій родині може використовуватись як критерій відбору для визначення молекул із бажаними властивостями. Окрім того, можна вибрати групи скафолдів, які

зв'язуються із певною підмножиною набору потенційних молекул-мішеней. В такому випадку буде вибрана підмножина скафолдів, які зв'язуються із будь-якими двома з трьох, або трьома з п'яти представників родини протеїнів-мішеней.

Такі підмножини також можна застосовувати у комбінації або контрасті для подальшого визначення групи скафолдів, які мають додаткові бажані властивості. Це буде особливо корисним у випадках, де відомо, що інгібування деяких представників протеїнової родини дає бажані результати, наприклад як інгібування росту пухлини, в той час як інгібування інших представників протеїнової родини, які, як відомо, є необхідними для нормального функціонування клітини, матиме негативні наслідки. Критерії, які будуть доречні у цьому випадку, передбачають вибір підмножини скафолдів, які зв'язуються із будь-якими двома з трьох бажаних молекул-мішеней, і вилучення з цієї групи всіх скафолдів, які зв'язуються більше, ніж з одною з трьох небажаних молекул-мішеней.

#### Н. Кристалографія

Після визначення зв'язуючих сполук, визначають орієнтацію сполуки, зв'язаної з мішенню. Переважно таке визначення передбачає проведення кристалографії на співкристалах сполук молекулярного скафолда з мішенню. Більшість протеїнових кристалографічних платформ можна змоделювати так, щоб забезпечити аналіз до, приблизно, 500 співкомплексів сполук, лігандів, або молекулярних скафолдів, зв'язаних з протеїновими мішенями завдяки фізичним характеристикам приладів і зручності маніпуляції.

Якщо кількість скафолдів, здатних до зв'язування, перевищує кількість, зручну для застосування кристалографічних способів, скафолди можна розбити на групи на основі принаймні одної загальної хімічної структури, або інших бажаних характеристик, а репрезентативні сполуки можна вибрати з одного або більшої кількості класів. Класи можна згрупувати, постійно уточнюючи критерії, до одержання бажаної кількості класів (наприклад, 10, 20, 50, 100, 200, 300, 400, 500). Такі класи можуть ґрунтуватись на подібності хімічних структур молекулярних скафолдів в класі, наприклад, всі скафолди мають пірольоне кільце, бензольне кільце, або матимуть інші хімічні характеристики. Подібно, класи можуть ґрунтуватись на характеристиках форми, наприклад, характеристиках заповнення простору.

Співкристалографічне дослідження можна проводити шляхом утворення комплексу кожного скафолда і його мішені, наприклад, при концентрації скафолда, при якій він проявляв активність у скринінгових дослідженнях. Комплекс можна одержати, наприклад, додаючи низькопроцентні розчини органічних розчинників до молекули-мішені з наступною концентрацією мішені з кожним з скафолдів. В переважних втіленнях такі розчинники є менше, ніж 5% органічними розчинами такими, таким як розчини диметилсульфоксиду (ДМСО), етанолу, метанолу, або етиленгліколю в воді, або інші водні розчини.

Кожний скафолд, що утворює комплекс з молекулою-мішенню, можна потім піддати скринінгу при відповідній кількості умов для проведення кристалізаційного скринінгу при відповідній температурі, наприклад, як 4, так і 20 градусів. В переважних втіленнях, можна виконати 96 умов кристалізаційного скринінгу для одержання достатньої інформації про утворення комплексів і кристалізаційних умов, а також орієнтації скафолда на сайті зв'язування молекули-мішені. Кристалічні структури потім можна проаналізувати для визначення як зв'язаний скафолд фізично орієнтований всередині сайту зв'язування, або всередині одного або більшої кількості карманів зв'язування представника молекулярної родини.

Також бажано визначити положення атомів сполук, зв'язаних із протеїнами-мішенями для того, щоб визначити, яким є найбільш придатний скафолд для протеїнової родини. Тому найбільш переважним є рентгенівський кристалографічний аналіз для визначення положень атомів. Вибрані сполуки можна також потім протестувати із застосуванням медичної хімії. Для дослідження методами медичної хімії сполуки можна вибрати на основі їх положення зв'язування в молекул-мішені. Наприклад, якщо сполука зв'язується на сайті зв'язування, положення зв'язування сполуки на сайті зв'язування молекули-мішені буде аналізуватись з огляду на ті хімічні реакції, які можна провести на хімічно податливих структурах або субструктурах сполуки, і як такі модифікації сполуки будуть взаємодіяти зі структурами або субструктурами на сайті зв'язування мішені. Таким чином можна дослідити сайт зв'язування мішені і хімію скафолда для винесення рішень відносно того, як слід модифікувати скафолд, щоб він дістався ліганда із вищим ступенем активності і/або селективності.

Структура молекули-мішені, зв'язаної із сполукою, також може бути накладена, або підігнана до інших структур представників тієї ж протеїнової родини. З цього аспекту можна модифікувати скафолд таким чином, щоб підвищити здатність до зв'язування із представниками родини мішеней в цілому, таким чином підвищуючи цінність скафолдної бібліотеки. Можна виконати багато різних підгонки з огляду на велику кількість критеріїв, таких як мінімальне RMSD накладення атомів альфа-вуглецю або атомів ядра гомологічних або структурно подібних ділянок протеїнів.

Цю процедуру дозволяють одержати ліганди більш прямим шляхом внаслідок застосування структурної і хімічної інформації, одержаної безпосередньо з співкомплексу, що дозволяє більш ефективно і швидко розробити основні сполуки, які ймовірно ляжуть в основу бажаних лікарських засобів. У багатьох втіленнях може бути бажаним проведення співкристалографії всіх скафолдів із здатністю до зв'язування, або лише тих, які зв'язуються із відповідним ступенем спорідненості, наприклад, лише тих, які зв'язуються із високим ступенем спорідненості, середнім ступенем спорідненості, низьким ступенем спорідненості, дуже низьким ступенем спорідненості, або надзвичайно низьким ступенем спорідненості. Також може бути бажаним проводити співкристалографію на збірці скафолдів, які зв'язуються з будь-якою комбінацією спорідненостей.

Стандартні дослідження рентгенівської дифракції протеїнів, такі як ті, що проводяться на Rigaku RU-200® (Rigaku, Токіо, Японія) із рентгенівським детектором із пластиною - приймачем зображення лінією синхротронного випромінювання можна проводити на співкристалах і показники дифракції можна виміряти на стандартному рентгенівському детекторі, такому як CCD детектор або рентгенівський детектор із пластиною - приймачем зображення.

При проведенні кристалографічного рентгенівського аналізу на приблизно 200 співкристалах в цілому одержують до, приблизно, 50 співкристалічних структур, які повинні мати приблизно 10 скафолдів для оцінки в хімії, в результаті чого повинні одержати приблизно 5 селективних моделей молекул-мішеней.

Для сприяння утворенню співкристалів в рецептуру молекули-мішені звичайно можна включити

допоміжні сполуки, які сприяють співкристалізації. У випадку протеїнів або ензимів, тестовий скафолд можна додати до протеїнової рецептури, переважно у концентрації приблизно 1мг/мл. Рецептура також може містити 0%-10% (об./об.) органічного розчинника, наприклад ДМСО, метанолу, етанолу, пропандіолу, або 1,3 диметилпропандіолу (МПД), або певних комбінацій таких органічних розчинників. Сполуки переважно розчиняють в органічному розчиннику в концентрації приблизно 10мМ і додають до зразка протеїну при концентрації приблизно 100мМ. Комплекс протеїн-сполука потім концентрують до кінцевої концентрації протеїну від, приблизно, 5 до, приблизно, 20мг/мл. Стадії утворення комплексу і концентрування можна легко провести на 96-лунковому концентраційному пристрої (наприклад, Amicon Inc., Піскатауай, штат Нью-Джерсі). Буфери та інші реагенти, присутні в рецептурі, яку піддають кристалізації, можуть містити інші компоненти, які сприяють кристалізації, або є сумісними із кристалізаційними умовами, такі як DTT, пропандіол, гліцерин.

Дослідження кристалізації можна проводити шляхом розміщення невеликих аліквот концентрованого комплексу протеїн-сполука (наприклад, 1мкл) в 96-лункову планшету і дослідження в 96 кристалізаційних умовах. (Можна використовувати і інші планшети, наприклад, планшети із більшою або меншою кількістю лунок). Кристали загалом одержують відповідно до стандартних кристалізаційних протоколів, в яких застосовується 96-лункова кристалізаційна планшета, яку піддають впливу різних температур. Окрім температури можуть досліджуватись інші фактори, які впливають на процес співкристалізації, відносно кожного комплексу протеїн-сполука, якщо це є бажаним. Наприклад, можна дослідити вплив атмосферного тиску відсутності або присутності світла або кисню, зміни сили тяжіння, а також багатьох інших факторів. Фахівцю у галузі будуть очевидними інші модифікуючі фактори, які бажано змінити і протестувати їх вплив. Для цих цілей зручно використати скринінгові планшети для кристалів із специфічними умовами в кожній лунці, які пропонуються для продажу.

#### І. Віртуальні дослідження

Як було описано вище, віртуальні дослідження або методики конструювання сполук є корисними для визначення і конструювання модюляторів, причому такі методики також можна застосувати у способі молекулярного скафолду. Наявне у продажу програмне забезпечення, яке генерує тривимірні графічні зображення комплексів сполука-мішень на основі заданих параметрів, можна використовувати для ілюстрування і дослідження того як сполука зорієнтована, якщо вона зв'язана з мішенню (наприклад, InsightII®, Accelerlys, Сан-Дієго, штат Каліфорнія; або Sybyl®, Tripos Associates, Сент-Луїс, Міссурі). Тому існування карманів зв'язування в сайтах зв'язування мішеней може бути особливо переважним у цьому винаході. Такі кармани зв'язування виявляють шляхом визначення кристалографічної структури і вони демонструють окремі хімічні взаємодії при зв'язуванні сполуки до сайту зв'язування мішені. Фахівець у галузі усвідомлюватиме, що така демонстрація може бути корисною при винесенні рішень які хімічні групи необхідно додати, замінити, модифікувати, або видалити зі скафолда для покращення зв'язування або досягнення іншого бажаного ефекту, на підставі аналізу місця знаходження вільного простору в комплексі і тих субструктур, які матимуть відповідний розмір і/або характеристики заряду, щоб заповнити цей простір. Фахівцю у галузі має бути зрозумілим, що ділянки в сайті зв'язування можуть піддаватись впливу і їх властивості можуть змінюватись в результаті зв'язування скафолда, тому хімічні групи можуть бути спеціально націлені на такі ділянки для досягнення бажаного ефекту. Окремі ділянки молекулярного скафолда можуть досліджуватись на предмет того, куди можна приєднати придатну хімічну субструктуру, і в якій формі, а також який сайт має найбільш переважний хімічний склад.

Виявлення сил, які зв'язують сполуки із протеїнами-мішенями, допомагає зрозуміти, які сполуки найбільш переважно використати у якості скафолдів, і якими властивостями найбільш ефективно маніпулювати при розробці лігандів. Фахівець у галузі усвідомлюватиме, що стеричний, іонний, полярний, водневий зв'язок і інші сили можна досліджувати на предмет їх впливу на підтримання або укріплення комплексу мішень-сполука. Додаткові відомості можна одержати за допомогою автоматизованих обчислювальних способів, таких як стикування і/або молекулярно-динамічного моделювання, які дозволяють визначити енергію зв'язування. Окрім того, для дослідження інших впливів, таких як негативний вплив ентропії зв'язування і десольватації, автоматизована обчислювальна методика може передбачати визначення цих впливів. Вибрані сполуки можна використовувати для одержання інформації про хімічні взаємодії із мішенню, або для визначення хімічних змін, які можуть покращити селективність зв'язування сполуки.

Ілюстративне обчислення енергій зв'язування в комплексі протеїн-ліганди можна провести на основі розрахунку FlexX (із використанням функції Бома для розрахунку) в наборі програмного забезпечення Tripos (Tripos Associates, Сент-Луїс, Місурі). Рівняння є наступним:

$$\Delta G_{bind} = \Delta G_{tr} + \Delta G_{hb} + \Delta G_{ion} + \Delta G_{lipo} + \Delta G_{arom} + \Delta G_{rot}$$

де:  $\Delta G_{tr}$  є константою, що відображає загальну втрату ротаційної і поступальної ентропії ліганда,  $\Delta G_{hb}$  означає водневі зв'язки, утворені лігандом і протеїном,  $\Delta G_{ion}$  відповідає іонним взаємодіям між лігандом і протеїном;  $\Delta G_{lipo}$  відображає ліпофільну взаємодію, яка відповідає контактній поверхні комплексу протеїн-ліганд,  $\Delta G_{arom}$  означає взаємодії між ароматичними кільцями протеїну і ліганда, і  $\Delta G_{rot}$  відповідає негативному впливу ентропії в результаті отримання зв'язків, що обертаються, в ліганді при зв'язуванні. Вирахувана енергія зв'язування для сполук, які міцно зв'язуються із конкретною мішенню, ймовірно буде нижчою, ніж -25ккал/моль, в той час вирахувана спорідненість зв'язування придатного скафолда або непокращеної сполуки загалом буде знаходитись у проміжку від -15 до -20. Витрати енергії для обмеження лінкера, такого як етиленгліколь або гексатрієн, обчислюють з одержанням показника, який звичайно заходиться у проміжку від +5 до +15.

Цим способом обчислюють вільну енергію зв'язування, яку модельна сполука повинна мати для зв'язування із протеїном-мішенню, який тут має кристалічну структуру, з урахуванням витрат на ентропію вільних лінкерів. Тому цей спосіб можна використовувати для визначення витрати енергії внаслідок приєднання лінкерів до молекули, яку піддають скринінгу, і енергії зв'язування, якої повинна досягти



модельна сполука для того, щоб перевищити витрати енергії на лінкер. У способі не приймається до уваги сольватація, і тому витрати енергії на ентропію буде ймовірно завищена, якщо лінкери будуть зв'язані із твердою фазою через додатковий зв'язаний комплекс, наприклад, комплекс біотин-стрептавідин.

Іншим ілюстративним способом визначення енергій зв'язування є методика MM-PBSA (Massova і Kollman, *Journal of the American Chemical Society* 121:8133-43, 1999; Chong et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96:14330-5, 1999; Donini і Kollman, *Journal of Medicinal Chemistry* 43:4180-8, 2000). Ці способи ґрунтуються на підході молекулярної динаміки для генерування багатьох модельних конфігурацій сполуки і комплексної молекули-мішені з наступним вирахуванням енергії взаємодії за допомогою добре відомого силового поля AMBER (Cornell, et al. *Journal of the American Chemical Society* 117:5179-97 1995) з поправками на десольватацію і ентропію зв'язування комплексу.

Цим способом одержують енергії зв'язування, які є близькими до одержаних експериментальним шляхом. Абсолютні енергії зв'язування, обчислені цим способом, є достатньо точними, і коливання енергій зв'язування є майже лінійним із кутом нахилу  $1 \pm 0,5$ . Таким чином, енергії зв'язування сполук, які активно взаємодіють із певною мішенню, будуть нижчими, ніж приблизно -8 ккал/моль, в той час як енергія зв'язування придатного скафолда або непокращеної сполуки буде знаходитись у межах від -3 до -7 ккал/моль.

Комп'ютерні моделі, такі як гомологічні моделі (тобто одержані на основі відомої, одержаної експериментальним шляхом структури), можна змодельовувати на основі параметрів співкристалічних структур. Можна використати комп'ютерну програму, таку як Modeller (Accelrys, Сан-Дієго, Каліфорнія), для визначення тривимірних координат протеїнової послідовності шляхом суміщення послідовностей і набору або наборів координат моделі. Якщо молекулою-мішенню є протеїн або ензим, переважні співкристалічні структури для одержання гомологічних моделей будуть мати послідовність у сайті зв'язування, максимально ідентичну послідовності протеїну, яку модулюють, протеїни переважно також будуть з одного класу і/або багаточисленної родини. Відомості про консервовані залишки на активних сайтах класу протеїнів можна використати для вибору гомологічних моделей, які точно відтворюють сайт зв'язування. Гомологічні моделі також застосовують для перенесення структурної інформації з одержаного протеїну, в якому існують апо- або співкристалічні структури, на протеїн-мішень.

Віртуальні способи скринінгу, такі як стикування, також можна використовувати для того, щоб надати форми і спорідненості скафолдів, сполук, і/або представників комбінаторної бібліотеки гомологічним моделям. Використання такої інформації і проведення "віртуальних експериментів" за допомогою програмного забезпечення дає змогу уникнути докладання значних зусиль і дозволить фахівцям виносити рішення, які сполуки можуть бути придатними скафолдами або лігандами без фактичного синтезування ліганда і проведення співкристалізації. Розуміння таких хімічних взаємодій допомагає винайденню і конструюванню лікарських засобів, які більш придатно взаємодіють з протеїнами-мішенями і/або є більш селективними відносно одного представника протеїнової родини у порівнянні з іншими. Таким чином, керуючись цими принципами, можна винайти і сполуки з покращеними властивостями.

#### Ж. Конструювання і одержання лігандів

Конструювання і одержання лігандів можна здійснювати на основі або без структурної інформації і/або співкристалізаційних показників шляхом аналізу хімічних структур активних скафолдів в наборі в цілому. В ході цього процесу можуть виникнути припущення відносно взаємозв'язку структури і активності, може бути зроблене припущення, що ті хімічні структури, які знайдені в значній кількості скафолдів, включно з тими, які зв'язуються із низьким ступенем спорідненості, мають певний вплив на здатність скафолда до зв'язування. Можна зробити припущення, що таке зв'язування зумовить бажаний біохімічний вплив, якщо воно матиме місце в біологічній системі (наприклад, у ссавця, якого піддають лікуванню). Нові або модифіковані скафолди або комбінаторні бібліотеки, утворені скафолдами, можна дослідити з метою спростування максимальної кількості припущень відносно зв'язування і/або взаємозв'язку структури і активності. Припущення, які залишились, можна використовувати при конструюванні лігандів із досягненням бажаного зв'язування і біохімічної дії.

Але в багатьох випадках переважно мати співкристалографічні показники для того, щоб визначити як слід модифікувати скафолд для одержання бажаного ступеня зв'язування (наприклад, зв'язування із вищим ступенем спорідненості або із вищою селективністю). На основі певних протеїнів і ензимів, співкристалографічні показники демонструють карман зв'язування протеїна із молекулярним скафолдом, зв'язаним до сайту зв'язування, і на основі цих відомостей буде очевидним які модифікації можна провести на хімічно податливій групі на скафолді. Наприклад, невеликий об'єм простору на сайті зв'язування протеїну або в кармані можна заповнити шляхом модифікації скафолда і включення невеликої хімічної групи, яка заповнює порожній об'єм. Заповнення порожнього об'єму може зумовити вищу спорідненість зв'язування, або втрату небажаного зв'язування із іншим представником протеїнової родини. Подібно, співкристалографічні показники можуть продемонструвати, що видалення хімічної групи на скафолді може послабити силу, що перешкоджає зв'язуванню, і зумовити вищий ступінь спорідненості зв'язування або специфічності.

Багато пакетів програмного забезпечення включають методики, які сприяють визначенню і характеризувати взаємодії потенційних сайтів зв'язування структур комплексів, або апоструктур молекули-мішені, тобто молекули без зв'язаної сполуки (наприклад SiteID, Tripos Associates, Сент-Луїс, Місупі, і SiteFinder, Chemical Computing Group, Монреаль, Канада, GRID, Molecular Discovery Ltd., Лондон, Великобританія). Такі методики можна застосовувати на основі координат комплексу відповідного скафолда і молекули-мішені, або цих відомостей разом із інформацією про придатно вирівняну або накладену відповідну молекулу-мішень, для оцінки змін у скафолді, які покращать зв'язування із бажаною структурою або структурами молекули-мішені.

Поле молекулярної взаємодії - комп'ютерні технології, такі як включені в програму GRID, що характеризують енергію окремих позитивних і негативних взаємодій зв'язування різних генерованих комп'ютером хімічних проб, які накладають на вершини матриксу в координатній сітці молекули-мішені. Ці показники потім можна проаналізувати на предмет площ заміщення довкола сайту зв'язування скафолда, які, як передбачається, матимуть бажану взаємодію із конкретною молекулою-мішенню. Очікується, що

сумісне хімічне заміщення на скафолді, наприклад метилової, етилової або фенільної групи, у бажаному місці взаємодії, вирахованому на гідрофобній пробі, посилить спорідненість скафолда. І, навпаки, скафолд можна зробити більш селективним відносно певної молекули-мішені шляхом здійснення такого заміщення у певному місці, що матиме негативний вплив на гідрофобну взаємодію із другою, відносно небажаною молекулою-мішенню.

Також може бути бажаним скористатись з присутності зарядженої хімічної групи, яка знаходиться на сайті зв'язування або в кармані протейна. Наприклад, позитивно заряджена група може бути доповнена негативно зарядженою групою, введеною до молекулярного скафолда. Передбачається, що це може підвищити спорідненість зв'язування або специфічність зв'язування, завдяки чому одержують більш бажаний ліганд. У багатьох випадках, області сайтів або карманів зв'язування протейнів є різними у кожного представника родини через присутність різних амінокислот у цих областях. Доданням хімічних сполук у такі області можна одержати або уникнути деяких взаємодій (наприклад, гідрофобних, електростатичних, або ентропійних), що зробить сполуку більш специфічною до одного протейну-мішені у порівнянні з іншими, або підвищить ступінь її спорідненості, що дозволить синтезувати сполуку із вищою селективністю або спорідненістю відносно конкретного представника родини. Окрім того, деякі області можуть містити амінокислоти, які відомі як такі, що є більш пластичними, ніж інші. В результаті чого такі амінокислоти знаходяться в петлях зв'язуючих елементів вторинної структури протейну, таких як альфа-спіралі або бета-стрічки. В цих пластичних регіонах можливе додання хімічних замісників для збільшення подібності специфічної взаємодії, яка виникає між тестовим протейном-мішенню і сполукою. Методики віртуального скринінгу також можуть стати в нагоді для оцінки впливу на сполуки додання, видалення, модифікацій і/або заміщень з огляду на їх активність відносно представників протейнової родини або класу.

Додання, видалення, або модифікація хімічної структури або субструктури на скафолді можна проводити із будь-яким придатним хімічним замісником. Наприклад наступні замісники, які наведені тут у якості прикладу і не з метою обмеження переліку, можуть використовуватись: водень, алкіл, алкокси, фенокси, алкеніл, алкініл, фенілалкіл, гідроксиалкіл, галоалкіл, арил, арилалкіл, алкілокси, алкілтіо, алкенілтіо, феніл, фенілалкіл, фенілалкілтіо, гідроксиалкіл-тіо, алкілтіокарбамілтіо, циклогексил, піридил, піперидиніл, алкіламіно, аміно, нітро, меркапто, ціано, гідроксил, атомогалогену, галометил, атомокисню (наприклад, утворюючий кетон або N-оксид), або атомосірки (наприклад, утворюючий тіол, тіон, діалкілсульфоксид або сульфон) - є прикладами замісників, які можна використовувати.

Додатковими прикладами структур, або субструктур, які можна використати, є арил, необов'язково заміщений одним, двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає алкіл, алкокси, галоген, тригалометил, карбоксилат, нітро і естерні замісники; амін формули  $-NX_2X_3$ , де  $X_2$  і  $X_3$  є незалежно вибраними з групи, яка включає водень, насичений або ненасичений алкіл, а також гомоциклічний або гетероциклічний замісники; галоген або тригалометил; кетон формули  $-COX_4$ , де  $X_4$  вибраний з групи, яка включає алкільні, гомоциклічний або гетероциклічний замісники; карбонову кислоту формули  $-(X_5)_nCOOH$ , або естер формули  $(X_6)_nCOOX_7$ , де  $X_5$ ,  $X_6$  і  $X_7$  є, незалежно, вибраними з групи, яка включає алкільний, гомоциклічний або гетероциклічний замісники, і де  $n \in 0$  або  $1$ ; спирт формули  $(X_8)_nOH$ , або алкоксигрупу формули  $-(X_8)_nOX_9$ , де  $X_8$  і  $X_9$  є, незалежно, вибраними з групи, яка включає насичений або ненасичений алкільний, гомоциклічний або гетероциклічний замісники, де вказаний циклічний замісник є необов'язково заміщеним одною або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з групи, яка включає алкіл, алкокси, галоген, тригалометил, карбоксилат, нітро і естер, і де  $n \in 0$  або  $1$ ; амід формули  $NHCOX_{10}$ , де  $X_{10}$  вибраний з групи, яка включає алкільний, гідроксильний, гомоциклічний або гетероциклічний замісники, де вказаний циклічний замісник є, необов'язково, заміщеним одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з групи, яка включає алкіл, алкокси, галоген, тригалометил, карбоксилат, нітро і естер;  $SO_2$ ,  $NX_{11}X_{12}$ , де  $X_{11}$  і  $X_{12}$  вибрані з групи, яка включає водень, алкіл, а також гомоциклічний або гетероциклічний замісники; гомоциклічний або гетероциклічний замісник необов'язково заміщений одним, двома, або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає алкіл, алкокси, галоген, тригалометил, карбоксилат, нітро і естерні замісники; альдегід формули  $-COH$ ; сульфон формули  $-SO_2X_{13}$ , де  $X_{13}$  вибраний з групи, яка включає насичений або ненасичений алкільний, гомоциклічний або гетероциклічний замісники; і нітро формули  $-NO_2$ .

#### K. Визначення характеристик зв'язування зв'язуючих сполук

При виборі тестових сполук також може бути бажаним спочатку визначити характеристики зв'язування, які бажано повинен мати ліганд. Це можна провести шляхом аналізування взаємодій, які мають багато різних зв'язуючих сполук із певною мішенню, наприклад, взаємодії з одним або більшою кількістю консервованих залишків на сайті зв'язування. Такі взаємодії визначають шляхом дослідження природи замісників, які взаємодіють. Таким чином, визначають атоми або групи, які можуть брати участь у водневому зв'язуванні, полярних взаємодіях, взаємодіях заряд-заряд, і подібних на основі відомих структурних і електронних характеристиках.

#### L. Визначення енергетично придатних сайтів для приєднання

Окрім визначення і одержання лігандів, визначення орієнтації молекулярного скафолда або іншої зв'язуючої сполуки на сайті зв'язування дозволяє визначити енергетично придатні сайти для приєднання зв'язуючої молекули до іншого компонента. На таких сайтах будь-яка зміна енергії, пов'язана із присутністю приєданого компонента, не повинна дестабілізувати зв'язування сполуки із мішенню настільки, що така зміна може призвести до розірвання зв'язку. Переважно, енергія зв'язування при приєднанні повинна складати принаймні 4 ккал/моль, більш переважно принаймні 6, 8, 10, 12, 15, або 20 ккал/моль. Переважно, присутність приєднання на певного сайті зменшує енергію зв'язування не більше, ніж до 3, 4, 5, 8, 10, 12, або 15 ккал/моль.

У багатьох випадках придатними сайтами приєднання будуть ті сайти, які піддають дії розчинника, коли зв'язуюча сполука приєднана на сайті зв'язування. У деяких випадках сайти приєднання можна використати для цілей невеликих заміщень частини ензиму без значних витрат енергії. Незахищені сайти можна визначити багатьма способами. Наприклад, незахищені сайти можна визначити шляхом виведення графічної інформації або тривимірної моделі. При виведенні графічної інформації, наприклад виведення графічної інформації за допомогою комп'ютера, зображення сполуки, зв'язаної на сайті зв'язування, можна

візуально оглянути для виявлення атомів або груп у сполучі, які піддаються впливу розчинника і орієнтовані таким чином, що приєднання до такого атома або групи не перешкоджатиме зв'язуванню ензиму і зв'язуючої сполуки. Енергетичні витрати на приєднання можна вирахувати на основі змін або викривлень, які б викликало приєднання, включно із ентропійними змінами.

Можна приєднувати велику кількість різних видів компонентів. Фахівцям у галузі відомі хімічні реакції для різних видів приєднання. Прикладами компонентів, які можна приєднати, включають, без обмежень: компоненти твердої фази, такі як горошини, пластини, чіпси і пластівці; безпосередня або опосередкована мітка; лінкер, який може бути безслідним лінкером; та інші. Такі лінкери можуть самі приєднуватись до інших компонентів, наприклад, до середовища твердої фази, міток і/або зв'язуючих замісників.

Енергію зв'язування сполуки і дію енергії зв'язування для приєднання молекули до іншого компонента можна приблизно вирахувати ручними підрахунками, або шляхом будь-якою з великої кількості наявних обчислювальних методик віртуальних досліджень, таких як підгонка або молекулярно-динамічне моделювання. Віртуальна бібліотека сполук, одержаних в результаті приєднання компонентів до певного скафолда, може бути підібрана за допомогою великої кількості комп'ютерних програм (таких як Afferent, MDL Information Systems, Сан-Леандро, Каліфорнія, або CombiLibMaker, Tripos Associates, Сент-Луїс, Міссурі). Цій віртуальній бібліотеці можуть надати придатних тривимірних координат за допомогою комп'ютерних програм (таких як Concord, Tripos Associates, Сент-Луїс, Міссурі, або Omega, Openeye Scientific Software, Санта-Фе, Нью-Мексико). Такі структури можна потім перенести у відповідну обчислювальну програму для визначення енергії зв'язування із певною молекулою-мішенню. Цю інформацію можна використати для цілей відбору сполук для синтезу, для відбору підмножини хімічно податливих сполук для синтезування, і для одержання даних для їх співвіднесення із енергією зв'язування для синтезованих сполук, визначених експериментальним шляхом.

Визначення кристалографією орієнтації скафолда на сайті зв'язування зокрема дає можливість застосовувати більш продуктивні способи оцінки ймовірності приєднання певного компонента, що в свою чергу позитивно впливає на енергію зв'язування. Такий приклад був представлений для методики на основі стикування в публікації in Haque et al. *Journal of Medicinal Chemistry* 42:1428-40, 1999, в якому методикою "Anchor і Grow", що ґрунтується на визначеному кристалографічним шляхом фрагменті більшої молекули, були швидко одержані селективні інгібітори. Використання характеризованого кристалографічним шляхом фрагмента невеликої молекули при відборі продуктивних сполук для синтезування також було описано у публікації Boehm et al., *Journal of Medicinal Chemistry* 43:2664-74, 2000. Ілюстрація використання кристалографічних даних і молекулярно-динамічного моделювання при перспективній оцінці енергії зв'язування інгібіторів наведена у публікації Pearlman і Charifson, *Journal of Medicinal Chemistry* 44, 3417-23, 2001. Іншим важливою групою методик, які спираються на точно визначену структурну вихідну точку для комп'ютерного моделювання, є системи на основі комбінаторного алгоритму росту, такі як програма GrowMol (Bohacek і McMartin, *Journal of the American Chemical Society* 116:5560-71, 1994). Такі методики використовували для того, щоб зробити можливим швидке обчислення енергії зв'язування віртуально вирахованого інгібітора, що призвело безпосередньо до одержання більш сильних синтезованих сполук, рівень здатності до зв'язування яких підтверджували кристалографічно (див. *Organic Letters* (2001) 3(15):2309-2312).

#### (1) Лінкери

Лінкери, придатні для застосування в цьому винаході, можуть бути різних видів. Лінкери можна вибрати для певного призначення на основі таких факторів як хімічний склад лінкера, сумісний із приєднанням до зв'язуючої сполуки і до іншого компонента, який застосовують у конкретному випадку. Додаткові фактори можуть включати, без обмежень, довжину лінкера, стабільність лінкера і можливість видалити лінкер у відповідний момент. Прикладами лінкерів є, без обмежень, гексил, гексатрисніл, етиленгліколь і пептидні лінкери. Також можуть використовуватись безслідні лікери, наприклад, як описано в публікації Plunkett, M. J., і Ellman, J. A., 1995, *J. Org. Chem.*, 60:6006.

Звичайними функціональними групами, які використовують для приєднання зв'язуючої сполуки (сполук), є, без обмежень, карбонова кислота, амін, гідроксил і тіол. [Приклади можна знайти в публікації "Solid-supported combinatorial і parallel synthesis of small molecular weight compound libraries; *Tetrahedron organic chemistry series* Vol.17; Pergamon, 1998; p. 85].

#### (2) Мітки

Як вказано вище, мітки також можна приєднувати до зв'язуючої сполуки, або до лінкера, приєданого до зв'язуючої сполуки. Таке приєднання може бути безпосереднім (безпосереднє приєднання до зв'язуючої сполуки), або опосередкованим (приєднання до компонента, який безпосередньо або опосередковано приєднаний до зв'язуючої сполуки). Такі мітки дозволяють виявити сполуку, або безпосередньо, або опосередковано. Приєднання міток можна проводити за допомогою відомих хімічних реакцій. Мітки можуть включати, наприклад, флуоресцентні мітки, радіомітки, частинки, що розсіюють світло, частинки, що абсорбують світло, магнітні частинки, ензими і специфічні зв'язуючі агенти (наприклад, біотин або замісник антитіло-мішень).

#### (3) Середовища твердої фази

Додатковими прикладами компонентів, які можуть бути приєднані безпосередньо або опосередковано до зв'язуючої сполуки, включають багато середовищ твердої фази. Подібно до приєднання лінкерів і міток, приєднання до середовищ твердої фази можна здійснити за допомогою відомих методик. Такі середовища твердої фази включають, наприклад, невеликі компоненти, такі як горошини, наночастинки і волокна (наприклад, у суспензії або гелі, або хроматографічною матриксі). Подібним чином, середовища твердої фази можуть включати більші предмети, такі як пластини, чіпси, жолоби і трубки. У багатьох випадках зв'язуюча сполука приєднується тільки до частини таких предметів, наприклад, у точці, або іншому зазначенні місця на в цілому пласкій поверхні, або у заглибленні, або частині заглиблення.

#### IV. Призначення

Способи і сполуки звичайно використовуються при лікуванні людей. Однак, вони також можуть використовуватись для лікування тих самих, або подібних захворювань у інших хребетних, наприклад, ссавців, таких як примати, хижак, велика рогата худоба, коні, свині, вівці і хатні тварини, такі як собаки і

коти.

Придатні форми дозування частково залежать від використання або шляху введення, наприклад, перорального, трансдермального, трансмукозального, або шляхом ін'єкцій (парентерально). Такі форми дозування повинні дозволяти сполуці досягати клітин-мішеней. Інші фактори є відомими у галузі і включають такі фактори, які беруться до уваги, як токсичні і форми дозування, які затримують дію сполуки або композиції. Технології і рецептури можна знайти у публікації Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Co., Істон, штат Пенсильванія, 1990 (включено до цього опису у якості посилання).

Сполуки можуть бути у формі фармацевтично прийнятної солі. Фармацевтично прийнятними солями є нетоксичні солі у кількості і концентрації, при якій вони вводяться. Одержання таких солей може йти на користь фармацевтичному використанню в результаті зміни фізичних характеристик сполуки без перешкоджання її фармацевтичній дії. Корисними змінами фізичних властивостей є зниження температури плавлення для цілей трансмукозального введення і підвищення розчинності для сприяння введенню вищих концентрацій лікарського засобу.

Фармацевтично прийнятними солями є кислотно-адитивні солі, такі як ті, що містять сульфат, хлорид, гдрохлорид, фумарат, малеат, фосфат, сульфамат, ацетат, цитрат, лактат, тартрат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, л-толуолсульфонат, циклогексилсульфамат і хінат. Фармацевтично прийнятні солі можна одержати з кислот, таких як соляна кислота, малеїнова кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, сульфамова кислота, оцтова кислота, лимонна кислота, молочна кислота, винна кислота, маленова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, циклогексилсульфамова кислота, фумарова кислота і хінна кислота.

Фармацевтично прийнятні солі також включають основні адитивні солі, такі як ті, що містять бензатин, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етилендіамін, меглумін, прокаїн, алюміній, кальцій, літій, магній, калій, натрій, амоній, алкіламін і цинк, у разі присутності кислотних функціональних груп, таких як карбонова кислота або фенол. [Наприклад, див. публікацію Remington's Pharmaceutical Sciences, 19<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Co., Істон, штат Пенсильванія, том 2, стор. 1457, 1995]. Такі солі можна одержати використовуючи придатні відповідно основи.

Фармацевтично прийнятні солі можна одержати стандартними методиками. Наприклад, вільну основу сполуки розчиняють у придатному розчиннику, такому як водний, або водно-спиртовий у розчині, який містить відповідну кислоту, з наступним виділенням шляхом випарювання розчину. Як інший приклад, сіль одержують шляхом реакції вільної основи і кислоти в органічному розчиннику.

Фармацевтично прийнятної солі різних сполук можуть знаходитись у комплексі. Прикладами комплексів є 8-хлортеофіліновий комплекс (подібний до, наприклад, комплексу дименгідринат: дифенгідрамін 8-хлортеофілін (1:1); Драмамін) і різних комплексів із додаванням циклодекстрину.

Носії або екципієнти можна використовувати для одержання фармацевтичних композицій. Носії або екципієнти можна вибрати з метою сприяння введенню сполуки. Прикладами носіїв є карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри, такі як лактоза, глюкоза або цукроза, або види крохмалю, похідні целюлози, желатин, рослинні жири, поліетиленгліколі і фізіологічно сумісні розчинники. Прикладами фізіологічно сумісних розчинників є стерильні розчини води для ін'єкцій (ВДІ), насичені розчини солі і декстроза.

Сполуки можна вводити різними шляхами, включаючи внутрішньовенно, інтраперитоніально, підшкірно, внутрішньом'язово, перорально, трансмукозально, ректально, або трансдермально. Пероральне введення є переважним. Для перорального введення, наприклад, сполуки можна одержати у формі рецептури у зручних формах для перорального прийому, таких як капсули, таблетки і рідкі рецептури, такі як сиропи, еліксири і концентровані краплі.

Фармацевтичні рецептури для перорального введення можна одержати, наприклад, шляхом поєднання активних сполук із твердими екципієнтами, необов'язково розмелюючи одержану суміш і формуючи з суміші гранули після додання придатних допоміжних засобів, якщо бажано, для одержання таблеток або ядер драже. Придатними екципієнтами є, зокрема, наповнювачі, такі як цукри, включаючи лактозу, цукрозу, маніт, або сорбіт; целюлозні рецептури, наприклад, кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, картопляний крохмаль, желатин, трагокантова камедь, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза (КМЦ) натрію, і/або полівінілпіролідон (ПВП: повідон). Якщо бажано, можна додавати дизінтегруючі агенти, такі як поперечно зв'язаний полівінілпіролідон, агар-агар, або альгінова кислота, або її сіль, така як альгінат натрію.

Ядра драже покриваються придатними оболонками. Для цих цілей використовують концентровані цукрові розчини, які можуть, необов'язково, містити, наприклад, гуміарабік, тальк, полівінілпіролідон, карбополгель, поліетиленгліколь (ПЕГ), і/або діоксид титану, лакові розчини і придатні органічні розчинники, або суміші розчинників. Фарбники або пігменти можна додавати до таблеток або оболонок драже для визначення або охарактеризування різних комбінацій доз активних сполук.

Фармацевтичні рецептури, які можна вживати перорально, включають желатинові капсули, що складаються з двох частин, які знаходяться і щільно прилягають одна до одної, ("желатинові капсули"), а також м'які герметичні капсули, одержані з желатину і пластифікатора, такого як гліцерин або сорбіт. Капсули, що складаються з двох частин, які знаходяться і щільно прилягають одна до одної, можуть містити активні компоненти у домішці із наповнювачем, таким як лактоза, зв'язуючими агентами, такими як крохмаль, і/або змащуючими агентами, такими як тальк або стеарат магнію і, необов'язково, стабілізаторами. У м'яких капсулах активні сполуки можуть бути розчинені або суспендовані у придатній рідині, такий як жирні масла, рідкий парафін, або рідкі поліетиленгліколі (ПЕГ). Окрім того можуть додаватись стабілізатори.

Альтернативно можуть використовуватись рецептури для ін'єкцій (парентерального введення), наприклад, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, внутрішньоперитонеально і/або підшкірно. Для ін'єкцій сполуки за цим винаходом формують у рецептуру стерильних рідких розчинів, переважно у фізіологічно сумісних буферах або розчинах, таких як соляний розчин, розчин Хенка, або розчин Рінгера. Окрім того, сполуки можна формувати у рецептуру твердої форми і повторно розчиняти або суспендувати безпосередньо перед використанням. Можна одержувати також ліофілізовані форми.

Ведення також можливе трансмукозальним або трансдермальним шляхами. Для трансмукозального або трансдермального введення, у рецептурі використовують пенетранти, придатні для бар'єра, через який

необхідно проникнути. Такі пенетранти в цілому відомі у галузі і включають, наприклад для трансмукозального введення, солі жовчних кислот і похідні фусидової кислоти. Окрім того для сприяння проникненню можна використовувати детергенти. Трансмукозальне введення, наприклад, можливе у формі назальних спреїв або супозиторій (ректальних або вагінальних).

Кількості різних сполук для введення можна визначити стандартними методиками, приймаючи до уваги фактори, такі як IC<sub>50</sub> сполуки, біологічне напів-життя сполуки, вік, розмір і вагу пацієнта, а також розлад пацієнта.

Важливість цих і інших факторів відома фахівцям у галузі. В цілому, доза буде знаходитись у проміжку приблизно 0,01-50мг/кг, переважно 0,1-20мг/кг на вагу пацієнта, який проходить лікування.

#### V. Синтез сполук Формули I

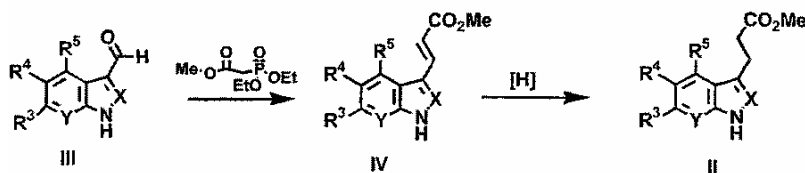
Сполуки із хімічною структурою Формули I можна одержати багатьма шляхами синтезу, включаючи, наприклад, описані тут схеми синтезу для груп сполук Формули I. Фахівці, обізнані в області хімічного синтезування, зможуть застосувати додаткові шляхи синтезу.

На деяких стадіях синтезування можна використовувати основну проміжну сполуку II, одержану спосібом синтезування. Основну проміжну сполуку II можна одержати наступним шляхом:

#### Синтезування основної проміжної сполуки II

Один шлях синтезу Проміжної сполуки II наведений нижче. У сполуках Y і Z (а також U, V і W) можуть бути C як в індолі, або можуть бути гетероатомами, визначеними для Формули I, і R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, і R<sup>5</sup> мають значення, визначені для Формули I або в субгенерному описі сполук, що підпадають під Формули I. На Схемі синтезу Ia і інших схемах синтезу, описаних тут для груп сполук, має бути зрозуміло, що генерні формули на схемах (наприклад, Формула III на Схемі Ia) описують набір сполук, але в тексті опису посилання робиться на одну сполуку.

#### Схема 1a:



#### Стадія 1 - Одержання сполуки формули IV:

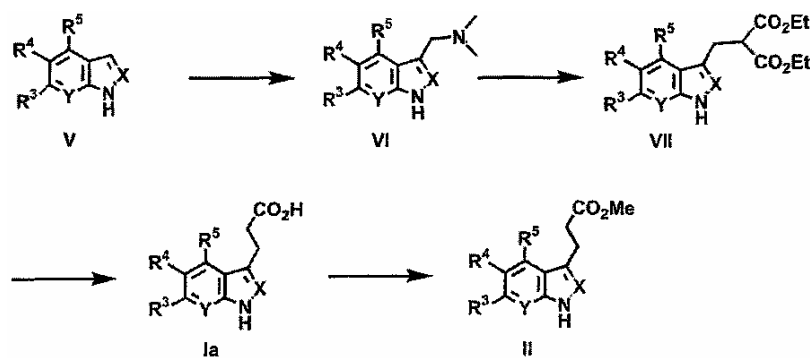
Сполуку IV одержували шляхом взаємодії наявного у продажу альдегіда III з активованим фосфонатним естером в інертному розчиннику (наприклад тетрагідрофурані) в умовах кип'ятіння із зворотнім холодильником, звичайно протягом 16-24 год., як описано в публікації Garuti et al. в виданні Arch. Pharm. 1988, 321, 377-83. В свою чергу, сполуку III можна одержати шляхом реакції сполуки V в умовах Вільсмейера (POCl<sub>3</sub> і ДМФА) як описано в публікації в March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition, стор. 715.

#### Стадія 2 - Одержання проміжної сполуки II:

Основну проміжну сполуку II одержували шляхом відновлення сполуки IV в інертному розчиннику (тобто тетрагідрофурані) каталітичним гідруванням (звичайно із 10% паладієм на активованому вугіллі і під атмосферним тиском водню) як описано в публікації Garuti et al. в Arch. Pharm. 1988, 321, 377-830.

#### Схема 1b:

Основні проміжні сполуки II також можна одержати відповідно до Схеми Ib як показано нижче.



#### Стадія 1 - Одержання сполуки формули VI:

Сполуку VI одержували звичайним способом шляхом реакції наявної у продажу сполуки формули V з гідрохлоридом N,N-діалкіламіну в полярному розчиннику (наприклад і-пропанол), в присутності формальдегіда, нагрівали, звичайно при температурі приблизно 90°C, звичайно протягом 24 год., як описано в публікації Snyder et al., JACS, 73, 970.

#### Стадія 2 - Одержання сполуки формули VII:

Сполуку формули VII одержували шляхом нагрівання сполуки VI з діетилмалонатом і каталітичною кількістю натрію, звичайно при температурі 120°C як описано в публікації Robinson et. al., JACS, 78, 1247, з наступним очищенням флеш-хроматографією.

#### Стадія 3 - Одержання сполуки формули Ia:

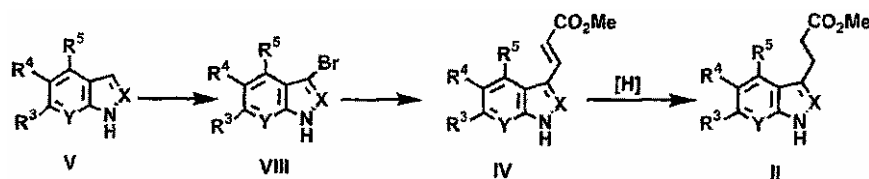
Сполуку формули Ia одержували шляхом гідролізу сполуки VII із використанням водної основи (наприклад NaOH) з наступним декарбоксилюванням в умовах кип'ятіння із зворотнім холодильником (JACS, 78, 1247).

Стадія 4 - Одержання проміжної сполуки II:

Проміжну сполуку II одержували шляхом естерифікації Фішера сполуки Ia спиртом (наприклад метанолом) і каталітичною кількістю кислоти (наприклад HCl) при кип'ятінні із зворотним холодильником, звичайно протягом 16-24 год.

Схема Ic:

Сполуки основної Проміжної сполуки II також можна одержати згідно зі Схемою Ic як показано нижче.



Стадія 1 - Одержання сполуки формули VII:

Сполуку VIII можна одержати шляхом реакції наявної у продажу сполуки формули V з бромом в інертному розчиннику (наприклад ДМФА) [Bocchi i Palla; Synthesis, 1982, стор. 1096].

Стадія 2 - Одержання сполуки формули IV:

Сполуку IV можна одержати шляхом реакції сполуки формули VIII з метакрилатом в умовах конденсування Хека як описано в публікації Sznajdman et. al., в Bioorg. Med. Chem. Lett, 13,2003, 1517.

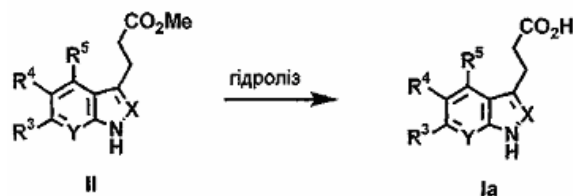
Стадія 3 - Одержання проміжної сполуки II:

Основну проміжну сполуку II одержували шляхом відновлення сполуки IV в інертному розчиннику (тобто тетрагідрофурані) каталітичним гідруванням (звичайно 10% паладієм на активованому вугіллі і під атмосферним тиском водню) як описано в публікації Aaruti et. al. в Arch. Pharm, 321, 1988, 377-83.

Синтез Сполуки Ia

Сполуки Формули Ia можна одержати шляхом гідролізу Основної Проміжної сполуки II як представлено на Схемі II.

Схема 2

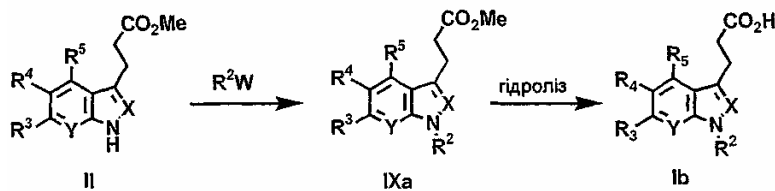


Сполуку формули Ia одержували шляхом гідролізу основної проміжної сполуки формули II водною основою (наприклад водним NaOH), звичайно протягом 6-15 год. і виділенням продукту відомими способами (наприклад водною обробкою і очищенням хроматографією) Jerry March в March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition, стор. 715.

Синтез Сполуки Ib

Сполуки Формули Ib, в яких індольне кільце заміщене в 3 положенні (або відповідному положенні інших біциклічних кілець Формули I), можна одержати згідно зі Схемою 3.

Схема 3



Стадія 1 - Одержання сполуки формули IXa:

Сполуку формули IXa одержували шляхом обробки проміжної сполуки формули II основою (наприклад гібридом натрію) в інертному розчиннику, N,N-диметилформаміді, з наступним додаванням R<sup>2</sup>W, де "W" є відхідною групою (наприклад хлором, бромом), перемішуванням при кімнатній температурі, звичайно протягом 16-24 год. {Jerry March в March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition, стор. 576). Продукт одержували колонковою хроматографією (наприклад на силікагелі) після обробки відомими способами.

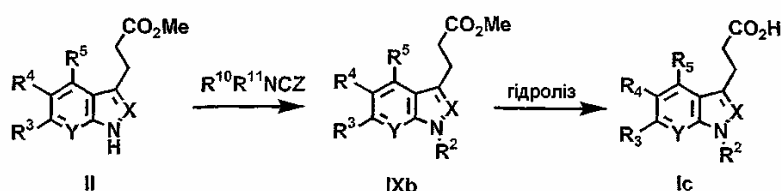
Стадія 2 - Одержання сполуки формули Ib:

Сполуку формули Ib одержували шляхом гідролізу сполуки формули IXa водною основою (наприклад водним NaOH), звичайно протягом 6-15 год. і виділенням продукту відомими способами (наприклад водною обробкою і очищенням хроматографією).

Синтез Сполуки Ic

Сполуки Формули Ic, в яких R<sup>2</sup> є R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>NCZ, можна одержати згідно зі Схемою 4.

Схема - 4



Стадія 1 - Одержання сполуки формули IXb:

Сполуку формули IXb одержували шляхом обробки проміжної сполуки формули II основою (наприклад гібридом натрію) в інертному розчиннику (ДМФА) з наступним додаванням  $R^{16}NCZ$ , де "Z" є киснем або сіркою, перемішуванням при кімнатній температурі, звичайно протягом 16-24 год. [Jerry March в March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition, стор. 1191]. Продукт одержували колонковою хроматографією (наприклад на силікагелі) після обробки відомими способами.

Сполуку формули IXb також можна одержати шляхом обробки проміжної сполуки формули II  $R^{16}NCZ$ , де "Z" є киснем або сіркою, в інертному розчиннику (ТГФ) з наступним додаванням каталітичною кількістю ДМАП (N,N-диметиламінопіридин) і перемішуванням при кімнатній температурі, звичайно протягом 16-24 год. Продукт можна одержати колонковою хроматографією (наприклад на силікагелі) після обробки відомими способами.

Стадія 2 - Одержання сполуки формули Ic:

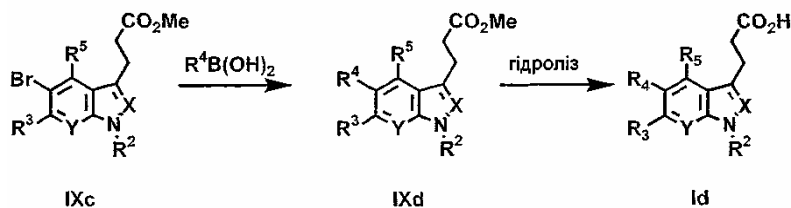
Сполуку формули Ic одержували шляхом гідролізу сполуки формули IXb водною основою (наприклад водним NaOH), звичайно протягом 6-15 год. і виділенням продукту відомими способами (наприклад водною обробкою і очищенням хроматографією).

В сполуці формули Ic, замісник  $R^2$  в такому випадку буде  $R^{10}R^{11}NCZ$ .

Синтез Сполуки Id

Сполуки Формули Id можна одержати згідно зі Схемою 5а.

Схема - 5а



Стадія 1 - Одержання сполуки формули IXd

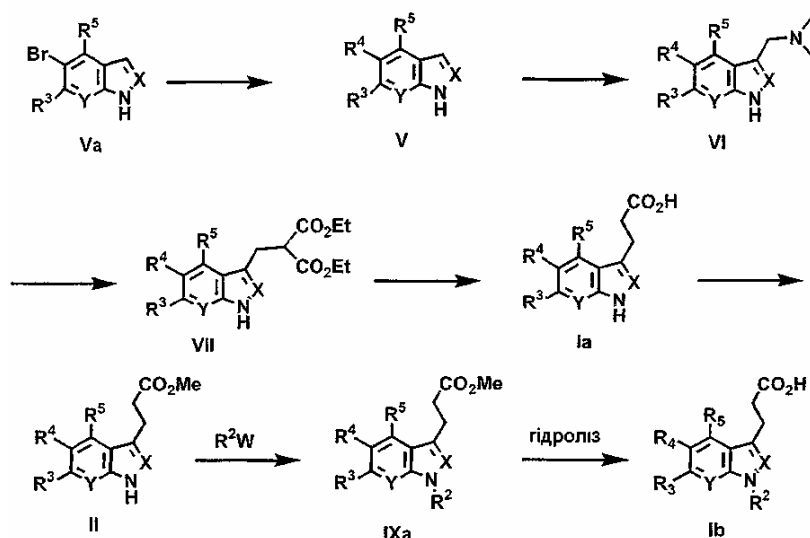
Сполуку формули IXd одержували зі сполуки формули IXc шляхом її взаємодії з арилборними кислотами в реакційних умовах Сузукі [March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition, стор. 8], нагріванням реакційної суміші, звичайно при 90°C протягом 24 год. і виділенням продукту відомими способами (наприклад водною обробкою і очищенням хроматографією).

Сполуку формули IXc в свою чергу одержували з наявної у продажу сполуки формули V, де "R<sup>4</sup>" є бромом, відповідно до стадій синтезування, описаних на Схемі 1b, з наступною реакцією з "R<sup>16</sup>W" відповідно до опису стадії 1 Схеми синтезу 3, де "R<sup>4</sup>" є бромом.

Стадія 2 - Одержання сполуки формули Id

Сполуку формули Id одержували шляхом гідролізу сполуки формули IXd водною основою (наприклад водним NaOH), звичайно протягом 6-15 год. і виділенням продукту відомими способами (наприклад водною обробкою і очищенням хроматографією).

Схема 5b



Стадія 1 - Одержання сполуки формули V

Сполуку формули V одержували з наявної у продажу сполуки формули Va шляхом її взаємодії з арилборними кислотами в реакційних умовах Кумаді як описано в публікації Hayashi et. al., JACS, 106(1984), 158-163, нагріванням реакційної суміші, звичайно при 90°C протягом 24год., і виділенням продукту відомими способами (наприклад водною обробкою і очищенням хроматографією).

Стадія 2 - Одержання сполуки формули VI:

Сполуку VI одержували звичайним способом шляхом реакції наявної у продажу сполуки формули V з гідрохлоридом N,N-діалкіламіну в полярному розчиннику (наприклад і-пропанолі), в присутності формальдегіда, нагрівали, звичайно приблизно при 90°C, звичайно протягом 24год., способом, описаним вище для сполуки VI.

Стадія 3 - Одержання сполуки формули VII:

Сполуку формули VII одержували шляхом нагрівання сполуки VI діетилмалонатом і каталітичною кількістю натрію, звичайно при температурі 120°C як описано вище, з наступним очищенням флеш-хроматографією.

Стадія 4 - Одержання сполуки формули Ia:

Сполуку формули Ia одержували шляхом гідролізу сполуки VII із використанням водної основи (наприклад NaOH) з наступним декарбоксилюванням в умовах кип'ятіння із зворотнім холодильником як описано вище.

Стадія 5 - Одержання проміжної сполуки II:

Проміжну сполуку II одержували шляхом естерифікації Фішера сполуки Ia спиртом (наприклад метанолом) і каталітичною кількістю кислоти (наприклад HCl) при кип'ятінні із зворотним холодильником, звичайно протягом 16-2 год.

Стадія 6 - Одержання сполуки формули IXa:

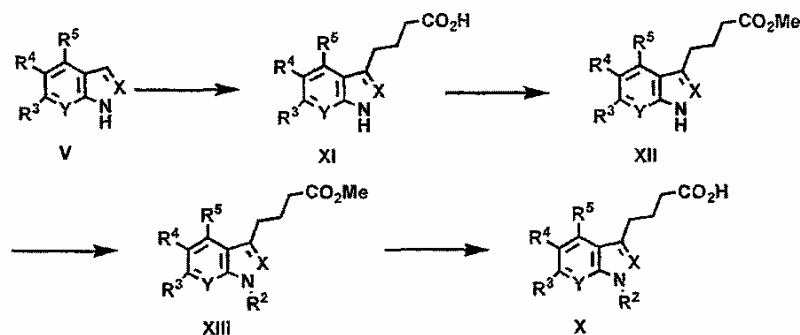
Сполуку формули IXa одержували шляхом обробки проміжної сполуки формули II основою (наприклад гідридом натрію, NaH) в інертному розчиннику (ДМФА) з наступним додаванням "R<sup>2</sup>W", де "W" є відхідною групою (наприклад хлором, бромом), перемішуванням при кімнатній температурі, звичайно протягом 16-24год. Продукт одержували колонковою хроматографією (наприклад на силікагелі) після обробки відомими способами.

Стадія 7 - Одержання сполуки формули Ib:

Сполуку формули Ib одержували шляхом гідролізу сполуки формули IXa водною основою (наприклад водним NaOH), звичайно протягом 6-15год. і виділенням продукту відомими способами (наприклад водною обробкою і очищенням хроматографією).

Синтез Сполуки X

Схема 6





#### Стадія -1 Одержання Проміжної сполуки XI

Сполуку XI одержували із сполуки V шляхом реакції з  $\gamma$ -бутиролатом в інертному розчиннику у присутності гідроксида калію в умовах кип'ятіння із зворотнім холодильником, звичайно 4-24 годин, як описано в публікації Fritz et al., (J. Org. Chem., 1963, 28, 1384-1385).

#### Стадія 2 - Одержання Проміжної сполуки XII

Сполуку XII одержували шляхом взаємодії карбонової кислоти XI із або каталітичною кількістю сірчаної кислоти в метанолі в умовах кип'ятіння із зворотнім холодильником, або активованим метиленовим замісником, таким як діазометан.

#### Стадія 3 - Одержання Проміжної сполуки XIII

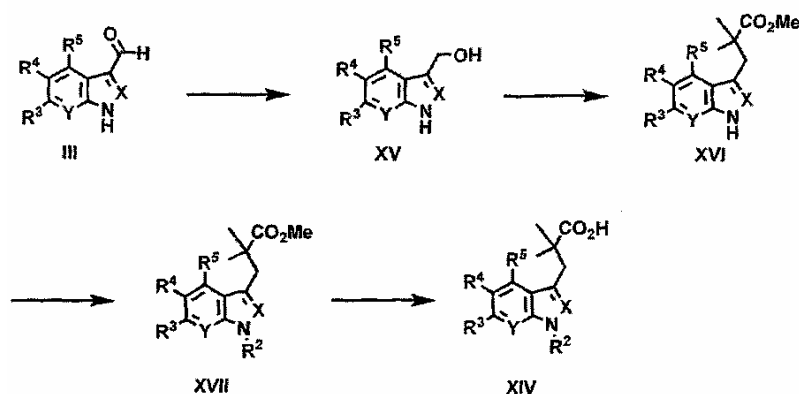
Сполуку XIII одержували шляхом обробки проміжної сполуки формули XII основою (наприклад гідридом натрію) в інертному розчиннику (ДМФА) з наступним додаванням  $R^2W$ , де "W" є відхідною групою (наприклад хлором, бромом), перемішуванням при кімнатній температурі, звичайно протягом 16-24 год. [Jerry March in March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition, стор. 576]. Продукт одержували колонковою хроматографією (наприклад на силікагелі) після обробки відомими способами.

#### Стадія 4 - Одержання проміжної сполуки X

Сполуку формули X одержували шляхом гідролізу сполуки формули XIII водною основою (наприклад водним NaOH), звичайно протягом 6-15 год. і виділенням продукту відомими способами (наприклад водною обробкою і очищенням хроматографією).

#### Синтез сполуки XIV

Схема 7



#### Стадія 1: Одержання Проміжної сполуки XV

Сполуку XV можна одержати із відповідного альдеїда їм шляхом реакції з відновлювальним агентом, таким як боргідрид натрію в інертному розчиннику (наприклад тетрагідрофурані).

#### Стадія 2: Одержання Проміжної сполуки XVI

Сполуку XVI можна одержати шляхом взаємодії метанола XV з силікетенацеталем в присутності каталізатора, такого як трифлімід магнію або перхлорат при температурі навколишнього середовища 1-2 години як описано в публікації Grieco et al. в Tetrahedron Letts (1997, 35, 2645-2648).

#### Стадія 3: Одержання Проміжної сполуки XVII

Сполуку XVII одержували шляхом обробки проміжної сполуки формули XVI основою (наприклад гідридом натрію) в інертному розчиннику (ДМФА) з наступним додаванням  $R^2W$ , де "W" є відхідною групою (наприклад хлором, бромом), перемішуванням при кімнатній температурі, звичайно протягом 16-24 год. [Jerry March in March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition, стор. 576]. Продукт одержували колонковою хроматографією (наприклад на силікагелі) після обробки відомими способами.

#### Стадія 4: Одержання Проміжної сполуки XIV

Сполуку формули XIV одержували шляхом гідролізу сполуки формули XVII водною основою (наприклад водним NaOH), звичайно протягом 6-15 год., виділенням продукту відомими способами (наприклад водною обробкою і очищенням хроматографією).

Відповідно до описаних вище схем синтезу, одержували ряд ілюстративних сполук. Такі сполуки включають вказані нижче, а також наведені в Таблиці 1 разом із хімічними структурами і додатковими ілюстративними сполуками.

- 3-[5-Метокси-1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонова кислота,
- 3-[5-етил-1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонова кислота,
- Індазол-3-пропіонова кислота, 5-ізопропокси-3-(1-бензол-сульфоніл-індол-3-іл)-пропіонова кислота,
- індол-3-пропіонова кислота,
- 3-(1-бензолсульфоніл-5-метокси-1H-індол-3-іл)-пропіонова кислота,
- 3-[5-Метокси-1-(3-метокси-бензил)-1H-індол-3-іл]-пропіонова кислота,
- 3-[1-(3-Хлор-бензил)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонова кислота,
- 3-[1-(4-Фтор-бензил)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонова кислота,
- 3-[1-(4-Хлор-бензил)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонова кислота,
- 3-[5-Метокси-1-(2-метокси-бензил)-1H-індол-3-іл]-пропіонова кислота,
- 3-[5-Метокси-1-(2-трифторметокси-бензил)-1H-індол-3-іл]-пропіонова кислота,
- 3-[5-Метокси-1-(3-трифторметокси-бензил)-1H-індол-3-іл]-пропіонова кислота,
- 3-(1-Етилтіокарбамоїл-5-метокси-1H-індол-3-іл)-пропіонова кислота,
- 3-[5-Метокси-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонова кислота,
- 3-(1-Бензолсульфоніл-1H-індазол-3-іл)-пропіонова кислота,

Метилловий естер 3-[1-(4-Ізопропіл-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти,  
 3-[1-(4-Ізопропіл-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-[1-(4-Бутокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти,  
 3-[1-(4-Бутокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-[5-метокси-1-(4-трифторметокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової  
 кислоти,  
 3-[5-Метокси-1-(4-трифторметокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-[5-метокси-1-(4-фенокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти,  
 3-[5-Метокси-1-(4-фенокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-[1-(4-хлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти,  
 3-[1-(4-Хлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-[1-(4-ціано-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти,  
 3-[1-(4-Ціано-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-[1-(3,4-дихлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти,  
 3-[1-(3,4-Дихлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-[5-метокси-1-(4-трифторметил-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової  
 кислоти,  
 3-[5-Метокси-1-(4-трифторметил-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-[1-(4-Фтор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти,  
 3-[1-(4-Фтор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-[5-метокси-1-(3-фенокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти,  
 3-[5-Метокси-1-(3-фенокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-[1-(3-фтор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти,  
 3-[1-(3-Фтор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-[5-метокси-1-(толуол-3-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти,  
 3-[5-Метокси-1-(толуол-3-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-[1-(3-хлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти,  
 3-[1-(3-хлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-[5-метокси-1-(3-метокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти,  
 3-[5-Метокси-1-(3-метокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-[5-метокси-1-(3-трифторметил-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти,  
 3-[5-Метокси-1-(3-трифторметил-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-(1-бензил-5-метокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти,  
 3-(1-Бензил-5-метокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-[5-метокси-1-(тіофен-2-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти,  
 3-[5-Метокси-1-(тіофен-2-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-(5-метокси-1-фенілтіакарбамоіл-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти,  
 3-(5-Метокси-1-фенілтіакарбамоіл-1Н-індол-3-іл)-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-[1-(4-бутил-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти,  
 3-[1-(4-Бутил-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-[5-метокси-1-(3-трифторметокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової  
 кислоти,  
 3-[5-Метокси-1-(3-трифторметокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-(1-Бензоіл-5-метокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти,  
 3-(1-Бензоіл-5-метокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонова кислота,  
 3-(1-Бензолсульфоніл-5-етокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонова кислота,  
 3-[1-(4-Ізопропокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-(5-метокси-1-фенілкарбамоіл-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти,  
 3-(5-Метокси-1-фенілкарбамоіл-1Н-індол-3-іл)-пропіонова кислота,  
 3-[1-(4-Етил-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота,  
 3-(5-Бром-1Н-індол-3-іл)-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-(5-бром-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти,  
 Метилловий естер 3-(1-бензолсульфоніл-5-бром-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти,  
 Метилловий естер 3-(1-бензолсульфоніл-5-бром-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти,  
 Метилловий естер 3-(бензолсульфоніл-5-тіофен-3-іл-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти,  
 3-(Бензолсульфоніл-5-тіофен-3-іл-1Н-індол-3-іл)-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-(1-бензолсульфоніл-5-феніл-1Н-індол-3-іл) пропіонової кислоти,  
 3-(1-Бензолсульфоніл-5-феніл-1Н-індол-3-іл) пропіонова кислота,  
 3-(1Н-Пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)-пропіонова кислота,  
 3-(5-Метокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонова кислота,  
 3-(1-Бензолсульфоніл-1Н-індол-3-іл)-пропіонова кислота,  
 Метилловий естер 3-(1-бензолсульфоніл-5-метокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти,  
 3-[5-Метокси-1-(тіофен-3-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота,  
 (1-Бензолсульфоніл-5-метокси-1Н-індол-3-іл)-оцтова кислота.

#### Приклади

##### Приклад 1: Біохімічний скринінг

Гомогенне Alpha скринінгове дослідження застосовували в режимі агоніста для визначення залежних від ліганда взаємодій PPAR ( $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ) з пептидами співактиватора (SRC або DRIP205). В цілому, 15мкл реакційної суміші (50мМ Tris, рівень pH 7,5, 50мМ KCl 0,05% Tween 20, 1мМ DTT, 0,1% BSA і 10нМ-200нМ PPAR і 10нМ-200нМ пептиду співактиватора) додавали до тестової сполуки (1мкл сполуки в ДМСО) і попередньо інкубували протягом 1-6год. Після цього додавали 5мкл Alpha-скринінгових горошин. Реакційну суміш інкубували 2 години, потім переносили до зчитувального пристрою Fusion-Alpha. В режимі антагоніста сполуки досліджували на інгібування сигналу зв'язування співактиватора, який продукувався

контрольними агоністами для кожного рецептора.

Контрольними агоністами були WY-14643(PPAR( $\alpha$ ), фарглітазар (PPAR ( $\gamma$ ) і безафібрат (PPAR ( $\delta$ )).

Вищеописаним дослідженням тестували активність сполук Таблиці 1. Показники ілюстративних сполук представлені в Таблиці 2. Дані, наведені в Таблиці 2, одержані за допомогою альфа-скринінгового дослідження і виражені в мкмоль/л. Дані, одержані з пристрою Fusion-Alpha, у вигляді точок переносили в програму Assay Explorer® (MDL) для побудовання кривої, вирахування точки перегину кривої і її вираження як EC<sub>50</sub>.

Серед сполук декілька мають значну панактивність на низькому мікромолярному, або навіть субмікромолярному рівнях, наприклад, сполуки 29, 43, і 53. В той же час, сполука 6 є селективною відносно PPAR $\gamma$ , із активністю відносно PPAR $\gamma$  приблизно 8мікромоль, і активністю PPAR $\alpha$  і  $\delta$  принаймні 200мікромоль.

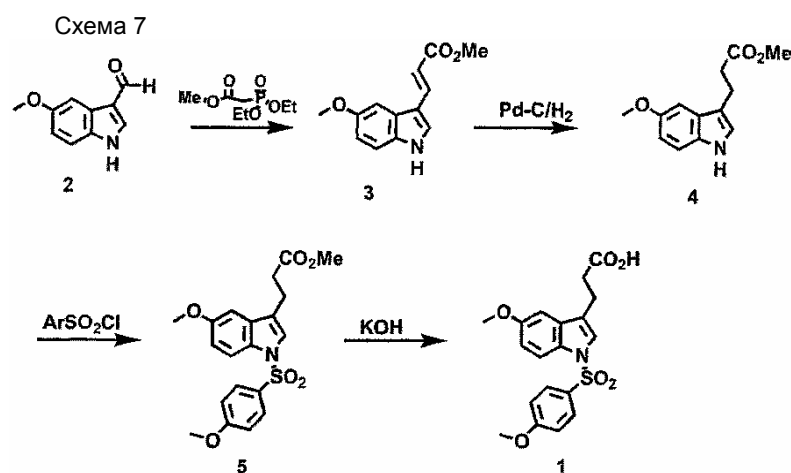
Приклад 2: Співтрансфекційне дослідження

293Т-КЛІТИН трансфектували 4-5год у вільному від сироватки середовищі ДЕМЕМ у присутності клітинного пектинового реагенту. Кожну лунку трансфектували 1мкг репортерної плазмиди (pFR-Luc з стратагену) і PPAR конструкціями (Gal4-PPAR-LBD). Після 24год. відновлення в середовищі сироватки, клітини оброблювали сполуками 48год., потім досліджували на активність люциферази застосовуючи набір для дослідження гена-репортера люциферази (Roche).

Це дослідження проводилось з метою підтвердження виявленої біохімічного впливу на модуляцію бажаної молекули-мішені (молекул-мішеней) на клітинному рівні.

Приклад 3: Синтез 3-[5-метокси-1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 1

Індол-3-пропіонову кислоту 1 синтезували з наявного у продажу 5-метоксиіндол-3-карбоксальдегіда за чотири стадії як представлено на Схемі 7.



Стадія 1 - Одержання метилового естера 3-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-акрилової кислоти 3

До холодного розчину (на льодяній бані) метилфосфонацетата (13,74г, 0,065моль) в тетрагідрофурані (120мл) в атмосфері азоту, додавали гідрид натрію (2,6г, 0,065моль, 60%) однією порцією, перемішували до припинення виділення водню. Додавали розчин наявного в продажі 5-метоксиіндол-3-карбоксальдегіда 2 (5,2г, 0,029моль) в тетрагідрофурані (80мл) протягом 60 хвилин до фосфонатного розчину. Реакційну суміш нагрівали до 55°C 24год., після чого суміш розводили дихлорметаном (ДХМ, 500мл) і промивали водою (200мл; 3 рази). Органічний шар промивали один раз насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію, і випарювали при зниженому тиску з одержанням жовтого масла, яке очищували фільтруванням через шар силікагелю. Фільтрат випарювали з одержанням сполуки 3 у вигляді білої твердої речовини (6,2г; 78% вихід; M+1=232,0).

Стадія 2 - Одержання метилового естера 3-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 4:

До розчину метилового естера 3-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-акрилової кислоти 3 (3г; 0,013моль) в тетрагідрофурані (ТГФ, 70мл) додавали паладій на активованому вугіллі (10%; 0,72г). Розчин дезокси генували у вакуумі і до реакційної колби вводили водень з наповненого воднем балону. Процедуру повторювали тричі і реакційну суміш перемішували 16год. при кімнатній температурі. Суміш фільтрували через целіт і фільтрат випарювали при зниженому тиску з одержанням естера 4 у вигляді білої твердої речовини (2,78г; 92% вихід; M+1=234,0).

Стадія 3 - Одержання метилового естера 3-[5-метокси-1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 5:

До охолодженого розчину (0°C) метилового естера індол-3-пропіонової кислоти 4 (0,797г, 3,42ммоль) в ДМФА (20мл) додавали гідрид натрію (60%; 0,25г; 0,0625моль), додавали однією порцією і перемішували 30хв. з наступним додаванням 4-метоксибензолсульфонілхлориду (1,3г; 6,31ммоль). Реакційну суміш залишали нагрітись до кімнатної температури і перемішували 16год., піддавали водній обробці, і продукт екстрагували етилацетатом. Шар етилацетату промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію, випарювали при зниженому тиску, очищували флеш-хроматографією (силікагель; 80% n-гексан-20% етилацетат) з одержанням естера 5 у вигляді білої твердої речовини (0,83г; 61% вихід; M+1=404,1).

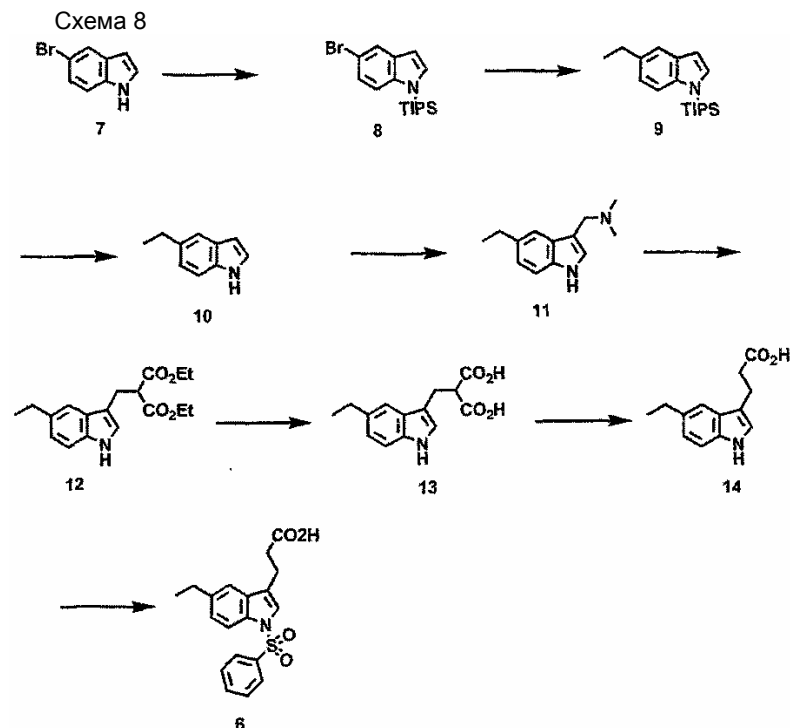
Стадія 4 - Одержання 3-[5-Метокси-1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 1:

До розчину метилового естера 5 (830мг, 2,06ммоль) в тетрагідрофурані (15мл) додавали водний розчин гідроксиду аклію (5мл 1М) і перемішували при кімнатній температурі 5год. Кислоту 1 виділяли шляхом нейтралізації реакційної суміші водним розчином сірчаної кислоти, екстрагування продукту етилацетатом,

сушінням над безводним сульфатом натрію, випарюванням при зниженому тиску і очищенням флеш-хроматографією у присутності 5% метанолу в дихлорметані з одержанням білої твердої речовини (697,5мг, 91%; M-1=373,1).

Приклад 4: Синтез 3-[5-етил-1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 6

Індол-3-пропіонову кислоту 6 синтезували з наявного у продажу 5-бром-індолу 7 за вісім стадій як представлено на Схемі 8.



Стадія 1 - Одержання 5-бром-1-триізопропілсиланіл-1H-індолу 8.

5-Броміндол (2,5г, 12,75ммоль) розчиняли в тетрагідрофурани (ТГФ; 50мл) і охолоджували до 0°C, порціями додавали гідрід натрію NaH (920мг, 23ммоль, 60%). Суміш залишали нагрітись до кімнатної температури при помішуванні на 1 годину. Реакційну суміш знову охолоджували до 0°C і триізопропілсилілхлорид (TIPSCl; 2,78мл, 13,1ммоль) додавали по краплях. Суміш залишали нагрітись до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Суміш промивали 2,0N H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, і органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і випарювали. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі (100% гексани) з одержанням сполуки 8 у вигляді масла (4,3г; 96% вихід; M+1=353,4)

Стадія 2 - Одержання 5-етил-1-триізопропілсиланіл-1H-індолу 9.

1-Триізопропіл-5-броміндол (3,0г, 8,51ммоль) об'єднували з PdCl<sub>2</sub>(dppf) при -78°C і перемішували 5 хвилин перед додаванням броміду етилмагнію (EtMgBr; 12,8мл, 12,81ммоль). Суміш залишали нагрітись до кімнатної температури. Додавали толуол (15мл) до реакційної суміші і її нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником 1 годину. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і гасили 2N H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Суміш екстрагували EtOAc і промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і випарювали з одержанням сполуки 9 у вигляді масла (5% EtOAc/гексани) з одержанням: 2,3г; 90% вихід; M+1=302,5.

Стадія 3 - Одержання 5-етил-1H-індолу 10.

Індол 9 (2,2г, 7,29ммоль) розчиняли в ТГФ (20мл) і розчин фториду амонію (NH<sub>4</sub>F; 1,4г, 37,8ммоль) в MeOH (20мл) додавали і перемішували 72 години при кімнатній температурі. Розчинник випарювали і залишок розчиняли в етилацетаті. Органічний шар промивали 2N H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і випарювали з одержанням сполуки 10 у вигляді не зовсім білої твердої речовини (1,06г; M+1=146,2).

Стадія 4 - Одержання (5-етил-1H-індол-3-ілметил)-диметил-аміну 11.

5-Етиліндол 10 (1,0г, 6,89ммоль) об'єднували з ізопропіловим спиртом (200мл), гідрохлоридом N,N-диметиламіну (718мг, 6,95ммоль) і водним формальдегідом (37%, 589мг, 6,95ммоль), нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником 2 години. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, розчинник випарювали і одержаний залишок розчиняли в EtOAc і промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і випарювали з одержанням сполуки 11 у вигляді твердої речовини (1,35г; 97% вихід; M+1=203,2)

Стадія 5 - Одержання діетилового естеру 2-(5-етил-1H-індол-3-ілметил)-малонової кислоти 12.

5-Етилграмін (1,25г, 6,18ммоль) об'єднували з діетилмалонатом (2,85мл, 18,54ммоль) і нагрівали до 120°C до одержання гомогенного розчину. До цієї суміші додавали натрій (100мг, 4,36ммоль) і суміш перемішували при 120°C 24 години. Аналіз шляхом ТШХ вказав на завершення реакції. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і розчин 5% HCl (водний) повільно додавали до суміші і одержаний продукт екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим бікарбонатом натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і випарювали з одержанням сполуки 12 у вигляді білої твердої речовини (1,67г; 85% вихід; M+1=318,4). Продукт переносили у наступну стадію без подальшої очистки.

Стадія 6 - Одержання 2-(5-Етил-1H-індол-3-ілметил)-малонової кислоти 13.

Неочищений діетилмалоніліндол 12 (1,67г, 5,26ммоль) розчиняли в ТГФ (20мл) і додавали розчин NaOH (1,0г, 25,5ммоль) в H<sub>2</sub>O (20мл). MeOH (5мл) також додавали до реакційної суміші для гомогенізації розчину. Суміш нагрівали до 50°C і перемішували протягом ночі. Суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, органічний шар випарювали і залишок окислювали 2N H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, продукт екстрагували сумішшю 3:1/CHCl<sub>3</sub>:MeOH. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і випарювали з одержанням неочищеної дикислоти у вигляді білої твердої речовини (1,25г; M-1=260,2). Продукт переносили у наступну стадію без подальшої очистки.

Стадія 7-Одержання 3-(5-етил-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 14.

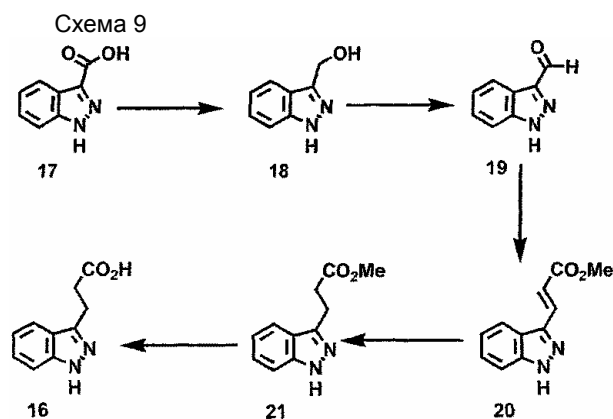
Неочищену малонову кислоту 13 (250мг, 0,957ммоль) розміщували у колбу з коруглим дном у вакуум і повільно нагрівали до 150-200°C, при якій виділяється CO<sub>2</sub>. Після закінчення підняття бульбашок, реакційну суміш нагрівали 2 додаткові хвилини, потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Продукт очищували флеш-хроматографією тричі застосовуючи 0-10% MeOH в CHCl<sub>3</sub> з одержанням сполуки 14 у вигляді твердої речовини (120мг; 57,7% вихід; M-1=216,3).

Стадія 8 - Одержання 3-(1-бензолсульфоніл-5-етил-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 6.

Індопропіонову кислоту 14 (100мг, 0,46ммоль) розчиняли в ТГФ (5,0мл) і охолоджували до -78°C. До цього розчину додавали n-бутиллітій (n-BuLi; 0,4мл, 1,0ммоль, 2,4M в гексанах) по краплях і суміш перемішували при -78°C 1 годину. До цієї суміші додавали бензолсульфонілхлорид (0,13мл, 1ммоль) і реакцію залишали перемішуватись протягом ночі і нагрівали до кімнатної температури. Суміш заливали на дуже холодний H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> і екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і випарювали. Залишок очищували флеш-хроматографією (5% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) з одержанням сполуки 6 у вигляді білої твердої речовини (10мг; M-1=356,4).

Приклад 5: Синтез індазол-3-пропіонової кислоти 16

Індазол-3-пропіонову кислоту 16 одержували з наявної у продажу індазол-3-карбонової кислоти 17 за 5 стадій як описано на Схемі 9.



Стадія 1 - Одержання (1H-індазол-3-іл)-метанолу 18

До охолодженого розчину індазол-3-карбонової кислоти 17 (3,95г, 24,4ммоль) в тетрагідрофурани (ТГФ, 300мл) в атмосфері азоту, літійалюмгідрид (LAH; 1,9г, 50,5ммоль) додавали однією порцією. Одержаний спирт 17 виділяли гасінням реактивного LAH водою до початку виділення водню і розчин потім фільтрували, промивали ТГФ і концентрували з одержанням спирту 18 у вигляді світло-коричневої твердої речовини (2,63г, 72%).

Стадія 2 - Одержання індазол-3-карбоксіальдегіда 19

Оксид марганцю (II) (6,4г, 73ммоль) додавали до розчину (1H-індазол-3-іл)-метанолу 18 (1,08г, 7,4ммоль) в суміші ДХМ (40мл) і ТГФ (30мл). Розчин перемішували 16 годин при температурі навколишнього середовища, фільтрували через целіт і концентрували при зниженому тиску з одержанням білої твердої речовини (0,65г, 61%).

Стадія 3 - Одержання метилового естера 3-(індазол-3-іл)-пропенової кислоти 20

Метильовий естер 3-(індазол-3-іл)-пропеноїс acid 20 одержували з альдегіда 19, відповідно до опису Стадії I, Приклад 3.

Стадія 4 - Одержання метилового естера індазол-3-пропіонової кислоти 21

Метильовий естер індазол-3-пропіонової кислоти одержували зі сполуки 20 відповідно до опису Стадії 2, Приклад 3.

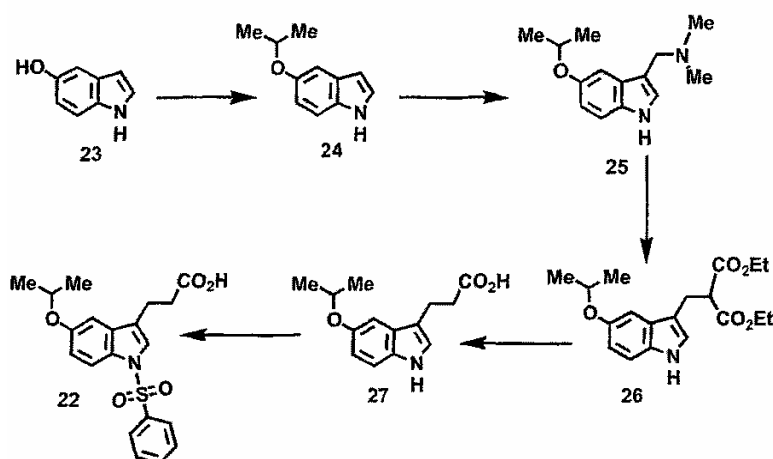
Стадія 5 - Одержання індазол-3-пропіонової кислоти 16

Індазол-3-пропіонову кислоту одержували шляхом омилення сполуки 21 відповідно до опису Стадії 4, Приклад 3 (M-1=197,1).

Приклад 6: Синтез 5-ізопропокси-3-(1-бензол-сульфоніл-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 22

Пропіонову кислоту 22 одержували з наявного у продажу 5-гідрокси-індолу 23 за 5 стадій як представлено на Схемі 10.

Схема 10



#### Стадія 1 - Синтез 5-Ізопропокси-індолу 24

До розчину 5-гідроксиіндолу 23 (2,0г, 0,015моль) в 20мл ацетонітрилу, безводного карбонату калію (4грами, 0,028моль) додавали і інтенсивно перемішували перед доданням ізопропілйодиду (3грами, 0,018моль). Реакційну суміш перемішували 2 дні при кімнатній температурі і тверду речовину промивали ацетонітрилом. Фільтрат концентрували і очищували флеш-хроматографією (80% n-гексан/20% етилацетат) з одержанням бажаного продукту 24 у вигляді світло-жовтуватого масла (1,72г, 83%; M+1=176,1).

#### Стадія 2 - Синтез 5-ізопропоксиграміну 25

5-Ізопропоксиграмін 25 одержували з 5-ізопропокси-індолу 24 відповідно до опису Стадії 2, Приклад 4 (M+1=233,4).

#### Стадія 3 - Синтез діетилового естеру 2-(5-ізопропокси-1H-індол-3-ілметил)-малонової кислоти 26

Сполуку 26 одержували зі сполуки 25 відповідно до опису Стадії 3, Приклад 4 (M+1=348,5).

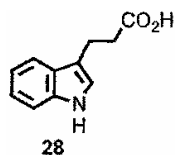
#### Стадія 4 - Синтез 5-Ізопропокси-індол-3-пропіонова кислота 27

5-Ізопропокси-індол-3-пропіонову кислоту 27 одержували зі сполуки 26 таким же способом, що і на Стадії 4, Приклад 4 (M-1=246,2).

#### Стадія 5 - Синтез 6-ізопропокси-3-(1-бензол-сульфоніл-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 22

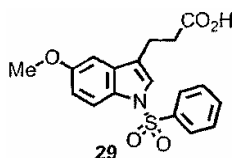
До охолодженого (-78°C) розчину пропіонової кислоти (27) (96,3мг, 0,510ммоль) в тетрагідрофурані (10мл), додавали n-бутиллітій (1,40мл, 2,24моль) і перемішували 30 хвилин при -78°C. Потім додавали бензолсульфонілхлорид (277мг, 1,5ммоль), і реакційну суміш перемішували 16-24 години, із підвищенням температури від -78°C до умов оточуючого середовища. Реакційну суміш потім розводили етилацетатом, і 1M HCl додавали для доведення рівня pH до 1-2. Шари потім відділяли і органічний шар розміщували над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Неочищений матеріал потім очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 5% метанолом в дихлорметані з одержанням бажаного продукту (22) у вигляді білої твердої речовини. (M-1=386,4)

#### Приклад 7: Одержання індол-3-пропіонової кислоти 28



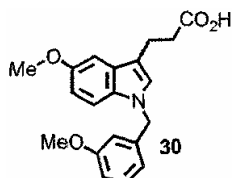
Індол-3-пропіонову кислоту 28 одержували на основі наявного у продажу індол-3-карбоксиальдегіда як описано в Прикладі 3. (M-1, 188,2).

#### Приклад 8: Одержання 3-(1-бензолсульфоніл-5-метокси-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 29



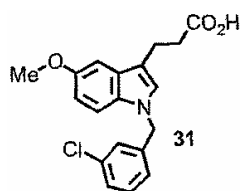
3-(1-Бензолсульфоніл-5-метокси-1H-індол-3-іл)-пропіонову кислоту 29 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид бензолсульфонілхлоридом, (M-1=358,4)

#### Приклад 9: Синтез 3-[5-метокси-1-(3-метокси-бензил)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 30



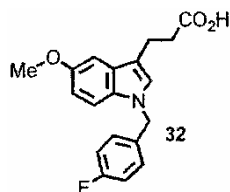
3-[5-Метокси-1-(3-метокси-бензил)-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 30 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 3-метоксибензилбромідом, (М-1=336,4).

Приклад 10: Синтез 3-[1-(3-Хлор-бензил)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 31



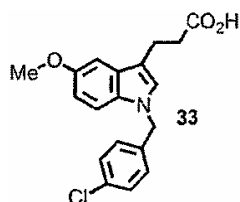
3-[1-(3-Хлор-бензил)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 31 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 3-хлорбензилбромідом, (М-1=322,4).

Приклад 11: Синтез 3-[1-(4-Фтор-бензил)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 32



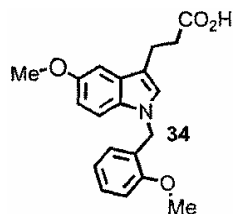
3-[1-(4-Фтор-бензил)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 32 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 4-фторбензилбромідом, (М-1=326,6).

Приклад 12: Одержання 3-[1-(4-хлор-бензил)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 33



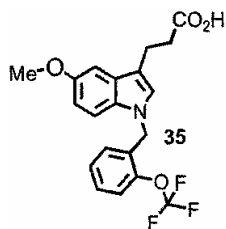
3-[1-(4-Хлор-бензил)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 33 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 4-хлорбензилбромідом. (М-1=342,8).

Приклад 13: Синтез 3-[5-метокси-1-(2-метокси-бензил)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 34



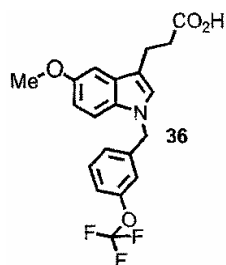
3-[5-Метокси-1-(2-метокси-бензил)-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 34 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 2-метоксибензилбромідом. (М-1=338,4)

Приклад 14: Синтез 3-[5-метокси-1-(2-трифторметокси-бензил)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 35



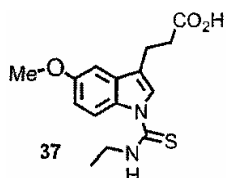
3-[5-Метокси-1-(2-трифторметокси-бензил)-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 35 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 2-трифторметоксибензилбромідом, (М-1=392,3).

Приклад 15: Синтез 3-[5-метокси-1-(3-трифторметокси-бензил)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 36



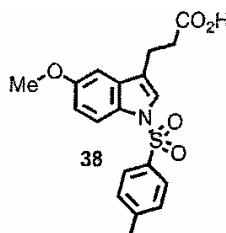
3-[5-Метокси-1-(3-трифторметокси-бензил)-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 36 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 3-трифторметоксибензилбромідом, (М-1=392,4).

Приклад 16: Синтез 3-(1-етилтіокарбамоїл-5-метокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 37



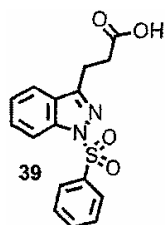
3-(1-Етилтіокарбамоїл-5-метокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонову кислоту 37 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид етилізотіоціанатом, (М-1=305,4).

Приклад 17: Синтез 3-[5-Метокси-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 38



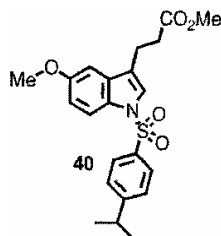
3-[5-Метокси-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 38 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 4-толілсульфонілхлоридом, (М-1=373,4).

Приклад 18: Синтез 3-(1-бензолсульфоніл-1Н-індазол-3-іл)-пропіонової кислоти 39



3-(1-Бензолсульфоніл-1Н-індазол-3-іл)-пропіонову кислоти 39 одержували тією ж методикою як і на Стадії 5, Приклад 6, (М-1=329,4).

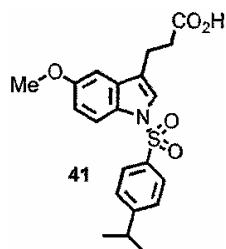
Приклад 19: Синтез метилового естера 3-[1-(4-ізопропіл-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 40



Метильовий естер 3-[1-(4-ізопропіл-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 40 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 4-ізопропілбензолсульфонілхлоридом, (М+1=416,6).

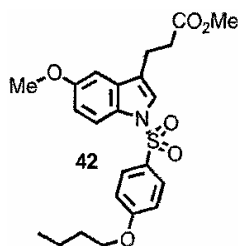
Приклад 20: Синтез 3-[1-(4-ізопропіл-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 41





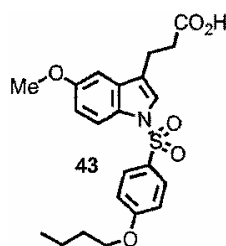
3-[1-(4-Ізопропіл-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту одержували методикою омилення метилового естера 3-[1-(4-ізопропіл-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 41 відповідно до опису стадії 4 приклада 3, (M-1=400,5).

Приклад 21: Синтез метилового естера 3-[1-(4-бутоксид-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 42



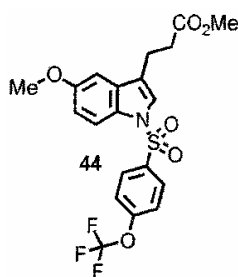
Метильовий естер 3-[1-(4-бутоксид-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 42 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 4-п-бутоксидбензолсульфонілхлоридом (M+1=446,5)

Приклад 22: Синтез 3-[1-(4-бутоксид-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 43



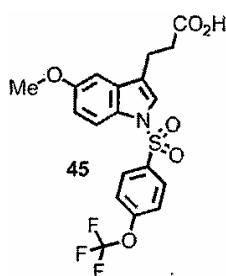
3-[1-(4-Бутоксид-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти одержували методикою омилення метилового естера 3-[1-(4-Бутоксид-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 42 відповідно до опису стадії 4 приклада 3, (M-1=430,5).

Приклад 23: Синтез метилового естера 3-[5-метокси-1-(4-трифторметоксид-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 44



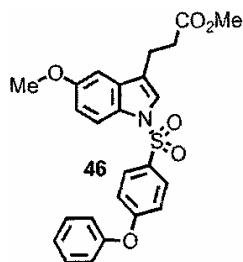
Метильовий естер 3-[5-метокси-1-(4-трифторметоксид-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 4-трифторметоксидбензолсульфонілхлоридом, (M+1=457,4).

Приклад 24: Синтез 3-[5-метокси-1-(4-трифторметоксид-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 45



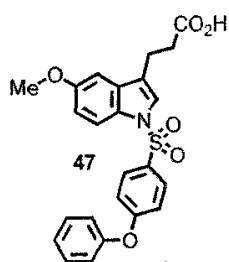
3-[5-Метокси-1-(4-трифторметокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонову кислоту одержували методикою омилення метилового естера 3-[5-метокси-1-(4-трифторметокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 45 відповідно до опису стадії 4 приклада 3, (M-1=442,4).

Приклад 25: Синтез метилового естера 3-[5-метокси-1-(4-фенокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 46



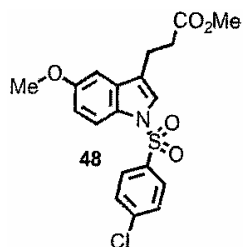
Метильний естер 3-[5-метокси-1-(4-фенокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 46 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 4-феноксибензолсульфонілхлоридом, (M+1=466,6).

Приклад 26: Синтез 3-[5-метокси-1-(4-фенокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 47



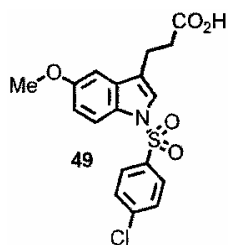
3-[5-Метокси-1-(4-фенокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонову кислоту одержували методикою омилення метилового естера 3-[5-метокси-1-(4-фенокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 46 відповідно до опису стадії 4 приклада 3, (M-1=450,5).

Приклад 27: Синтез метилового естера 3-[1-(4-Хлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 48



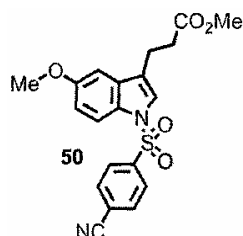
Метильний естер 3-[1-(4-хлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 48 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 4-хлорбензолсульфонілхлоридом (M+1=406,9).

Приклад 28: Синтез 3-[1-(4-Хлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 49



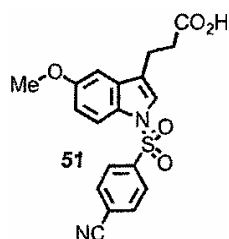
3-[1-(4-Хлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 49 одержували методикою омилення метилового естера 3-[1-(4-Хлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 48 відповідно до опису стадії 4 приклада 3, (M-1=392,9).

Приклад 29: Синтез метилового естера 3-[1-(4-ціано-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 50



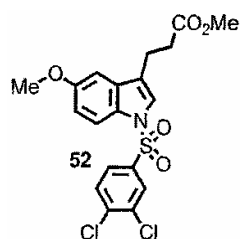
Метилловий естер 3-[1-(4-ціано-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 50 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 4-ціанобензолсульфонілхлоридом. (M+1=399,4)

Приклад 30: Синтез 3-[1-(4-ціано-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 51



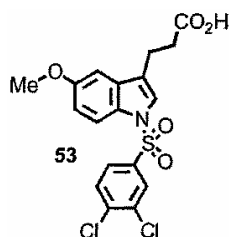
3-[1-(4-Ціано-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 51 одержували методикою омилення метилового естера 3-[1-(4-ціано-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 50 відповідно до опису стадії 4 приклада 3, (M-1=383,4).

Приклад 31: Синтез метилового естера 3-[1-(3,4-дихлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 52



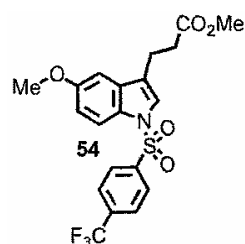
Метилловий естер 3-[1-(3,4-дихлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 52 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 3,4-дихлорбензолсульфонілхлоридом, (M+1=443,3).

Приклад 32: Синтез 3-[1-(3,4-дихлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 53



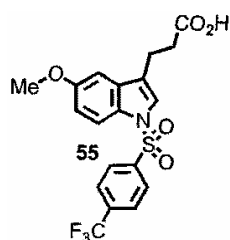
3-[1-(3,4-Дихлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 53 одержували омиленням метилового естера 3-[1-(3,4-дихлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 52 відповідно до опису стадії 4 приклада 3, (M-1=427,3).

Приклад 33: Синтез метилового естера 3-[5-метокси-1-(4-трифторметил-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 54



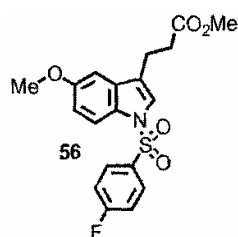
3-[5-Метокси-1-(4-трифторметил-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти метилловий естер 54 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид with трифторметилбензолсульфонілхлорид, (M+1=442,4).

Приклад 34: Синтез 3-[5-Метокси-1-(4-трифторметил-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 55



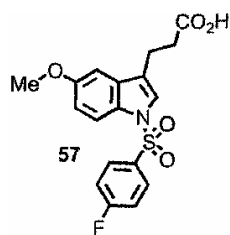
3-[5-Метокси-1-(4-трифторметил-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 55 одержували омиленням метилового естера 3-[5-метокси-1-(4-трифторметил-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 54 відповідно до опису стадії 3 приклада 3, (M+1=404,5).

Приклад 35: Синтез метилового естера 3-[1-(4-Фтор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 56



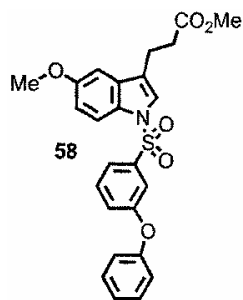
Метильний естер 3-[1-(4-фтор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 56 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 4-фторбензолсульфонілхлоридом, (M+1=392,4).

Приклад 36: Синтез 3-[1-(4-Фтор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 57



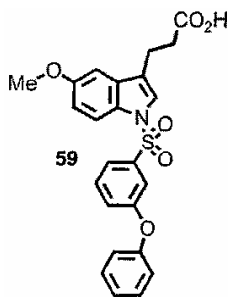
3-[1-(4-Фтор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 57 одержували омиленням метилового естера 3-[1-(4-фтор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 56 відповідно до опису стадії 4 приклада 3, (M-1=376,4).

Приклад 37: Синтез метилового естера 3-[5-метокси-1-(3-фенокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 58



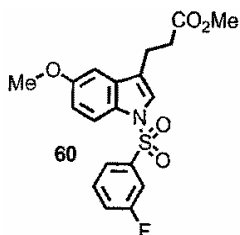
Метильний естер 3-[5-метокси-1-(3-фенокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 58 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 3-феноксибензолсульфонілхлоридом, (M+1=466,5).

Приклад 38: Синтез 3-[5-метокси-1-(3-фенокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 59



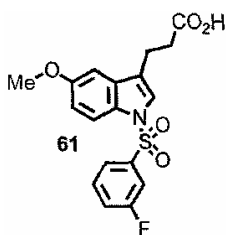
3-[5-Метокси-1-(3-фенокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 59 одержували омиленням метилового естера 3-[5-метокси-1-(3-фенокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 58 відповідно до опису стадії 4 приклада 3, (M-1=376,4).

Приклад 39: Синтез метилового естера 3-[1-(3-Фтор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 60



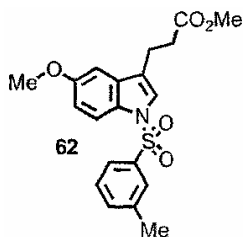
Метильовий естер 3-[1-(3-фтор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 60 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 3-фторбензолсульфонілхлоридом, (M+1=392,3).

Приклад 40: Синтез 3-[1-(3-фтор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 61



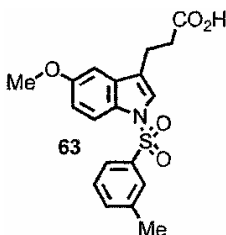
3-[1-(3-Фтор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 61 одержували шляхом омилення метилового естера 3-[1-(3-фтор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 60 відповідно до опису стадії 4 приклада 3, (M-1=376,4).

Приклад 41: Синтез метилового естера 3-[5-метокси-1-(толуол-3-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 62



Метильовий естер 3-[5-метокси-1-(толуол-3-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 3-толілсульфонілхлоридом, (M+1=388,5).

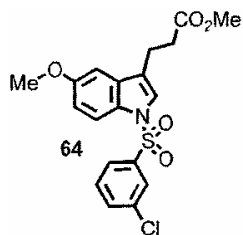
Приклад 42: Синтез 3-[5-метокси-1-(толуол-3-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 63



3-[5-Метокси-1-(толуол-3-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 63 одержували омиленням метилового естера 3-[5-метокси-1-(толуол-3-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 62 відповідно до

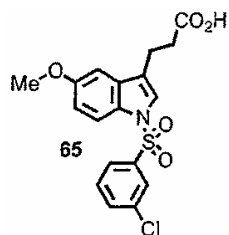
опису стадії 4 приклада 3, (M-1=372,4).

Приклад 43: Синтез метилового естера 3-[1-(3-хлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 64



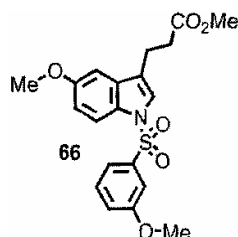
Метильний естер 3-[1-(3-хлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 64 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 3-хлорбензолсульфонілхлоридом, (M+1=408,9).

Приклад 44: Синтез 3-[1-(3-Хлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 65



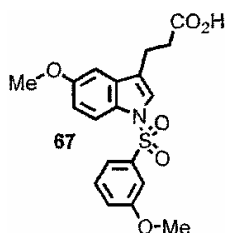
3-[1-(3-Хлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 65 одержували омиленням метилового естера 3-[1-(3-Хлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 64 відповідно до опису стадії 4 приклада 3, (M-1=392,7).

Приклад 45: Синтез метилового естера 3-[5-метокси-1-(3-метокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 66



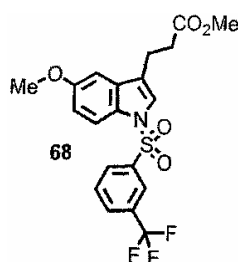
Метильний естер 3-[5-Метокси-1-(3-метокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 66 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 3-метоксибензолсульфонілхлоридом, (M+1=404,5).

Приклад 46: Синтез 3-[5-метокси-1-(3-метокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 67



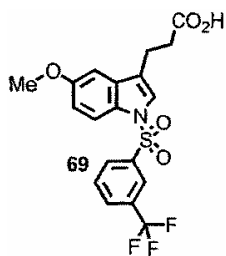
3-[5-Метокси-1-(3-метокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 67 одержували омиленням метилового естера 3-[5-метокси-1-(3-метокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 66 відповідно до опису стадії 4 приклада 3, (M-1=388,4).

Приклад 47: Синтез метилового естера 3-[5-метокси-1-(3-трифторметил-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 68



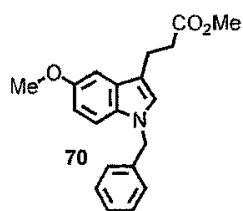
Метильовий естер 3-[5-метокси-1-(3-трифторметил-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 68 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 3-трифторметилбензолсульфонілхлоридом, (M+1=442,4).

Приклад 48: Синтез 3-[5-метокси-1-(3-трифторметил-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 69



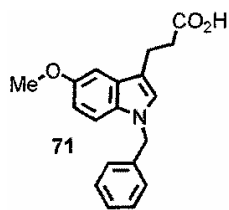
3-[5-Метокси-1-(3-трифторметил-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 69 одержували омиленням метилового естера 3-[5-метокси-1-(3-трифторметил-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 68 відповідно до опису стадії 4 приклада 3, (M-1=426,4).

Приклад 49: Синтез метилового естера 3-(1-бензил-5-метокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 70



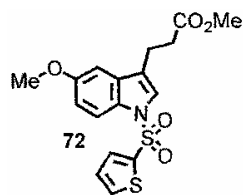
Метильовий естер 3-(1-бензил-5-метокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 70 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид бензилбромідом, (M+1=324,4).

Приклад 50: Синтез 3-(1-бензил-5-метокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 71



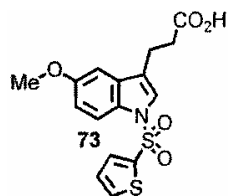
3-(1-Бензил-5-метокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонову кислоту 71 одержували омиленням метилового естера 3-(1-бензил-5-метокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 70 відповідно до опису стадії 4 приклада 3, (M+1=308,3).

Приклад 51: Синтез метилового естера 3-[5-метокси-1-(тіофен-2-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 72



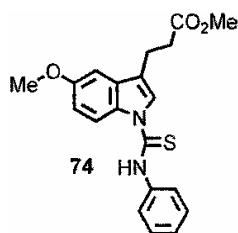
Метильовий естер 3-[5-метокси-1-(тіофен-2-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 72 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 2-тіофенсульфонілхлоридом, (M+1=380,5).

Приклад 52: Синтез 3-[5-метокси-1-(тіофен-2-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 73



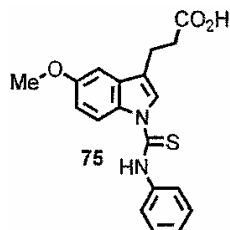
3-[5-Метокси-1-(тіофен-2-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту одержували омиленням метилового естера 3-[5-метокси-1-(тіофен-2-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти відповідно до опису стадії 4 приклада 3, (M-1=364,4).

Приклад 53: Синтез метилового естера 3-(5-метокси-1-фенілтіакарбамоїл-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 74



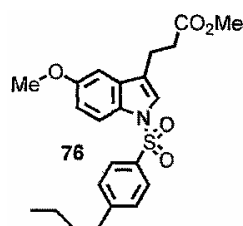
Метильовий естер 3-(5-метокси-1-фенілтіакарбамоїл-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 74 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид фенілізотіоціанатом, (M+1=369,5).

Приклад 54: Синтез 3-(5-метокси-1-фенілтіакарбамоїл-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 75



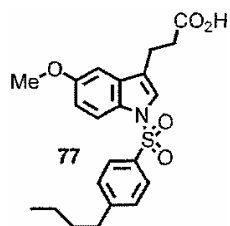
3-(5-Метокси-1-фенілтіакарбамоїл-1H-індол-3-іл)-пропіонову кислоту 75 одержували омиленням метилового естера 3-(5-метокси-1-фенілтіакарбамоїл-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 74 відповідно до опису стадії 4 приклада 3, (M-1=353,4).

Приклад 55: Синтез метилового естера 3-[1-(4-бутил-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 76



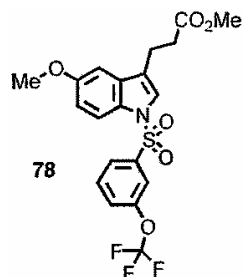
Метильовий естер 3-[1-(4-бутил-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 76 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 4-n-бутилбензолсульфонілхлоридом, (M+1=430,2).

Приклад 56: Синтез 3-[1-(4-бутил-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 77



3-[1-(4-Бутил-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 77 одержували омиленням метилового естера 3-[1-(4-бутил-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 76 відповідно до опису стадії 4 приклада 3, (M-1=414,1).

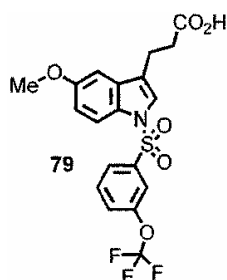
Приклад 57: Синтез метилового естера 3-[5-метокси-1-(3-трифторметокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 78





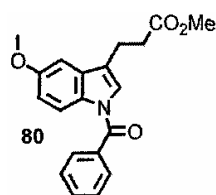
Метилловий естер 3-[5-метокси-1-(3-трифторметокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 78 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 3-трифторбензолсульфонілхлоридом ( $M+1=458,1$ ).

Приклад 58: Синтез 3-[5-метокси-1-(3-трифторметокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 79



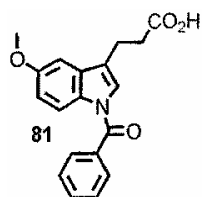
3-[5-Метокси-1-(3-трифторметокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 79 одержували омиленням метилового естера 3-[5-метокси-1-(3-трифторметокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 4 відповідно до опису стадії 4 приклада 3, ( $M+1=442,0$ ).

Приклад 59: Синтез метилового естера 3-(1-бензоїл-5-метокси-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 80



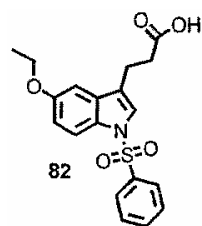
Метилловий естер 3-(1-бензоїл-5-метокси-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 80 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид бензоїлхлоридом, ( $M+1=338,1$ ).

Приклад 60: Синтез 3-(1-Бензоїл-5-метокси-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 81



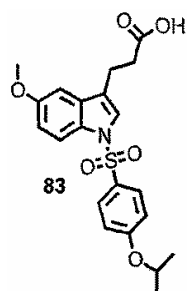
3-(1-Бензоїл-5-метокси-1H-індол-3-іл)-пропіонову кислоту 81 одержували омиленням метилового естера 3-(1-бензоїл-5-метокси-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 80 відповідно до опису стадії 4 приклада 3, ( $M+1=322,1$ ).

Приклад 61: Синтез 3-(1-бензолсульфоніл-5-етокси-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 82



3-(1-Бензолсульфоніл-5-етокси-1H-індол-3-іл)-пропіонову кислоту 83 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 6, замінюючи 2-пропілйодид етильйодидом, ( $M+1=372,4$ ).

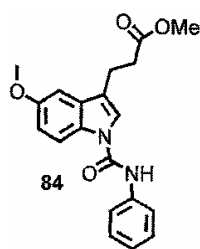
Приклад 62: Синтез 3-[1-(4-ізопропокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 83



3-[1-(4-Ізопропокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 83 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 6, замінюючи 2-пропілйодид етильйодидом, ( $M+1=372,4$ ).

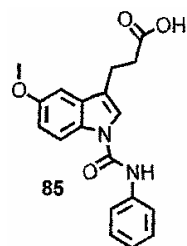
ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 4-ізопропоксибензолсульфонілхлоридом, (M-1=416,5).

Приклад 63: Синтез метилового естера 3-(5-метокси-1-фенілкарбамоїл-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 84



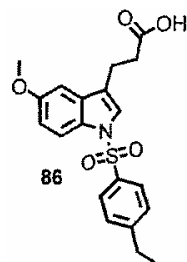
Метильний естер 3-(5-метокси-1-фенілкарбамоїл-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 84 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид фенілізоціанатом, (M+1=353,4).

Приклад 64: Синтез 3-(5-метокси-1-фенілкарбамоїл-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 85



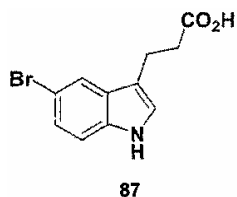
3-(5-Метокси-1-фенілкарбамоїл-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 85 одержували омиленням метилового естера 3-(5-метокси-1-фенілкарбамоїл-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 84 відповідно до опису стадії 4 приклада 3, (M-1=337,4).

Приклад 65: Синтез 3-[1-(4-етил-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 86



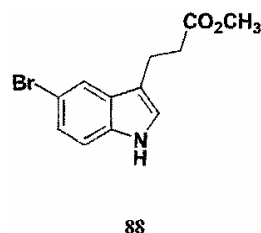
3-[1-(4-Етил-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 86 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 4-етилбензолсульфонілхлоридом, (M-1=386,4).

Приклад 66: Синтез 3-(5-бром-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 87



3-(5-Бром-1H-індол-3-іл)-пропіонову кислоту 87 одержували з наявного у продажу 5-броміндолу тією ж методикою, що і в прикладі 6 з одержанням бежевої твердої речовини, (M-1=268,0).

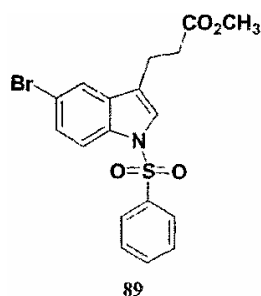
Приклад 67: Синтез метилового естера 3-(5-бром-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 88



5-Броміндол-3-пропіонову кислоту 87 (4,0г, 14,91ммоль) розчиняли в метанолі (MeOH, 100мл) і триметилсилілхлорид (TMSCL 33,0мл, 32,8ммоль, 1,0M в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) додавали по краплях. Суміш

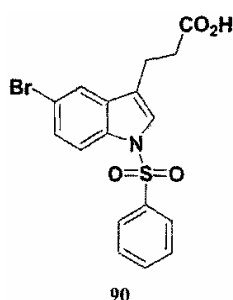
перемішували 24 години з наступним кип'ятінням із зворотним холодильником 1 годину. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і розчинник випарювали до одержання естера у вигляді білої твердої речовини, ( $M+1=284$ ).

Приклад 68: Синтез метилового естера 3-(1-бензолсульфоніл-5-бром-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 89



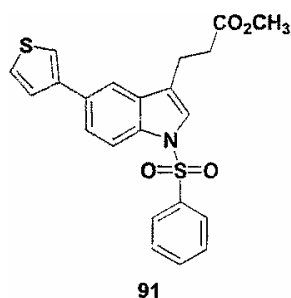
Метильний естер 3-(1-бензолсульфоніл-5-бром-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 89 одержували відповідно до опису стадії 3 приклада 3 заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид бензолсульфонілхлоридом, ( $M+1=424$ ).

Приклад 69: Синтез метилового естера 3-(1-бензолсульфоніл-5-бром-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 90



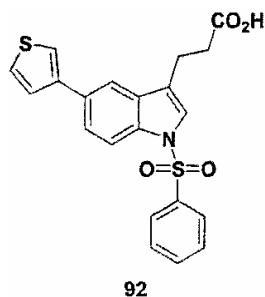
3-(1-Бензолсульфоніл-5-бром-1Н-індол-3-іл)-пропіонову кислоту 90 одержували омиленням метилового естера 89 за методикою відповідно до опису стадії 4 приклада 3, ( $M-1=406,0$ ).

Приклад 70: Синтез метилового естера 3-(бензолсульфоніл-5-тіофен-3-іл-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 91



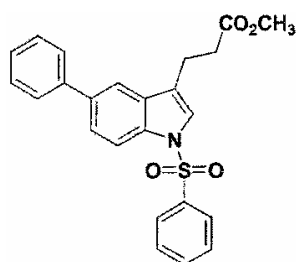
Метильний естер 3-(1-бензолсульфоніл-5-бром-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 89 (200мг, 0,474ммоль) об'єднували з 3-тієнілборною кислотою (67,0мг, 0,52ммоль), трифенілфосфіном (9,0мг, 0,03ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (4,0мг, 0,015ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (90мг, 0,65ммоль), 1,2-диметоксиетаном (ДМЕ, 4,0мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (0,4мл) і нагрівали при  $90^\circ\text{C}$  48 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і розчинник випарювали. Одержаний залишок розчиняли в EtOAc і промивали насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і випарювали. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі (20% EtOAc/гексани) з одержанням естера 91 у вигляді білої твердої речовини, (110мг,  $M+1=426,1$ ).

Приклад 71: Синтез 3-(бензолсульфоніл-5-тіофен-3-іл-1Н-індол-3-іл)-пропіонова кислота 92



3-(Бензолсульфоніл-5-тіофен-3-іл-1H-індол-3-іл)-пропіонову кислоту 92 одержували омиленням метилового естера 91 відповідно до опису стадії 4 приклада 3, (M-1=410,1).

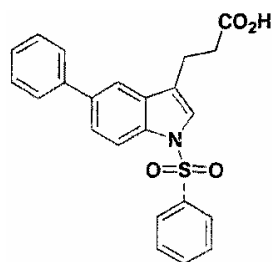
Приклад 72: Синтез метилового естера 3-(1-бензолсульфоніл-5-феніл-1H-індол-3-іл) пропіонової кислоти 93



93

Естер 93 одержували з метилового естера 89 відповідно до методики, описаної в прикладі 70 заміняючи 3-тиєнілборну кислоту феніл борною кислотою, (M+1=420).

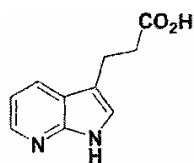
Приклад 73: Синтез 3-(1-бензолсульфоніл-5-феніл-1H-індол-3-іл) пропіонової кислоти 94



94

3-(1-Бензолсульфоніл-5-феніл-1H-індол-3-іл) пропіонову кислоту 94 одержували омиленням метилового естера 94 відповідно до опису стадії 4 приклада 3, (M-1=404,5).

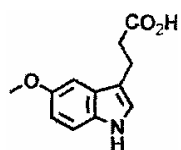
Приклад 74: Одержання 3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-пропіонової кислоти 95



95

3-(1H-Піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-пропіонову кислоту 95 одержували з наявного у продажу 7-азаіндолу тією ж методикою, що і описана для стадій 4-6 приклада 4, (M-1=189,2).

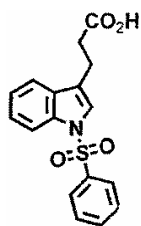
Приклад 75: Синтез 3-(5-Метокси-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 96



96

3-(5-Метокси-1H-індол-3-іл)-пропіонову кислоту 96 одержували омиленням метилового естера 3-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 4 відповідно до опису стадії 4 Приклада 3. (M-1=218,2).

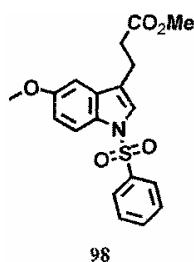
Приклад 76: Синтез 3-(1-бензолсульфоніл-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 97



97

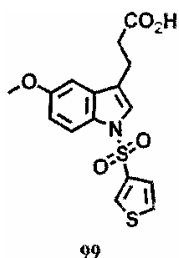
3-(1-Бензолсульфоніл-1H-індол-3-іл)-пропіонову кислоту 97 одержували з індол-3-пропіонової кислоти 28 за методикою відповідно до опису стадії 8, Приклад 4. (M-1=329,4)

Приклад 77: Синтез метилового естера 3-(1-бензолсульфоніл-5-метокси-1H-індол-3-іл)-пропіонової



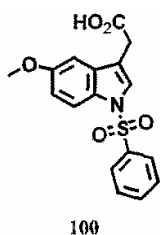
Метилловий естер 3-(1-бензолсульфоніл-5-метокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 98 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид бензолсульфонілхлоридом. (M+1=374,4)

Приклад 78: Синтез 3-[5-метокси-1-(тіофен-3-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 99



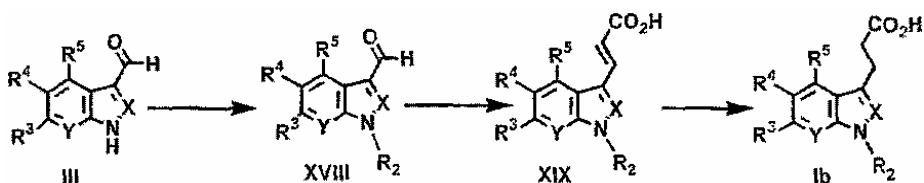
3-[5-Метокси-1-(тіофен-3-сульфоніл)-1 Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 99 одержували з 3-(5-метокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 96 і 3-тієніл-сульфонілхлориду методикою відповідно до опису стадії 8, Приклад 4. (M-1, 364,4)

Приклад 79: Синтез (1-бензолсульфоніл-5-метокси-1Н-індол-3-іл)-оцтової кислоти 100



(1-Бензолсульфоніл-5-метокси-1Н-індол-3-іл)-оцтову кислоту 100 одержували з наявної у продажу (5-метокси-1Н-індол-3-іл)-оцтової кислоти і бензолсульфонілхлориду за методикою відповідно до опису стадії 8, приклад 4. (M-1=344,4)

Схема 11: Альтернативна методка синтезу для сполук Формули Ib



Стадія 1 - Одержання сполуки формули XVIII:

Сполуку XVIII можна одержати шляхом конденсації сполуки III з бензолсульфонілхлоридом в двофазному розчиннику, наприклад толуолі і воді, в присутності основи, наприклад водного розчину гідроксиду калію з каталізатором переносу фаз, наприклад гіросульфатом тетрабутиламоїну, за умов, подібних описаним у Gribble et al., в J. Org. Chem., 2002, 63, стор. 1001-1003.

Стадія 2 - Одержання сполуки XIX:

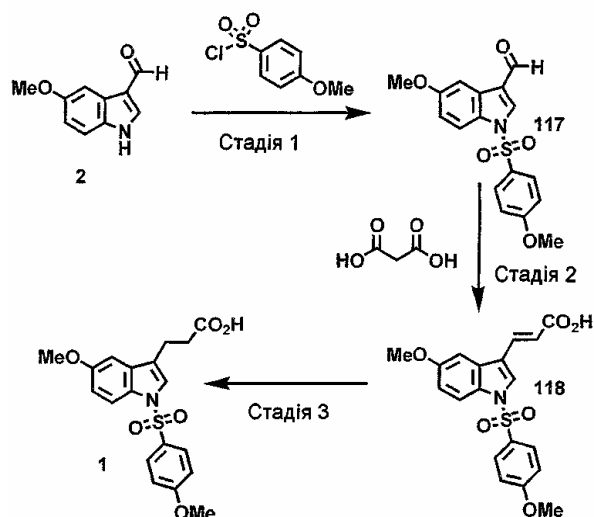
Сполуку XIX одержували відомою реакцією Кновенагеля шляхом взаємодії сполуки XVIII з піперидином малонової кислоти в піридині при 80°C 3-4 години, як описано у Vangvera et al. в J. Med. Chem., 1998, 41, стор. 4995-5001.

Стадія 3 - Одержання сполуки Ib:

Сполуку Ia одержували зі сполуки XIX відновленням каталітичним гідруванням (звичайно 10% паладієм на активованому вугіллі в інертному розчиннику (див. одержання проміжної сполуки II, наведене вище).

Приклад 80: Альтернативний синтез 3-[5-метокси-1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 1

Схема 12



Стадія 1: Одержання 1-(4-метокси бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-карбоксальдегід (117)

До сухої колби із круглим дном додавали 5-метокси індол-3-альдегід 2 (1,0г, 5,7ммоль), розчинений в толуолі (4мл), потім додавали йодид тетрабутиламонію (10мг) і 50% розчин KOH (2мл). Після 5 хвилин перемішування додавали 4-метоксибензолсульфонілхлорид (1,7грами, 8,2ммоль). Протягом 2-3 годин тверда речовина почала випадати в осад з розчину. Реакційну суміш залишали перемішуватись при температурі навколишнього середовища 2 години, після чого до реакційної суміші додавали воду (50мл) і етилацетат (150мл). Шари відділяли, органічний шар промивали насиченим бікарбонатом (3X75мл) і водою (4X75мл) для забезпечення видалення гідроксиду і сульфонату, промивали насиченим розчином солі (1X75мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Випарюванням при зниженому тиску одержували сполуку 117 у вигляді світло-коричневої твердої речовини. (1,86г, 94%)  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,0 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,92 (д,  $J=9,2\text{Hz}$ , 2H), 7,85 (д,  $J=8,8$ , 1H), 7,74 (д,  $J=2,4$ , 1H), 7,04 (дд,  $J=2,8\text{Hz}$ , 9,2Hz, 1H), 6,97 (д,  $J=9,2\text{Hz}$ , 2H), 3,85 (с, 3H).

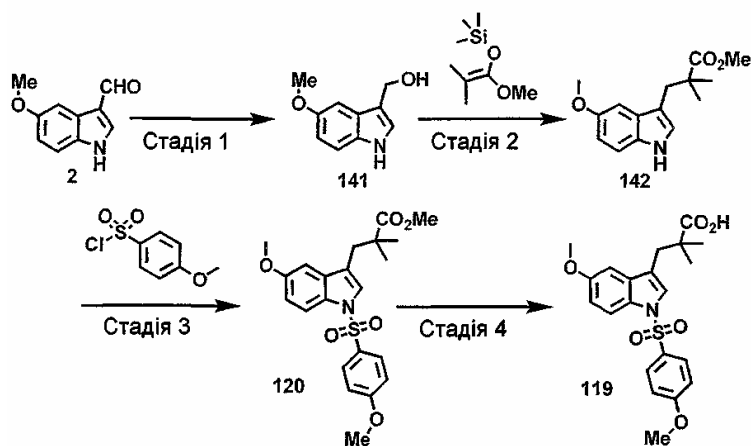
Стадія 2: Одержання 3-[1-(4-метокси бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-акрилової кислоти (118)

До розчину 1-(4-метокси бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-карбальдегіда 5 (0,51г, 1,5ммоль), розчиненому в піридині (10мл), в реакційній колбі додавали малінову кислоту (0,53г, 5,1ммоль) і піперидин (1мл). Жовтий розчин нагрівали 3 години при 80°C. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до температури навколишнього середовища і розводили 150мл етилацетату. Органічний шар промивали 1N HCl (6X50мл) і насиченим розчином хлориду натрію (1X50мл). Після висушування над сульфатом натрію, органічний шар фільтрували через шар сульфату натрію і випарювали при зниженому тиску з одержанням продукту 118 у вигляді не зовсім білої твердої речовини. (0,521г, 90%)  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 (м, 5H), 7,2 (д,  $J=2,4\text{Hz}$ , 1H), 7,0 (дд,  $J=2,8\text{Hz}$ , 9,2Hz, 1H), 6,91 (д,  $J=8,8\text{Hz}$ , 2H), 6,46 (д,  $J=16$ , 1H), 3,87 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ( $M-1=386,2$ ).

Стадія 3: Одержання 3-[1-(4-метокси бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти (1)

До розчину 3-[1-(4-метокси бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-акрилової кислоти 118 (1,0г, 2,6ммоль), розчиненої в ТГФ (14мл), Pd/C (67мг) додавали однією порцією. Розчин додавали до гідрогенізатора Парра. Реакційну суміш залишали для реакції на ніч при 20-22psi. Розчин фільтрували над целітом, і шар паладій/целіт промивали етилацетатом (40мл) і метанолом (20мл). Об'єднані промивні води/розчин випарювали при зниженому тиску з одержанням масла кольору соломи, яке затверднуло після охолодження в умовах високого вакууму. Неочищений продукт розтирали з діетиловим етером для виділення не зовсім білої твердої речовини як продукт 1. (0,620г, 62%)  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$  7,86 (д,  $J=9,2\text{Hz}$ , 1H), 7,75 (д,  $J=8,4\text{Hz}$ , 1H), 6,92 (дд,  $J=2,4\text{Hz}$ , 9,2Hz, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,83 (д,  $J=9,2\text{Hz}$ , 2H), 3,76 (с, 3H), 2,96 (т,  $J=7,6\text{Hz}$ , 14,8Hz, 2H), 2,74 (т,  $J=7,6\text{Hz}$ , 14,8Hz, 2H) ( $M-1=388,6$ ).

Приклад 81: Синтез 3-[5-метокси-1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-2,2-диметилпропіонової кислоти 119



#### Стадія 1 - Синтез 5-метокси-1H-індол-3-іл-метанола 141

До розчину боргідриду натрію (2грами, 0,05моль) в метанолі (15мл) додавали розчин 5-метокси-1H-індол-3-карбоксальдегіда 2 (1грам, 0,006моль), розчинений в ТГФ (20мл) і метанолі (15мл) і перемішували при температурі навколишнього середовища 16 годин. Реакційну суміш розводили водою і карбонатом калію (до насичення) і перемішували для гасіння боргідриду натрію, який не прореагував. Діетиловий етер використовували для екстрагування продукту з погашеного розчину. Після відділення шарів водний шар екстрагували (2X) діетиловим етером. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і випарювали до сухого залишку з одержанням твердої речовини білого кольору 141 (736мг, 70%).

#### Стадія 2 - Одержання метилового естера 3-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти 142:

До розчину 5-метокси-1H-індол-3-іл-метанола 141 (115мг, 0,643ммоль), розчиненому в дихлорметані (3мл) додавали (1-метокси-2-метил-пропенілокси)-триметилсилан (200мг, 1ммоль) і перхлорат магнію (164мг, 0,74ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватись при температурі навколишнього середовища 3-4 години, після чого суміш розводили водою (50мл) і дихлорметаном (ДХМ, 100мл). Органічний шар відділяли і промивали водою (50мл, 3X). Органічний шар промивали один раз насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію, і випарювали при зниженому тиску з одержанням масла і очищували флеш-хроматографією (силікагель з 80% гексана, 20% етилацетата з одержанням 142 у вигляді масла білого кольору (150мг; 88% вихід; M+1=262,3).

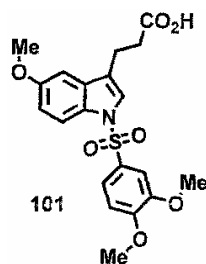
#### Стадія 3 - Одержання метилового естера 3-[5-метокси-1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 120:

До охолодженого розчину (0°C) метилового естера індол-3-пропіонової кислоти 142 (0,110г, 0,42ммоль) в ДМФА (3мл) додавали однією порцією гідрид натрію (60%; 0,030г; 0,75ммоль) і перемішували 30хв. з наступним додаванням 4-метоксибензолсульфонілхлориду (0,200г; 1,0ммоль). Реакційну суміш залишали нагрітись до кімнатної температури і перемішували 16год., піддавали водній обробці і продукт екстрагували етилацетатом. Шар етилацетату промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію, випарювали при зниженому тиску і очищували флеш-хроматографією (силікагель; 85% n-гексан-15% етилацетат) з одержанням метилового естера 120 у вигляді масла (M+1=432,4). Метильовий естер 120 потім переносили на наступну стадію одержання продукту.

#### Стадія 4 - Одержання 3-[5-Метокси-1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-2,2-диметил-пропіонова кислота 119:

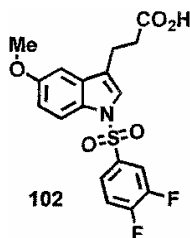
До розчину метилового естера 120 в тетрагідрофурані (6мл) додавали водний розчин гідроксиду аклію (2мл 1M) і перемішували при кімнатній температурі 5год. Кислоту 119 виділяли шляхом нейтралізації реакційної суміші водним розчином сірчаної кислоти, екстрагування продукту етилацетатом, сушінням над безводним сульфатом натрію, випарюванням при зниженому тиску і очищенням флеш-хроматографією 5% метанолом в дихлорметані з одержанням білої твердої речовини (80мг, 46% в цілому, M-1=416,5).

Приклад 82: Синтез 3-[1-(3,4-диметокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 101



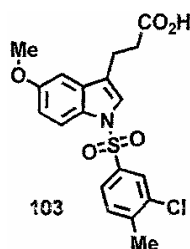
3-[1-(3,4-Диметоксибензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 101 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 3,4-диметоксибензолсульфонілхлоридом, (M-1=418,5).

Приклад 83: Синтез 3-[1-(3,4-дифтор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 102



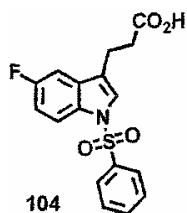
3-[1-(3,4-Дифторбензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 102 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 3, 4-дифторбензолсульфонілхлоридом, (М-1=395,3).

Приклад 84: Синтез 3-[1-(3-хлор-4-метил-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 103



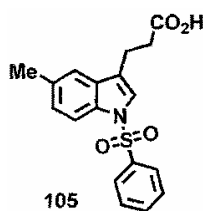
3-[1-(3-Хлор-4-метил)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 103 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 3-хлор-4-метилбензолсульфонілхлоридом, (М-1=406,8).

Приклад 85: 3-[1-(Бензолсульфоніл)-5-фтор-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота 104



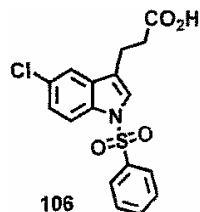
3-[1-(Бензолсульфоніл)-5-фтор-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 104 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид бензолсульфонілхлоридом, (М-1=346,5).

Приклад 86: Синтез 3-[1-(бензолсульфоніл)-5-метил-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 105



3-[1-(Бензолсульфоніл)-5-метил-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 105 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид бензолсульфонілхлоридом, (М-1=342,2).

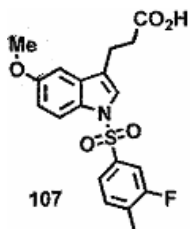
Приклад 87: Синтез 3-[1-(бензолсульфоніл)-5-хлор-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 106



3-[1-(Бензолсульфоніл)-5-хлор-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 106 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид бензолсульфонілхлоридом, (М-1=362,7).

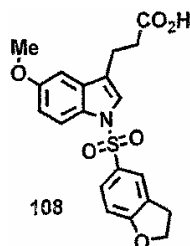
Приклад 88: Синтез 3-[1-(3-фтор-4-метил-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 107





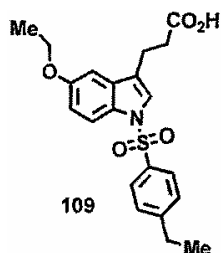
3-[1-(3-Фтор-4-метил-бензолсульфоніл)-5-хлор-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 107 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 3-фтор-4-метил-бензолсульфонілхлоридом, (М-1=390,3).

Приклад 89: Синтез 3-[1-(2,3-дигідро-бензофуран-5-сульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 108



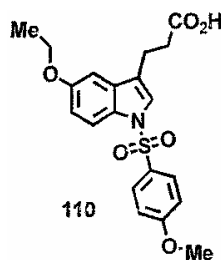
3-[1-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-сульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 108 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 2,3-дигідро-бензофуран-5-сульфонілхлоридом, (М-1=400,2).

Приклад 90: Синтез 3-[1-(4-етил-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 109



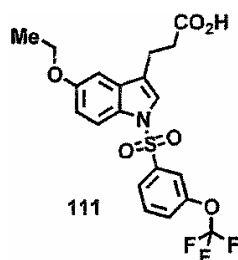
3-[1-(4-Етил-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 109 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 4-етил-бензолсульфонілхлоридом, (М-1=400,5).

Приклад 91: Синтез 3-[1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 110



3-[1-(4-Метокси-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 110 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, (М-1=402,6).

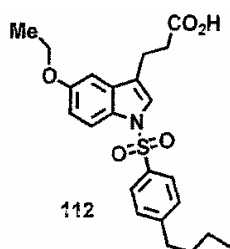
Приклад 92: Синтез 3-[1-(3-трифторметокси-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 111



3-[1-(3-Трифторметокси-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 111 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, заміняючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 3-трифторметокси-

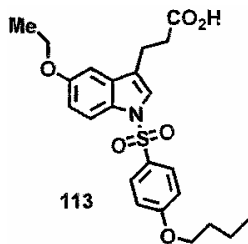
бензолсульфонілхлоридом, (M-1=456,3).

Приклад 93: Синтез 3-[1-(4-бутил-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 112



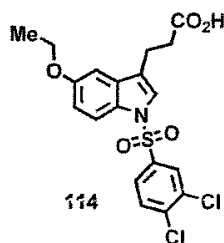
3-[1-(4-Бутил-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 112 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 4-бутил-бензолсульфонілхлоридом, (M-1=428,4).

Приклад 94: Синтез 3-[1-(4-бутоксид-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 113



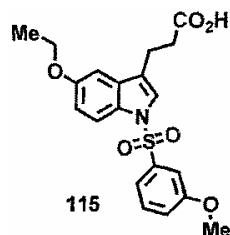
3-[1-(4-Бутоксид-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 113 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 4-бутоксид-бензолсульфонілхлоридом, (M-1=444,5).

Приклад 95: Синтез 3-[1-(3,4-дихлор-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 114



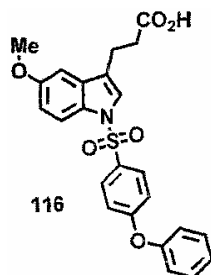
3-[1-(3, 4-Дихлор-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 114 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 3, 4-дихлор-бензолсульфонілхлоридом, (M-1=441,2).

Приклад 96: Синтез 3-[1-(3-метокси-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 115



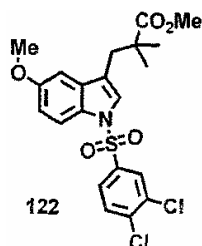
3-[1-(3-Метокси-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 115 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 3-метокси-бензолсульфонілхлоридом, (M-1=402,5).

Приклад 97: Синтез 3-[1-(4-феноксид-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 116



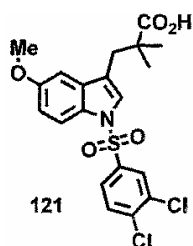
3-[1-(4-Фенокси-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 116 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 4-фенокси-бензолсульфонілхлоридом, (M-1=464,3).

Приклад 98: Синтез метилового естера 3-[1-(3,4-дихлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-2,2-диметил-пропіонової кислоти 122



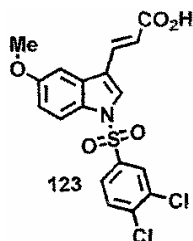
Метильний естер 3-[1-(3,4-дихлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-2,2-диметил-пропіонової кислоти 122 одержували тією ж методикою, що і в прикладі 3, стадія 3, замінюючи 4-метокси-бензолсульфонілхлорид 3,4-дихлорбензолсульфонілхлоридом (M+1=457,2).

Приклад 99: Синтез 3-[1-(3,4-дихлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-2,2-диметил-пропіонової кислоти 121



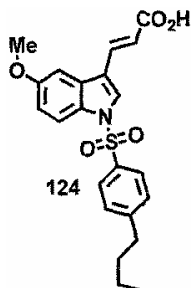
Метильний естер 3-[1-(3,4-дихлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-2,2-диметил-пропіонової кислоти 121 одержували із відповідного метилового естера 122 тією ж методикою, що і в прикладі 3, стадія 4, (M+1=469,2).

Приклад 100: Синтез (Е)-3-[1-(3,4-дихлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-акрилової кислоти 123



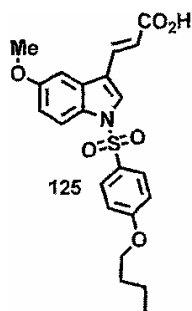
(Е)-3-[1-(3,4-дихлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-акрилову кислоту 123 одержували методикою за Схемою 12, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 3, 4-дихлорбензолсульфонілхлоридом на стадії 1, (M-1=425,2).

Приклад 101: Синтез (Е)-3-[1-(4-бутил-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-акрилової кислоти 124



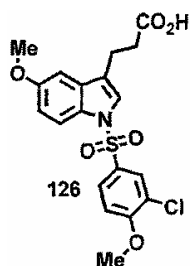
(Е)-3-[1-(4-бутил-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-акрилову кислоту 124 одержували методикою за Схемою 12, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 4-бутилбензолсульфонілхлоридом на стадії 1, (M-1=426,4).

Приклад 102: Синтез (Е)-3-[1-(4-бутокс-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-акрилової кислоти 125



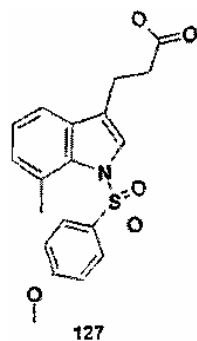
(E)-3-[1-(4-бutoкси-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-акрилову кислоту 125 одержували методикою за Схемою 12, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 4-бutoксибензолсульфонілхлоридом на стадії 1, (M-1=442,4).

Приклад 103: Синтез 3-[1-(3-Хлор-4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 126



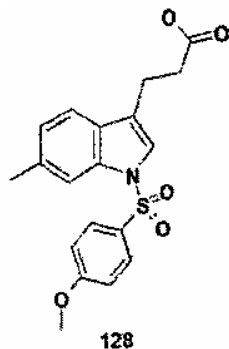
3-[1-(3-Хлор-4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонову кислоту 126 одержували методикою за Схемою 12, замінюючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид 3-хлор-4-метокси-бензолсульфонілхлоридом на стадії 1, (M-1=423,0). 3-Хлор-4-метокси-бензолсульфонілхлорид в свою чергу одержували шляхом взаємодії 2-хлоранізол з хлорсульфоною кислотою (точно при 0°C, 4год.) з наступними діями відповідно до методики, описаній в літературі (Cremllyn, R.J.W.; Hornby, R.; J.Chem.Soc.C; 1969; 1341-1345)

Приклад 104: Синтез 3-[1-(4-Метокси-бензолсульфоніл)-7-метил-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 127



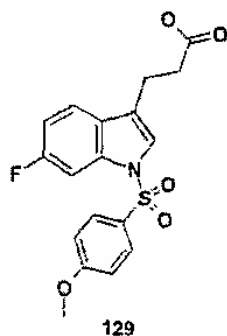
Сполуку 127 синтезували з наявного у продажу 7-метил-індол-3-карбоксальдегіда відповідно до стадій синтезу, показаних на Схемі 12.

Приклад 105: Синтез 3-[1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-6-метил-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 128



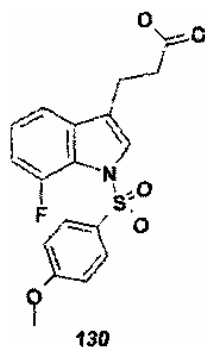
Сполуку 128 синтезували з наявного у продажу 6-метил-індол-3-карбоксальдегіда відповідно до стадій синтезу, показаних на Схемі 12.

Приклад 106: Синтез 3-[1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-6-фтор-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 129



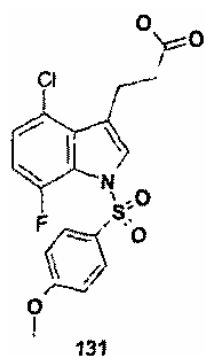
Сполуку 129 синтезували з наявного у продажу 6-фтор-індол-3-карбоксальдегіда відповідно до стадій синтезу, показаних на Схемі 12.

Приклад 107: Синтез 3-[1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-7-фтор-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 130



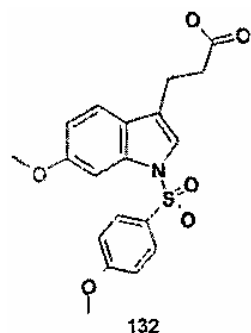
Сполуку 130 синтезували з наявного у продажу 7-фтор-індол-3-карбоксальдегіда відповідно до стадій синтезу, показаних на Схемі 12.

Приклад 108: Синтез 3-[1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-4-хлор-7-фтор-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 131



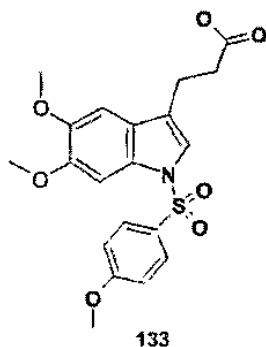
Сполуку 131 синтезували з наявного у продажу 4-хлор-7-фтор-індол-3-карбоксальдегіда відповідно до стадій синтезу, показаних на Схемі 12.

Приклад 109: Синтез 3-[1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-6-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 132



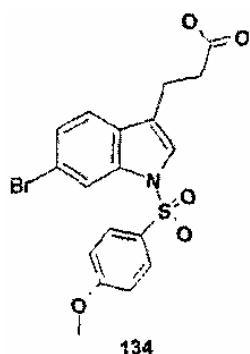
Сполуку 132 синтезували з 6-метокси-індол-3-карбоксальдегіда, який, в свою чергу, синтезували з наявного у продажу 6-метокси-індолу реакцією Вільсмаєра-Хаака [Advanced organic chemistry, Jerry March, 2<sup>nd</sup> Ed., стор. 715], відповідно до стадій синтезу, показаних на Схемі 12.

Приклад 110: Синтез 3-[1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5,6-диметокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 133



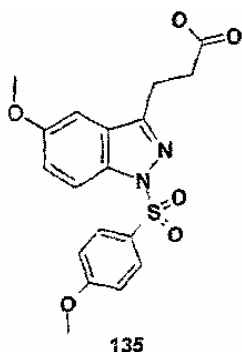
Сполуку 133 синтезували з 5,6-диметокси-індол-3-карбоксальдегіда, який, в свою чергу, синтезували з наявного у продажу 5,6-диметокси-індола реакцією Вільсмаєра-Хаака [Advanced organic chemistry, Jerry March, 2<sup>nd</sup> Ed., стор. 715], відповідно до стадій синтезу, показаних на Схемі 12.

Приклад 111: Синтез 3-[1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-6-бром-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 134



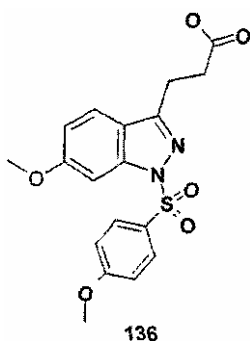
Сполуку 134 синтезували з наявного у продажу 6-бром-індол-3-карбоксальдегіда відповідно до стадій синтезу, показаних на Схемі 12.

Приклад 112: Синтез 3-[1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індазол-3-іл]-пропіонової кислоти 135



Сполуку 135 синтезували з наявної у продажу 5-метокси-індазол-3-карбонової кислоти відповідно до стадій синтезу, показаних на Схемі 9.

Приклад 113: Синтез 3-[1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-6-метокси-1H-індазол-3-іл]-пропіонової кислоти 136



Сполуку 136 синтезували з наявної у продажу 6-метокси-індазол 3-карбонової кислоти відповідно до стадій синтезу, показаних на Схемі 9.

Приклад 114: Синтез 3-[1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-7-аза-індазол-3-іл]-пропіонової кислоти 137



### Схема 14



Приклад 115: Синтез аналогів сполуки 1

Синтез біоізостерів карбонової кислоти:

Функціональну групу замісника, пропіонової кислоти, в карбоновій кислоті в 3 положенні переважно заміщують будь-яким з ряду біоізоестерів карбонової кислоти в сполуках Формули I. Наприклад, можна використати наступні замісники, наведені відносно Формула 1-1, але які можна також ввести в інші біциклічні системи Формули I.

Тіазолідіон (ТЗД) і споріднені аналоги:



### Стадія 1:

Сполуку XX можна одержати шляхом конденсування Кневенагеля тіазолідіона або споріднених сполук в присутності інертного розчинника, наприклад етанолу, з каталітичною кількістю піперидина з вихідною сполукою III. (L. Sun. et al., J. Med Chem., 1999, 42, 5120-30).

Стадія 2:

Сполуку XXI можна одержати зі сполуки XX шляхом відновлення із використанням паладію на активнованому вугіллі, або реакції відновлення з металом (наприклад магнієм). (B.C. Cantello, J. Med. Chem., 1994, 37, 3977-85).

Гідроксамова кислота:



la a60 lb R<sub>2</sub>

or 60

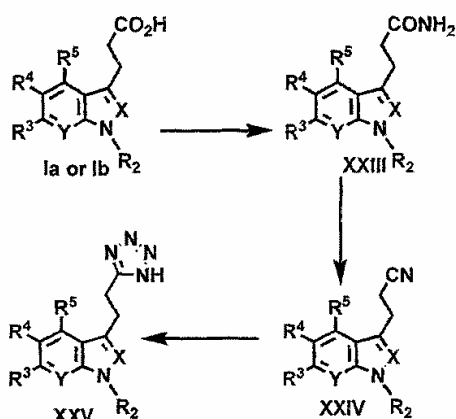
34  $\frac{1}{2}$

 $\text{Y}=\text{X}$ 
$$R^3 \quad Y \quad N$$
$$\text{Il}_{a60} \text{IXa} \quad \text{R}_2$$

Сполуку XXII можна одержати або шляхом реакції утворення амідного зв'язка з Ia або Ib, або нуклеофільним заміщенням естера II або IXa n-гідроксаміном. (Hurd et al., J. Am. Chem. Soc, 1954, 76, 2791 і Dink, T.Q., Tet. Lett. 1996, 37, 1161-4).

Тетразол:

Схема 16



Ізомер тетразола карбонової кислоти можна одержати за 3 стадії із відповідної оцтової або пропіонової кислоти (в залежності від розміра лінкера).

Стадія 1:

Перетворення замісника карбонової кислоти у відповідний амід XXIII зі сполуки Ia або Ib можна здійснити із використанням аміаку (газ) з етилполіфосфатом в інертному розчиннику, такому як хлороформ (Imamoto, T. et al. Synthesis, 1983, 142-3).

Стадія 2:

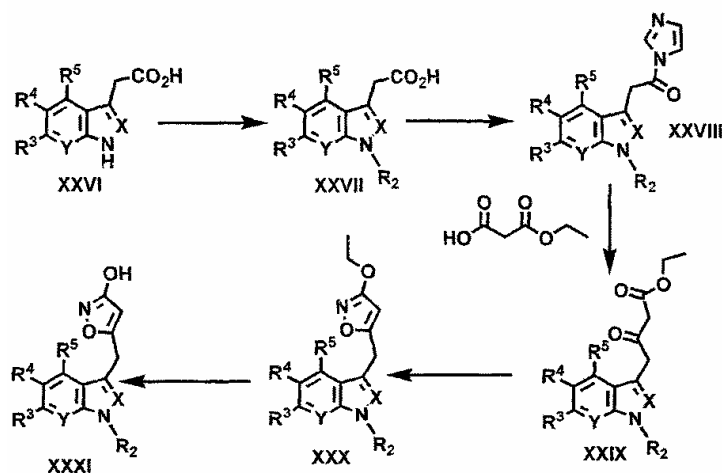
Пропіонамід XXIII можна перетворити в нітрил XXIV шляхом обробки амиду метил магніййодидом (Wilson et al., J. Chem Soc, 1923, 123, 2615) або мурашиною кислотою в ацетонітрилі (Heck, M.-P., J. Org. Chem., 1996, 61, 6486-7).

Стадія 3

Одержання ізомера тетразола передбачає конденсування 2-ціано-алкільної групи з ацидом натрію в реакції циклізації з одержанням бажаної сполуки XXV. (Juby et al., J. Med. Chem., 1969, 12, 396-401).

Ізооксазоли:

Схема 17

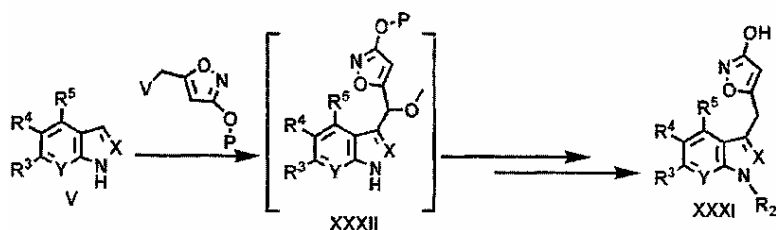


Спосіб 1:

Гідроксиізооксазол XXVIII можна одержати за 5 стадій. Застосовуючи у якості вихідного матеріал а індол-3-оцтову кислоту XXVI, сполуку XXVII можна одержати реакціями, описаними в Прикладі 4. Активацією кислотної групи біс-імідазол-карбоніла одержували сполуку XXVIII (Eils et al. Synthesis, 1999, 275-81). Реакцією з етилмалоновою кислотою одержували сполуку XXIX. Циклізацією гідроксиламіна одержували гідрокси-захисний ізооксазол XXX. Зняттям захисту з гідроксигрупи одержали бажану сполуку XXXI. (Frolund et al., J. Med. Chem., 2002, 45, 2454-2468)



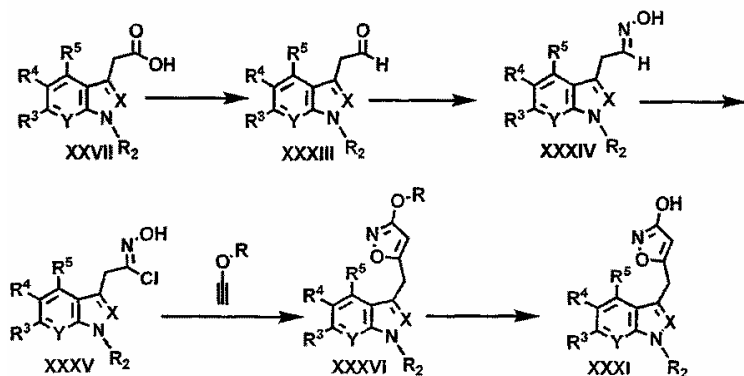
Схема 18



## Спосіб 2:

Гідроксиізоксазол XXXI можна одержати 4 стадіями. Перша стадія передбачає конденсування 3-незаміщеного індола V безпосередньо з захищеним гідроксиізоксазолметилгалогеном (хлоридом або бромідом) і з основою (наприклад гідроксидом натрію) в спиртовому розчиннику (наприклад метанолі). (Sholtz et al., Chem. Ber., 1913, 46, 2145). Наступним видаленням метоксигрупи в умовах відновлення і шляхом зняття захисту з захисної групи і захистом індолазотом одержували бажану сполуку XXXI. (Oster, T.A., et al., J. Org. Chem. 1983, 48, 2454-68).

Схема 19

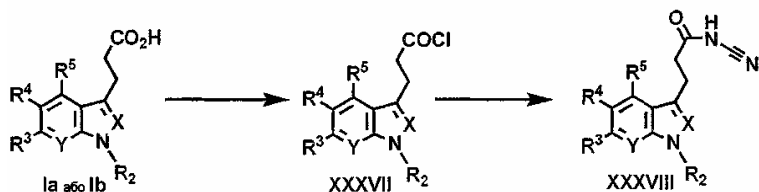


## Спосіб 3:

Альтернативний спосіб синтезу сполуки XXXI передбачає використання спочатку сполуки XXVII (яку одержували шляхом відновлення 3-оцтової кислоти) для одержання гідроксиіміну XXXIV. Хлоруванням сполуки XXXIV хлоруючими реагентами (наприклад NCS) одержували проміжну сполуку XXXV. Шляхом циклізації гідроксиімінхлориду ацетиленом одержували захищений гідроксиізоксазол. Зняттям захисту одержували бажану сполуку XXXI. (Weidner-Wells, M.A. et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 2004, 14, 3069-72).

Ацилціанамід:

Схема 20



Сполуку XXXVIII можна одержати способом, що включає дві стадії і в якому першу реакцію проводять з або сполуки Ia або Ib.

## Стадія 1:

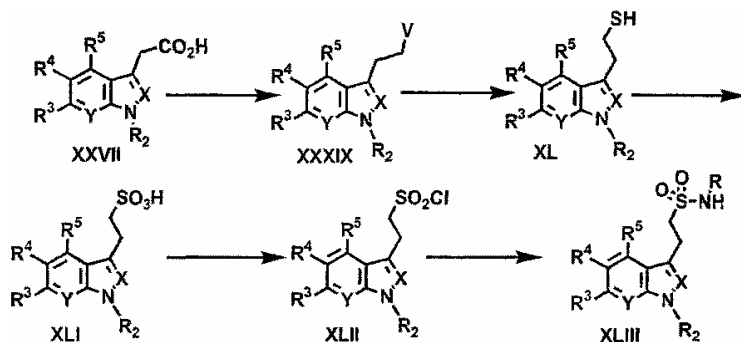
Групу карбонової кислоти в Ia або Ib можна перетворити в ацилгалід XXXVII використовуючи реагенти (наприклад тіонілхлорид, пентахлорид фосфора, або трихлорид фосфора) в інертному розчиннику (наприклад дихлорметані). (Cao, J. et al., J. Med. Chem., 2003, 46, 2589-98 і Kitamura, M. et al., Synthesis, 2003, 2415-26).

## Стадія 2:

Ацилціанамідну групу можна ввести шляхом конденсування ціанаміда зі сполукою XXXVII з одержанням бажаного продукту XXXVIII. (Belletire, J.L. et al., Syn. Commun., 1988, 18, 2063-72).

Сульфонаміди:

Схема 21



Біоізомер сульфонаміда для карбонової кислоти можна одержати за 6 стадій з індоліл-3-оцтової кислоти або пропіонової кислоти (якщо необхідно подождувати лінкер)

Стадії 1 і 2:

Сполуку XXVII можна перетворити у відповідний спирт XXXIX шляхом обробки з відновлювальним реагентом, таким як літійалюмгідрид, в інертному розчиннику, такому як ТГФ. Відповідний спирт можна перетворити в мезилат або галоген відповідними реагентами, такими як метансульфонілхлорид або трибромід фосфора, відповідно.

Стадія 3:

Проміжну сполуку XL можна одержати шляхом обробки сполуки XXXIX гідросульфідом натрію, гексабутилдистантаніом, або 1-(2-гідроксиетил)-4,6-дифенілпіридин-2-тіоном з одержанням етантіола або пропантіола. (Gingras et al., Tet. Lett. 1990, 57,1397-1400, Maercker et al., Justus Liebigs Ann. Chem., 1865, 136, 88, або Molina et al. Tetrahedron Lett., 1985, 26 469-472).

Стадія 4:

Тіол XL можна окислити у відповідну сульфову кислоту окислювальними агентами, такими як пероксид водню, з одержанням проміжної сполуки XLI.

Стадія 5:

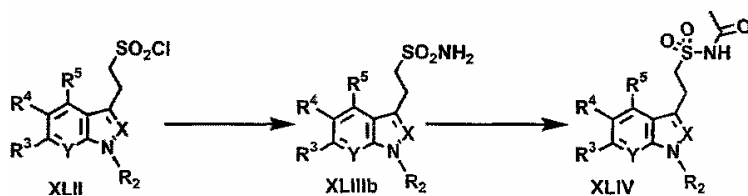
Сполуку XL можна обробити реагентами (наприклад тіонілхлоридом або пентахлоридом фосфора) для перетворення сульфової кислоти в відповідний сульфонілхлорид для одержання проміжної сполуки XLII. (Схема 20, стадія 1)

Стадія 6:

Сульфонамідні ізомери карбонової кислоти можна одержати шляхом конденсування сульфонілхлориду XLIIa з амініними реагентами (наприклад амідом натрію або метиламіном).

Ацетилсульфонаміди:

Схема 22



Ацетилсульфонаміди XLIV можна одержати на основі сульфонілхлориду XLII за дві стадії.

Стадія 1:

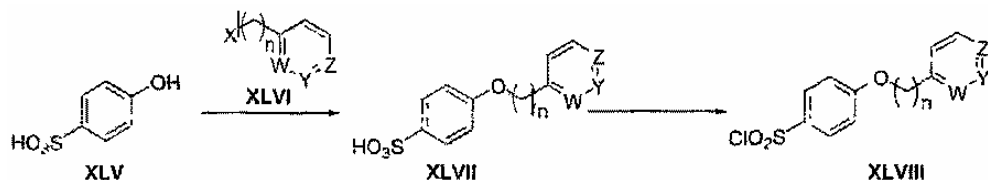
Сполуку XLII піддавали обробці з аміаком або амідом натрію з одержанням сполуки XLIIIb.

Стадія 2:

Сполуку XXXIIIb потім депротонували і оброблювали оцтовим ангідридом для одержання ацетилсульфонаміда XLIV.

Ілюстративна загальна методика синтезу сполуки Формули L, де W, Y, і Z є, незалежно, N або CH; n=0, 1, або 2.

Схема 23a - Одержання сульфонілхлориду XLVIII:



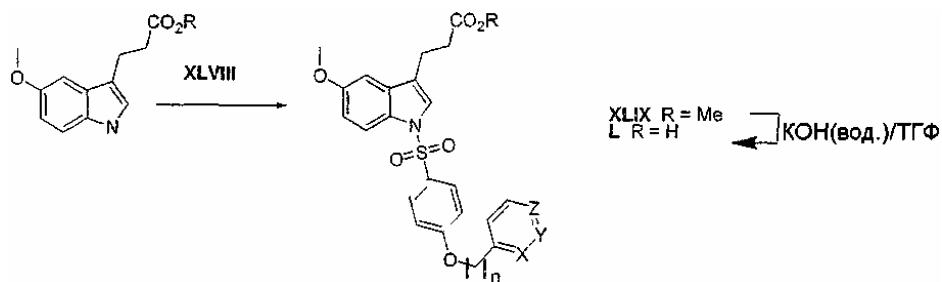
Стадія 1: Одержання проміжної сполуки XLVII:

Наявна у продажу 4-гідроксибензолсульфоновна кислота XLV може ступити в реакцію з арилгалідом, наприклад, бромідом йодбензолбензилу, і т.д., в реакційних умовах Баквальда і SN<sub>2</sub> реакційними умовами, відповідно, або спиртами, наприклад бензиловими спиртами в реакційних умовах Міцунобу, або інших реакціях конденсування з одержанням XLVII.

Стадія 2: Одержання проміжної сполуки XLVIII:

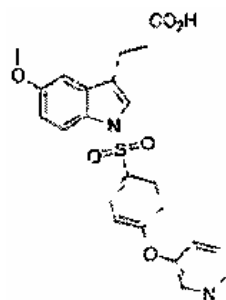
Сполуку формули XLVII можна перетворити у відповідний сульфонілхлорид такими реагентами як PCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub>, POCl<sub>3</sub>, або SOCl<sub>2</sub>.

Схема 23b - Одержання сполуки Формули L



Сполуку формули L можна одержати шляхом взаємодії сульфонілхлорида XLVIII з естером 5-метокси-індол-3-пропіонової кислоти в присутності основи, наприклад водного гідроксиду калію, в ТГФ.

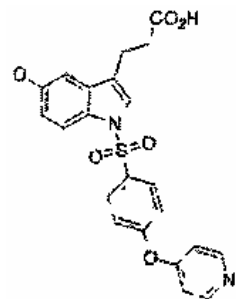
Приклад 116: Синтез 3-{5-метокси-1-[4-(піридин-3-ілокси)-бензолсульфоніл]-1H-індол-3-іл}-пропіонової кислоти 143.



**143**

Сполуку 143 можна одержати способами, описаними на Схемі 23 із використанням 4-гідроксибензолсульфонової кислоти і 3-гідроксипіридина для одержання відповідного сульфонілхлорида. Проводили конденсування сульфонілхлорида з естером 5-метокси-індол-3-пропіонової кислоти, або відповідної кислоти як описано на Схемі 7, 10, або 12.

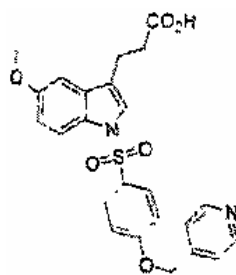
Приклад 117: Синтез 3-{5-метокси-1-[4-(піридин-4-ілокси)-бензолсульфоніл]-1H-індол-3-іл}-пропіонової кислоти 144.



**144**

Сполуку 144 можна одержати способами, описаними на Схемі 23, використовуючи 4-гідроксибензолсульфонову кислоту і 4-гідроксипіридин для одержання відповідного сульфонілхлорида. Проводили конденсування сульфонілхлорида з естером 5-метокси-індол-3-пропіонової кислоти, або відповідної кислоти як описано на Схемі 7, 10, або 12.

Приклад 118: Синтез 3-{5-метокси-1-[4-(піридин-4-ілметокси)-бензолсульфоніл]-1H-індол-3-іл}-пропіонової кислоти 145

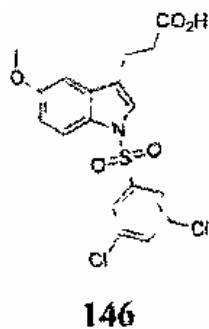


**145**

Сполуку 145 можна одержати способами, описаними на Схемі 23, застосовуючи 4-

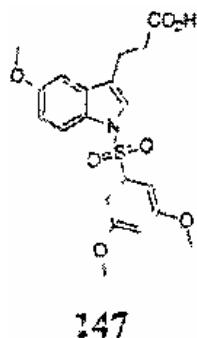
гідроксибензолсульфонову кислоту і 4-піридилкарбінол для одержання відповідного сульфонілхлорида. Проводили конденсування сульфонілхлорида з естером 5-метокси-індол-3-пропіонової кислоти, або відповідної кислоти як описано на Схемі 7, 10, або 12.

Приклад 119: Синтез 3-[1-(3,5-дихлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 146



Сполуку 146 можна одержати шляхом взаємодії естера 5-метокси-індол-3-пропіонової кислоти або відповідної кислоти способами із використанням 3,5-дихлорбензолсульфонілхлорида як описано на Схемі 7, 10, або 12.

Приклад 120: Синтез 3-[1-(3,5-диметокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 147

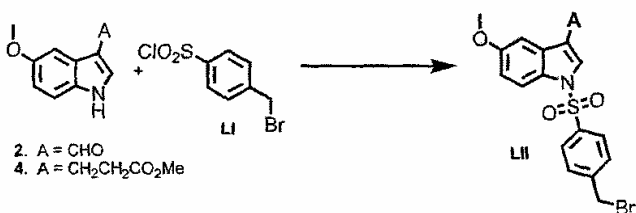


Сполуку 147 можна одержати шляхом взаємодії естера 5-метокси-індол-3-пропіонової кислоти, або відповідної кислоти способами із застосуванням 3,5-диметоксибензолсульфонілхлорида як описано на Схемі 7, 10, або 12.

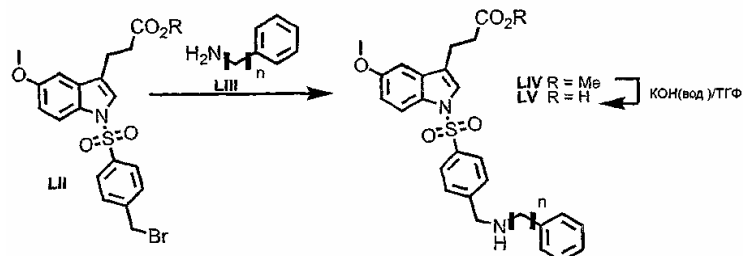
Загальна методика синтеза сполук формули LIV і LV

Схема 24

Стадія – 1



Стадія – 2



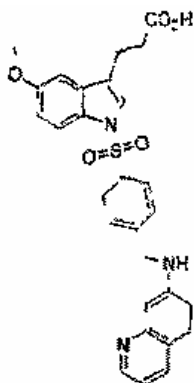
Стадія 1: Одержання проміжної сполуки LII

Сполуку LII можна одержати шляхом конденсування індола (2 або 4) з сульфонілхлоридом LI методиками, описаними на Схемі 7 або 12.

Стадія 2: Одержання сполуки LIV або LV

Сполуку LIV або LV можна одержати нуклеофільним заміщенням бромметилової групи в основних умовах, в інертному розчиннику, такому як ДМФА.

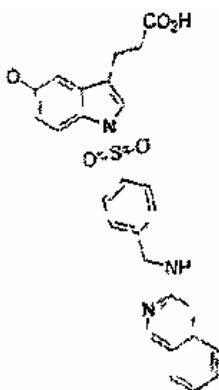
Приклад 121: Синтез 3-[5-метокси-1-[4-(хінолін-7-іламінометил)-бензолсульфоніл]-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 148



**148**

Сполуку 148 можна одержати конденсуванням сполуки LII з відповідним хінол-7-іламіном з бромметилловим замісником як показано на Схемі 24.

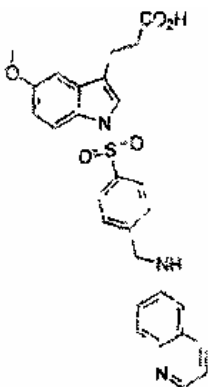
Приклад 122: Синтез 3-[1-[4-(ізохінолін-3-іламінометил)-бензолсульфоніл]-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 149



**149**

Сполуку 149 можна одержати конденсуванням сполуки LII з відповідним ізохінолін-3-іламіном з бромметилловим замісником відповідно до Схеми 24.

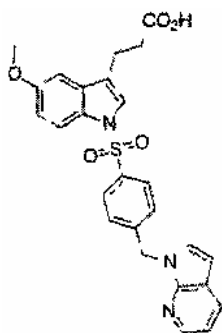
Приклад 123: Синтез 3-[5-метокси-1-[4-(хінолін-6-іламінометил)-бензолсульфоніл]-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 150



**150**

Сполуку 149 можна одержати конденсуванням сполуки LII з відповідним хінолін-6-іламіном з бромметилловим замісником відповідно до Схеми 24.

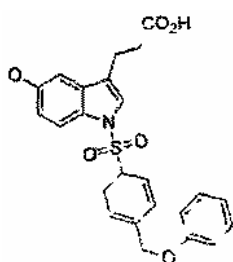
Приклад 124: Синтез 3-[5-метокси-1-(4-піроло[2,3-b]піридин-1-ілметил-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 151



**151**

Сполуку 151 можна одержати конденсуванням сполуки LII з відповідним 7-азаіндолом з бромметилним замісником відповідно до Схеми 24.

Приклад 125: Синтез 3-[5-метокси-1-(4-феноксиметил-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]пропіонової кислоти 152

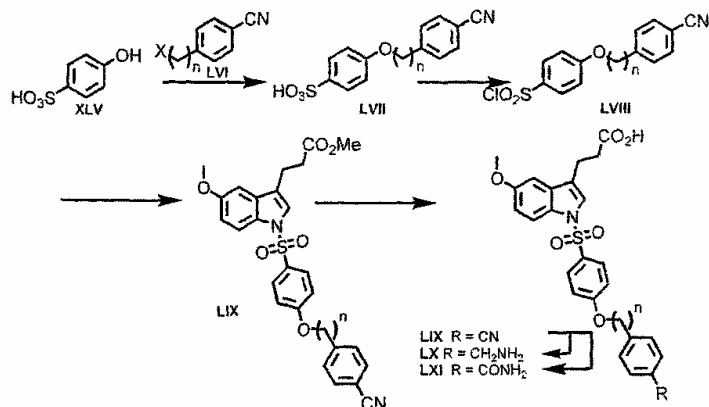


**152**

Сполуку 152 можна одержати конденсуванням сполуки LII з відповідним фенолом з бромметилним замісником відповідно до Схеми 24

Загальна методика синтезу сполук формули LIX, LX, або LXI

Схема 25



Стадія 1: Одержання проміжної сполуки LVII:

Проміжна сполука LVII можна одержати або подібними способами відповідно до опису стадії 1 методики одержання сполуки XLVII, або нуклеофільним заміщенням фторгрупи.

Стадія 2: Одержання проміжної сполуки LVIII:

Сульфонову кислоту можна перетворити у відповідний сульфонілхлорид реакцією з PCl<sub>3</sub>, POCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub>, або SOCl<sub>2</sub>.

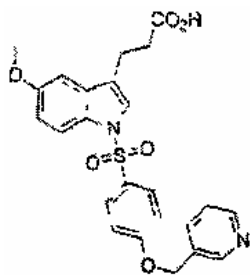
Стадія 3: Одержання проміжної сполуки LIX:

Сульфонілхлорид LVIII можна конденсувати з індольними проміжними сполуками 4 для одержання сполуки LIX.

Стадія 4: Одержання сполуки LX і LXI

Нітрильний замісник можна перетворити або в амід шляхом гідролізу або амін шляхом відновлення.

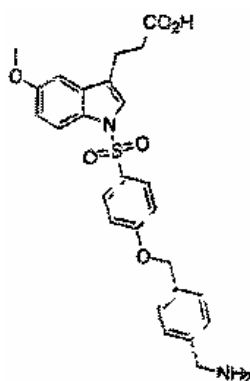
Приклад 126: Синтез 3-[5-метокси-1-[4-(піридин-3-ілметокси)-бензолсульфоніл]-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти 153



**153**

Сполуку 153 можна одержати способами, описаними на Схемі 23, застосовуючи 4-гідроксибензолсульфонову кислоту і 3-піридинметанол для одержання відповідного сульфонілхлорида. Проводили конденсування сульфонілхлорида з індольним замісником, описане на Схемі 7, 10, або 12.

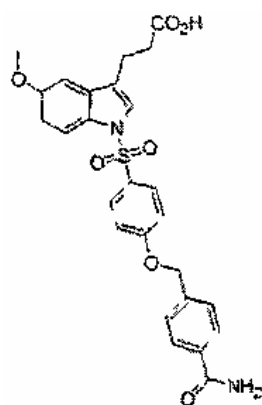
Приклад 127: Синтез 3-{1-[4-(4-амінометил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-метокси-1Н-індол-3-іл}-пропіонової кислоти 154



**154**

Сполуку 154 можна одержати шляхом відновлення нітрильної групи як описано на Схемі 25. Нітрильну функціональну групу можна одержати шляхом конденсування сульфонілхлорида з метиловим естером 5-метоксиіндол-3-пропіонової кислоти. Сульфонілхлорид можна одержати шляхом конденсування 4-гідроксибензолсульфонової кислоти з 4-ціанобензилбромідом.

Приклад 128: Синтез 3-{1-[4-(4-карбамоіл-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-метокси-1Н-індол-3-іл}-пропіонової кислоти 155

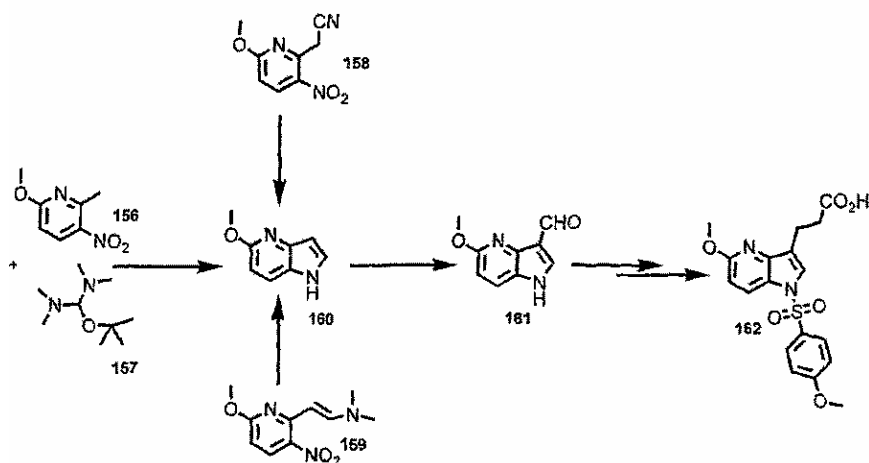


**155**

Сполуку 155 можна одержати шляхом гідроліза нітрильної групи як описано на Схемі 25. Нітрильну функціональну групу можна одержати шляхом конденсування сульфонілхлорида з метиловим естером 5-метоксиіндол-3-пропіонової кислоти. Сульфонілхлорид можна одержати шляхом конденсування 4-гідроксибензолсульфонової кислоти з 4-ціанобензилбромідом.

Приклад 129: Синтез сполуки 162:

Схема 26



Стадія 1: Одержання 5-метокси-1H-піроло[3,2-b]піридина 160 Вказану в заголовку сполуку можна одержати шляхом:

1. відновлювальної циклізації в сполуку 158 (M. Mieczyslaw et. al., Liebigs Ann Chem. 1988, 203-208; D. Mazeas et. al., Heterocycles, 1999, 50, 1065-80).

2. відновленням шляхом каталітичного гідрування і циклізації в умовах кип'ятіння із зворотнім холодильником з С-трет-бутоксi-тетра-N-метил-метандіаміном 157 (K.-H. Buchheit et al., J. Med. Chem, 1995, 2331-2338).

3. відновлювальної циклізації в сполуку 159 (S.A. Filla et al., J. Med Chem, 2003, 46, 3060-71).

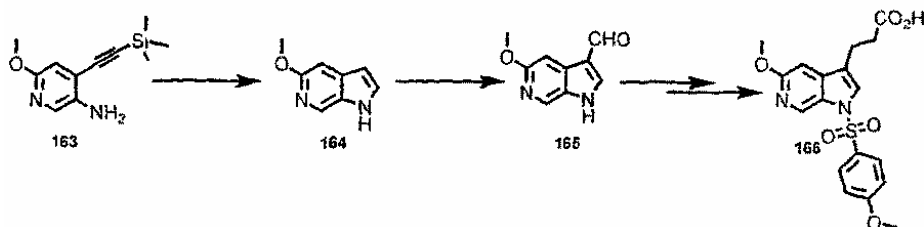
Стадія 2: Одержання 5-метокси-1H-піроло[3,2-b]піридин-3-карбальдегіда 161

Проміжну сполуку 161 можна одержати або шляхом реакції Вільсмаєра (K.-H. Buchheit et al., J. Med. Chem., 1995, 2331-2338) або з 1,3,5,7-тетрааза-адамантаном (D. Mazeas et. al., Heterocycles, 1999, 50, 1065-80).

Наступне перетворення для введення бокового ланцюга пропіонової кислоти і сульфонаміда можна досягти застосовуючи методики, описані на Схемі 7 або 12.

Приклад 130: Синтез сполуки 166:

Схема 27



Стадія 1: Одержання проміжної сполуки 164, 5-метокси-1H-піроло[2,3-с]піридина:

5-Метокси-1H-піроло[2,3-с]піридин 164 можна одержати шляхом циклізації 6-метокси-4-триметилсиланілетилініл-піридин-3-іламіна 163 з йодидом міді в ДМФА (D. Mazeas et. al., Heterocycles, 1999, 50, 1065-80).

Стадія 2: Одержання проміжної сполуки 165, 5-метокси-1H-піроло[2,3-с]піридин-3-карбальдегіда:

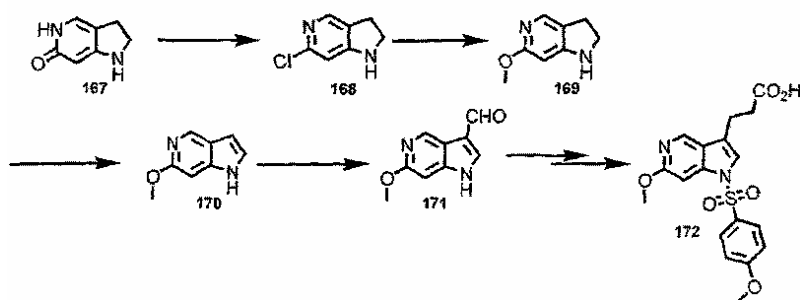
5-Метокси-1H-піроло[2,3-с]піридин-3-карбальдегід можна одержати зі сполуки 165 застосовуючи 1,3,5,7-тетрааза-адамантан в умовах кип'ятіння із зворотним холодильником з ДМФА (D. Mazeas et. al., Heterocycles, 1999, 50, 1065-80).

Наступне перетворення для введення бокового ланцюга пропіонової кислоти і сульфонаміда можна досягти застосовуючи методики, описані на Схемі 7 або 12.

Приклад 131: Синтез сполуки 172



Схема 28



Стадія 1: Одержання 168, 6-хлор-2,3-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридина:

1,2,3,5-Тетрагідро-піроло[3,2-с]піридин-6-он 167 можна перетворити в 6-хлор-2,3-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин 168 оксихлоридом фосфора (N.N. Bychikhina et. al., Chem. Heterocycl. Compds., 1982, 18, 356-360).

Стадія 2: Одержання 169, 6-Метокси-2,3-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридина:

6-Метокси-2,3-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин 169 можна одержати безпосереднім заміщенням групи хлора в сполуці 168 метоксидом натрію. (V.A. Azimov et.al., Chem. Heterocycl. Compd. 1981, 17, 1648-1653).

Стадія 3: Одержання 170, 6-метокси-1H-піроло[3,2-с]піридина:

6-Метокси-2,3-дигідро-1H-піроло[3,2-с]піридин 169 окислювали у відповідну сполуку 170 застосовуючи  $\text{MnO}_2$ . (V.A. Azimov et. al., Chem. Heterocycl. Compd. 1981, 17, 1648-1653).

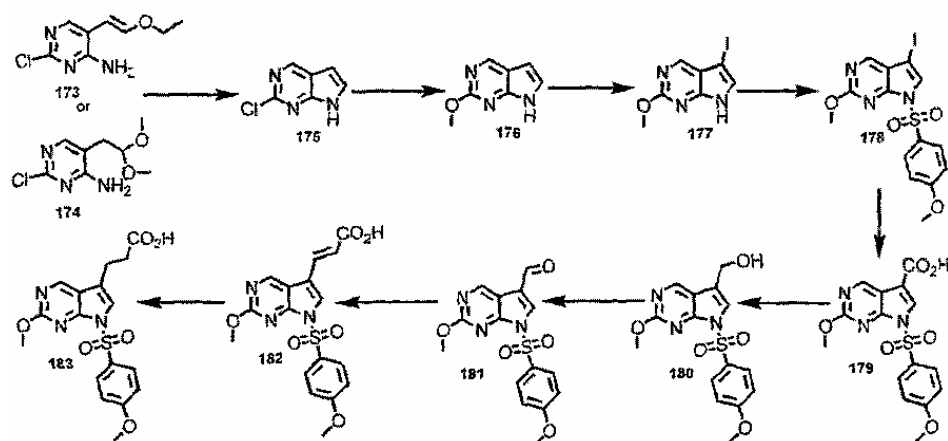
Стадія 4: Одержання 171, 6-метокси-1H-піроло[3,2-с]піридин-3-карбальдегіда:

6-Метокси-1H-піроло[3,2-с]піридин-3-карбальдегід одержували в умовах Вільсмаєра із сполуки 170. (N.N. Bychikhina et. al., Chem. Heterocycl. Compds., 1982, 18, 356-360).

Наступне перетворення для введення бокового ланцюга пропіонової кислоти і сульфонаміда можна досягти застосовуючи методики, описані на Схемі 7 або 12.

Приклад 132: Синтез сполуки 181

Схема 29



Стадія 1: Одержання сполуки 175

2-Хлор-7H-піроло[2,3-д]піримідин 175 можна одержати або з 2-хлор-5-(2-етокси-вініл)-піримідин-4-іламіна 173, або 2-хлор-5-(2,2-диметокси-етил)-піримідин-4-іламіна 174 (в умовах кип'ятіння із зворотнім холодильником в метанолі з концентрованою соляною кислотою (M. Cheung et al., Tet. Lett., 2001, 42, 999-1002).

Стадія 2: Одержання сполуки 176

Групу 2-хлора в 2-хлор-7H-піроло[2,3-д]піримідині 176 можна перетворити у відповідну метоксигрупу 76 нуклеофільним заміщенням групи хлора метоксидом натрію (F., Seela et. al., Liebigs Ann.Chem. 1985, 312-320).

Стадія 3: Одержання сполуки 177

Проміжну сполуку 177 можна одержати із сполуки 176 йодуванням сполуки 176 йодом з основою в N,N-диметилформамід при температурі навколишнього середовища. (T., Sakamoto, Takao et. al., J.Chem.Soc.Perkin Trans.I, 1996; 459-464).

Стадія 4: Одержання сполуки 178

Захист піролопіримідина 177 4-метоксибензолсульфонілхлоридом можна досягти шляхом двофазного конденсування застосовуючи водний розчин гідроксида натрію, або гідрід натрію в ДМФА.

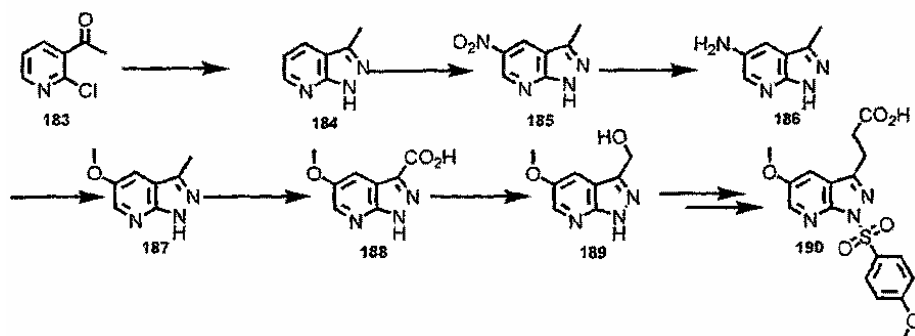
Стадія 5: Одержання сполуки 179

Функціональну групу 3-карбонової кислоти можна одержати депротонуванням реакцією Грігнарда з наступним додаванням  $\text{CO}_2$  і окисненням з одержанням бажаної проміжної сполуки з сполуки 177 (Y. Kondo, et. al. Heterocycles, 1996, 42, 205-8).

Наступне перетворення для введення бокового ланцюга пропіонової кислоти і сульфонаміду можна досягти застосовуючи методики, описані на Схемі 9.

Приклад 133: Синтез сполуки 190

Схема 30



Стадія 1: Синтез проміжної сполуки 184

Проміжну сполуку 184 можна одержати з 3-ацетил-2-хлорпіридину шляхом циклізації з метилгідазином. (B.M. Lynch et. al., Canadian Journal of Chemistry, 1988, 66, 420-8).

Стадія 2: Синтез проміжної сполуки 185

Проміжну сполуку 185 одержували нітруванням 5-положення азотною кислотою і сірчаною кислотою. (B.M. Lynch et.al., Canadian Journal of Chemistry, 1988, 66, 420-8).

Стадія 3: Синтез проміжної сполуки 186

Нітрогрупу відновлювали до відповідної аміногрупи із реагентами, такими як паладій на активованому вугіллі. (B.M. Lynch et. al., Canadian Journal of Chemistry, 1988, 66, 420-8).

Стадія 4: Синтез проміжної сполуки 187

Аміногрупу перетворювали у сіль діазонію нітратом натрію і концентрованою соляною кислотою. Іон діазонію гасили метанолом з одержанням відповідної метоксигрупи. (B.M. Lynch et. al., Canadian Journal of Chemistry, 1988, 66, 420-8).

Стадія 5: Синтез проміжної сполуки 188

3-Метильну групу окислювали окисненням  $\text{KMnO}_4$  до карбонової кислоти. (B.M. Lynch et.al., Canadian Journal of Chemistry, 1988, 66, 420-8).

Наступне перетворення для введення бокового ланцюга пропіонової кислоти і сульфонамиду можна досягти застосовуючи методики, описані на Схемі 9 для одержання бажаної сполуки 190.

Приклад 134: Кристалізація і кристалічні структури PPAR

Кожен з  $\text{PPAR}\alpha$ ,  $\text{PPAR}\delta$ , і  $\text{PPAR}\gamma$  був кристалізований і кристалічні структури були визначені і описані. Такі структури і атомні координати містяться в Базі даних протеїнів (PDB) (доступ до якої відкрито в мережі Інтернетна веб-сторінці [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)). Для  $\text{PPAR}\alpha$  закладені атомні координати знаходяться під кодами PDB 1KKQ, Xu, 2001, Nature 415, p813; для  $\text{PPAR}\delta$  - під кодами 1GWX, Xu, 1999, Mol Cell, 3, p397; і для  $\text{PPAR}\gamma$  - під кодами 1PRG, Nolle, et al., 1998, Nature, 395, p. 137. (Кожне з посилань, цитованих стосовно PPAR структур, включене до цього опису у повному обсязі у якості посилання). Доступні інші додаткові записи атомних координат, в яких PDB кодами депозитованих структур є: 1K7L, 1I7G, і 1KKQ для  $\text{PPAR}\alpha$ , 1PRG, 2PRG, 3PRG, 4PRG, 1K74, 1FM6, 1FM9, 1I71 і 1KNU для  $\text{PPAR}\gamma$ , 1GWX, 2GWX і 3GWX для  $\text{PPAR}\delta$ .

Окрім того, можна одержати високоякісні кристали PPAR шляхом кристалізації в описаних вище умовах. Після цього легко одержати структури застосовуючи описані структури у якості посилань. Послідовності, які кодують кожен PPAR одержували з NCBI LocusLink (в мережі Інтернет на веб-сторінці [www.ncbi.nih.gov/LocusLink](http://www.ncbi.nih.gov/LocusLink)). Реєстраційними номерами послідовностей є наступні: NM\_005036 (кДНК послідовність для  $\text{PPAR}\alpha$ ), NP\_005027 (протеїнова послідовність для  $\text{PPAR}\alpha$ ), NM\_015869 (кДНК послідовність для  $\text{PPAR}\gamma$  ізоформи 2), NP\_056953 (протеїнова послідовність для  $\text{PPAR}\gamma$  ізоформи 2), NM\_006238 (кДНК послідовність для  $\text{PPAR}\delta$ ), і NP\_006229 (протеїнова послідовність для  $\text{PPAR}\delta$ ). На основі цих послідовностей кодуючі послідовності можна виділити з кДНК бібліотеки застосовуючи відомі методики клонування. PPAR протеїни потім легко експресувати і очистити відомими способами.

У цьому випадку PPAR поліпептиди одержували шляхом PCR з кДНК бібліотеки (Invitrogen), і субклонували з одержанням структур для експресування. Шляхом експресування таких послідовностей одержували PPAR поліпептиди для кристалізації.

Додатково до умов, опублікованих для кристалізації кожного з PPAR, наступні кристалізаційні умови використовували для одержання співкристалів кожного з зв'язуючих доменів лігандів PPAR зі сполук Формули I. Послідовність зв'язуючого домена ліганда, що використовувалась для  $\text{PPAR}\alpha$  є наступною: GenBank база: NP\_005027 (протеїнова послідовність) і NM\_005036 (іРНК послідовність), зв'язуючий домен ліганда: амінокислотні залишки 196-468.

Зв'язуючий домен ліганда  $\text{PPAR}\gamma$ , який застосовували, відповідав наступним амінокислотним залишкам 174\_475 GenBank бази: NPJ305028 (протеїнова послідовність) і NM\_005037 (іРНК послідовність).

Зв'язуючий домен ліганда  $\text{PPAR}\delta$ , який застосовували, відповідав амінокислотам 165-441 GenBank бази: NP\_006229 (протеїнова послідовність) і NM\_306238 (іРНК послідовність).

Ілюстративні кристалізаційні умови для  $\text{PPAR}\gamma$ :

1. 2-молярним надлишком SRC-1 і 1мМ сполуки  
0,2М ацетат амонію, 0,1М Bistris, pH 6,5, 13-25% ПЕГ 4k, або  
0,2М ацетат амонію, 0,1М Hepes, pH 7,5, 13-25% ПЕГ 4k
2. 0,3-1мМ сполуки  
12-22% ПЕГ 8k, 0,2М ацетата Na, 0,1М Hepes pH 7,5; або  
0,6М-1,0М цитрат Na, 0,1М Hepes pH 7,5; або

0,9-1,4М сульфат амонію, 0,1М Hepes pH 7,5

Кристалізаційні умови для PPARальфа.

1. 2-молярним надлишком SRC-1 і 1мМ сполуки

9-30% ПЕГ 4К, 0,2М ацетат амонію, 0,1М цитрат, pH 5,6; або

17-30% ПЕГ 4к, 0,2М сульфат літію, 0,1М Tris/HCl, pH 8,5; або

22-30% ПЕГ 4к, 0,2М ацетат Na, 0,1М Tris/HCl, pH 8,5

2. співконцентрованою сполукою

0,6-1,0М сульфат літію, 0,1М Tris/HCl pH 8,5

Кристалізаційні умови для PPARдельта:

1. 2-молярним надлишком SRC-1 і співконцентрованою сполукою

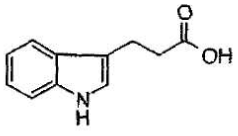
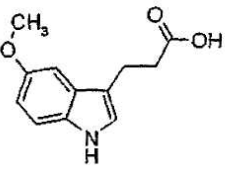
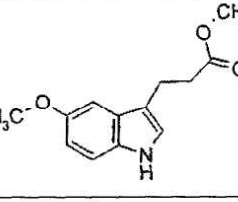
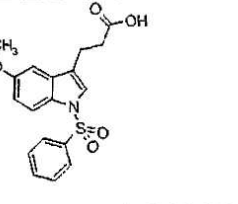
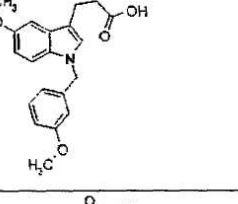
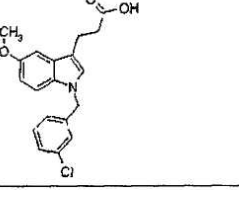
0,2-1,2М тартрат KNa, 2,5% 1,2 пропандіол, 0,1М Mes pH 5,5-6,5.

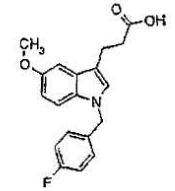
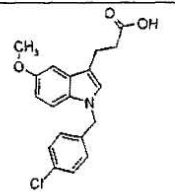
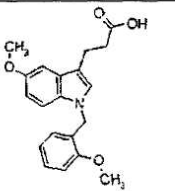
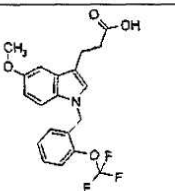
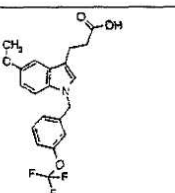
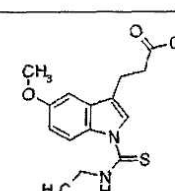
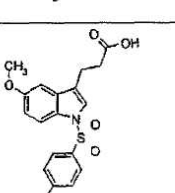
Показники рентгенівської дифракції співкристалів збирали за допомогою пристрою синхротронного випромінювання. Придатні показники дифракції мають вищу межу розрізняльну здатність 1,9Å-3,0Å, переважно 2,5Å або вищу, більш переважно 2,2Å або вищу, найбільш переважно 2,0Å або вищу. Тривимірні структури протеїнів визначали на основі показників дифракції на співкристалах шляхом способу молекулярного заміщення застосовуючи опубліковані структури у якості пошукових моделей. Рішення молекулярного заміщення структур протеїнів потім корегувались і застосовувались для вираховування малі різнці Фур'є. Мапи різнці Фур'є є основою для визначення зв'язуючої геометрії сполуки. Орієнтацію і структури сполуки на сайті зв'язування протеїна ліганда визначали на основі інформації, одержаної на основі показників дифракції співкристалів. Фахівець у галузі зможе інтерпретувати показники рентгенівської дифракції на основі структур сполуки, які приймали участь в дослідженнях співкристалізації. Молекули води, які міцно зв'язані з протеїнами є невід'ємними частинами структур протеїнів. Вони також можуть бути вирішальними медіаторами взаємодій протеїн-ліганд. Такі водні молекули називають "структурною водою". Молекули структурної води вбудовані в структурну модель на основі мап різнці Фур'є шляхом багаторазового процесу корегування. Структури комплексу сполука-протеїн, які включали молекули структурної води, корегувались відносно показників дифракції на співкристалах багаторазово проводячи обчислювальну кристалографічну методику з одержанням координат атомів для подальшої конструювання ліганда.

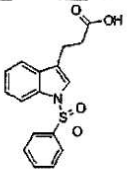
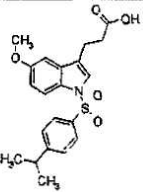
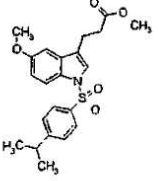
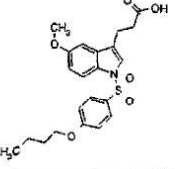
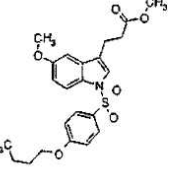
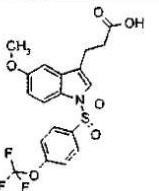
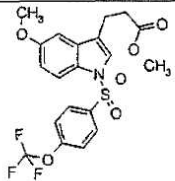
Приклад 135: Ілюстративні сполуки Формули I.

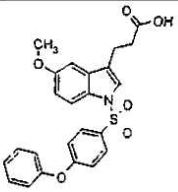
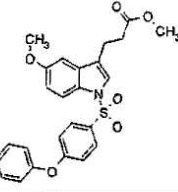
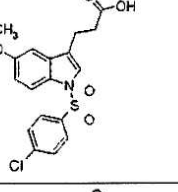
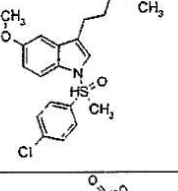
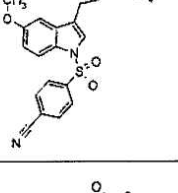
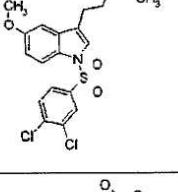
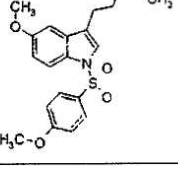
Структури, назва IUPAC і молекулярна маса синтезованих ілюстративних сполук Структури I наведені нижче в Таблиці 1.

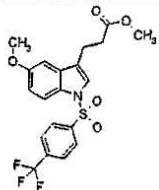
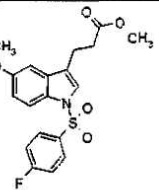
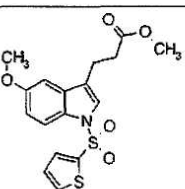
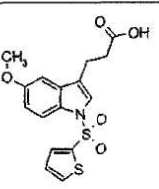
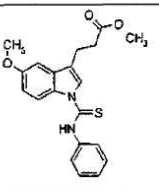
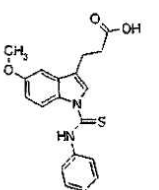
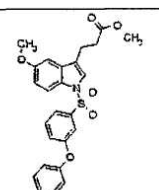
Таблиця 1

№	Структура	Молек. маса	Назва IUPAC
28		189,2	3-(1H-індол-3-іл)-пропіонова кислота
96		219,2	3-(5-Метокси-1H-індол-3-іл)-пропіонова кислота
4		233,3	3-(5-Метокси-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти метиловий естер
29		359,4	3-(1-Бензолсульфоніл-5-метокси-1H-індол-3-іл)-пропіонова кислота
30		339,4	3-[5-Метокси-1-(3-метокси-бензил)-1H-індол-3-іл]-пропіонова кислота
31		343,8	3-[1-(3-Хлор-бензил)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонова кислота

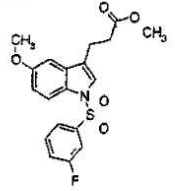
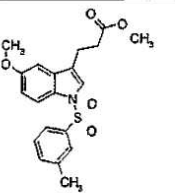
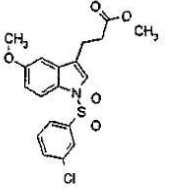
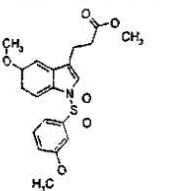
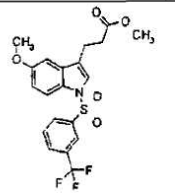
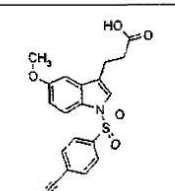
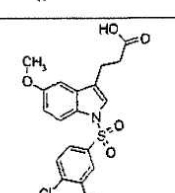
32		327,3	3-[1-(4-Фтор-бензил)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
33		343,8	3-[1-(4-Хлор-бензил)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
34		339,4	3-[5-Метокси-1-(2-метокси-бензил)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
35		393,4	3-[5-Метокси-1-(2-трифторметокси-бензил)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
36		393,4	3-[5-Метокси-1-(3-трифторметокси-бензил)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
37		306,4	3-(1-Етилтіокарбамоїл-5-метокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонова кислота
38		373,4	3-[5-Метокси-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота

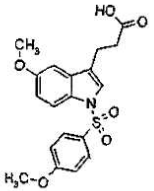
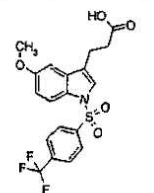
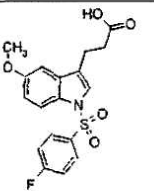
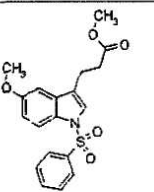
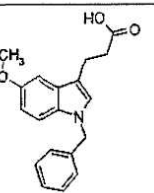
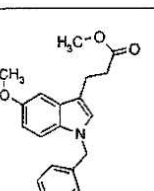
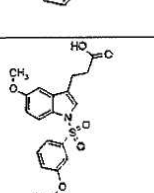
97		329,4	3-(1-Бензолсульфоніл-1Н-індол-3-іл)-пропіонова кислота
41		401,5	3-[1-(4-Ізопропіл-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
40		415,5	Метилловий естер 3-[1-(4-ізопропіл-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти
43		431,5	3-[1-(4-Бутокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
42		445,5	Метилловий естер 3-[1-(4-бутокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти
45		443,4	3-[5-Метокси-1-(4-трифторметокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
44		457,4	Метилловий естер 3-[5-метокси-1-(4-трифторметокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти

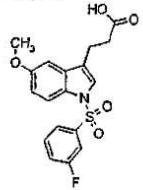
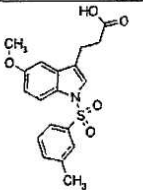
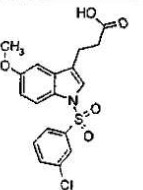
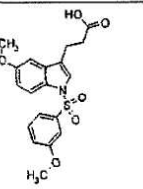
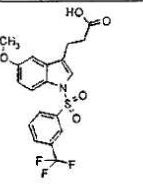
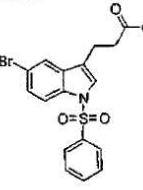
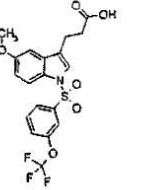
47		451,5	3-[5-Метокси-1-(4-фенокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
46		465,5	Метилловий естер 3-[5-метокси-1-(4-фенокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти
49		393,8	3-[1-(4-Хлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
48		407,9	Метилловий естер 3-[1-(4-хлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти
50		398,4	Метилловий естер 3-[1-(4-ціано-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти
52		442,3	Метилловий естер 3-[1-(3,4-дихлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти
5		403,4	Метилловий естер 3-[5-метокси-1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти

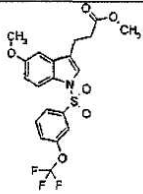
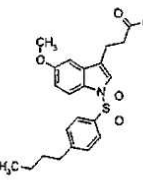
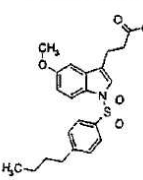
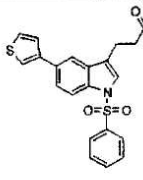
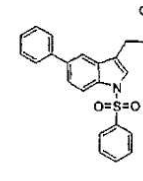
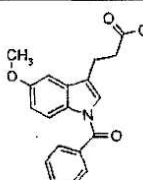
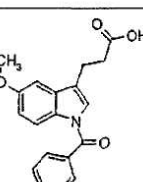
54		441,4	Метиловий естер 3-[5-метокси-1-(4-трифторметил-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти
56		391,4	Метиловий естер 3-[1-(4-фтор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти
72		379,4	Метиловий естер 3-[5-метокси-1-(тіофен-2-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти
73		365,4	3-[5-Метокси-1-(тіофен-2-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
74		368,4	Метиловий естер 3-(5-метокси-1-фенілтіакарбамоіл-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти
75		354,4	3-(5-Метокси-1-фенілтіакарбамоіл-1Н-індол-3-іл)-пропіонова кислота
58		465,5	Метиловий естер 3-[5-метокси-1-(3-фенокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти

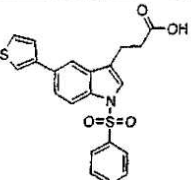
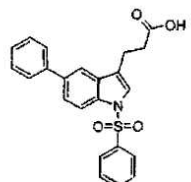
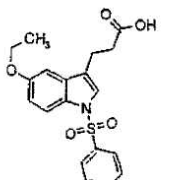
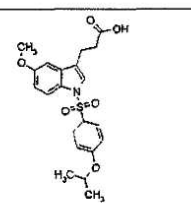
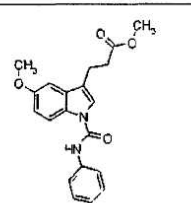
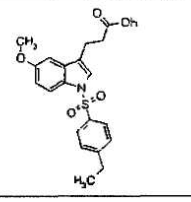
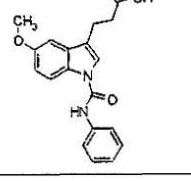


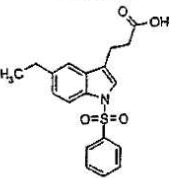
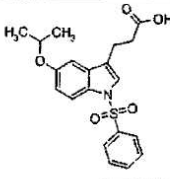
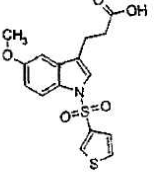
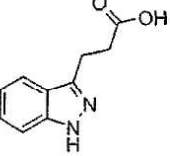
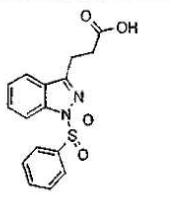
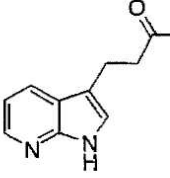
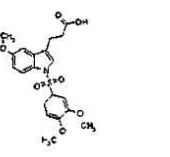
60		391,4	Метиловий естер 3-[1-(3-фтор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти
62		387,4	Метиловий естер 3-[5-Метокси-1-(толуол-3-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти
64		407,9	Метиловий естер 3-[1-(3-хлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти
66		403,4	Метиловий естер 3-[5-метокси-1-(3-метокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти
68		441,4	Метиловий естер 3-[5-метокси-1-(3-трифторметил-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонової кислоти
51		384,4	3-[1-(4-Ціано-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
53		428,3	3-[1-(3,4-Дихлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота

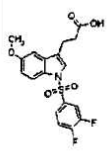
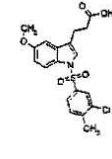
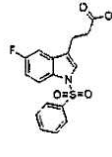
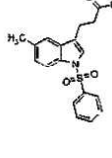
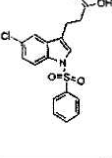
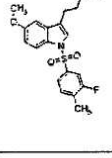
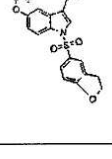
1		389,4	3-[5-Метокси-1-(4-метокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
55		427,4	3-[5-Метокси-1-(4-трифторметил-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
57		377,4	3-[1-(4-Фтор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
98		373,4	Метиловий естер 3-(1-бензолсульфоніл-5-метокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти
71		309,4	3-(1-Бензил-5-метокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонова кислота
70		323,4	Метиловий естер 3-(1-бензил-5-метокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти
59		451,5	3-[5-Метокси-1-(3-фенокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота

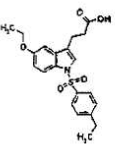
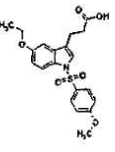
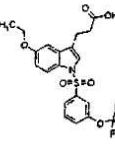
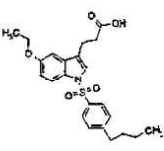
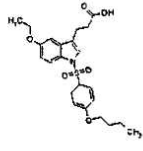
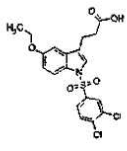
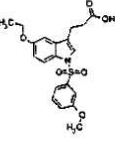
61		377,4	3-[1-(3-Фтор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
63		373,4	3-[5-Метокси-1-(толуол-3-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
65		393,8	3-[1-(3-Хлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
67		389,4	3-[5-Метокси-1-(3-метокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
69		427,4	3-[5-Метокси-1-(3-трифторметил-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
90		408,3	3-(1-Бензолсульфоніл-5-бром-1Н-індол-3-іл)-пропіонова кислота
79		443,4	3-[5-Метокси-1-(3-трифторметокси-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота

i 78		457,4	Метиловий естер 3-[5-метокси-1-(3-трифторметокси-бензолсульфоніл)-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти
77		415,5	3-[1-(4-Бутил-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонова кислота
76		429,5	Метиловий естер 3-[1-(4-бутил-бензолсульфоніл)-5-метокси-1H-індол-3-іл]-пропіонової кислоти
91		425,5	Метиловий естер 3-(1-бензолсульфоніл-5-тіофен-3-іл-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти
93		419,5	Метиловий естер 3-(1-бензолсульфоніл-5-феніл-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти
80		337,4	Метиловий естер 3-(1-бензоіл-5-метокси-1H-індол-3-іл)-пропіонової кислоти
81		323,3	3-(1-Бензоіл-5-метокси-1H-індол-3-іл)-пропіонова кислота

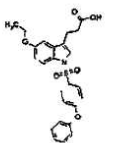
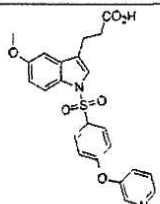
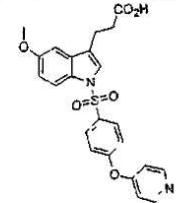
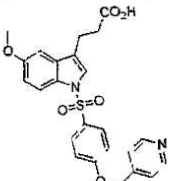
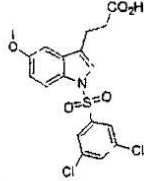
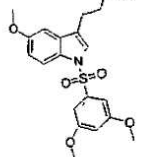
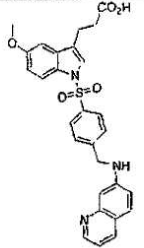
92		411,5	3-(1-Бензолсульфоніл-5-тіофен-3-іл-1Н-індол-3-іл)-пропіонова кислота
94		405,5	3-(1-Бензолсульфоніл-5-феніл-1Н-індол-3-іл)-пропіонова кислота
82		373,4	3-(1-Бензолсульфоніл-5-етокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонова кислота
83		417,5	3-[1-(4-Ізопропокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
84		352,4	Метилловий естер 3-(5-метокси-1-фенілкарбамоїл-1Н-індол-3-іл)-пропіонової кислоти
86		387,5	3-[1-(4-Етил-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
85		338,4	3-(5-Метокси-1-фенілкарбамоїл-1Н-індол-3-іл)-пропіонова кислота

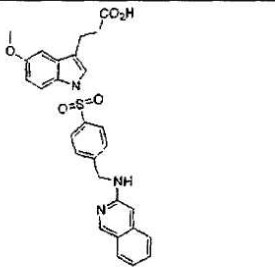
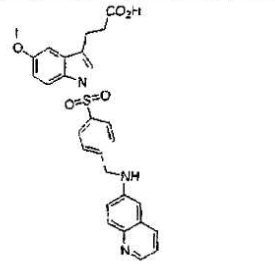
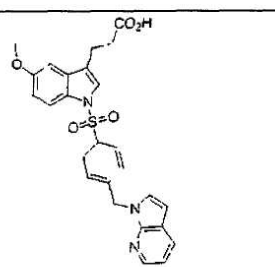
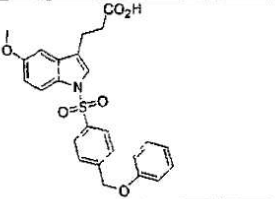
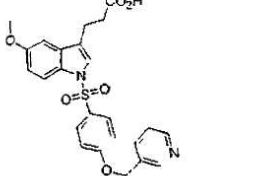
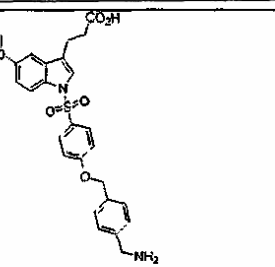
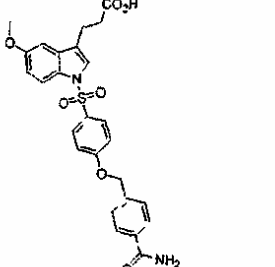
6		357,4	3-(1-Бензолсульфоніл-5-етил-1Н-індол-3-іл)-пропіонова кислота
22		387,5	3-(1-Бензолсульфоніл-5-ізопропокси-1Н-індол-3-іл)-пропіонова кислота
99		365,4	3-[5-Метокси-1-(тіофен-3-сульфоніл)-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
16		190,2	Індазол-3-пропіонова кислота
39		330,4	3-(1-бензолсульфоніл-1Н-індазол-3-іл)-пропіонова кислота
95		190,2	3-(1Н-Піроло[2,3-в]піридин-3-іл)-пропіонова кислота
101		419,5	3-[1-(3,4-Диметокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота

102		396,4	3-[1-(3,4-Дифтор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
103		407,8	3-[1-(3-Хлор-4-метил-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
104		347,5	3-[1-(Бензолсульфоніл)-5-фтор-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
105		323,2	3-[1-(Бензолсульфоніл)-5-метил-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
106		363,7	3-[1-(Бензолсульфоніл)-5-хлор-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
107		391,3	3-[1-(3-Фтор-4-метил-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
108		401,2	3-[1-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-сульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота

109		401,5	3-[1-(4-Етил-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
110		403,6	3-[1-(4-Метокси-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
111			3-[1-(3-Трифторметокси-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
112		429,4	3-[1-(4-Бутил-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
113		445,5	3-[1-(4-Бутокси-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
114		442,2	3-[1-(3,4-Дихлор-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
115		403,5	3-[1-(3-Метокси-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота



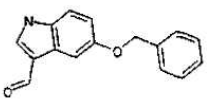
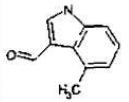
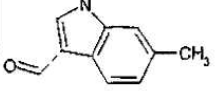
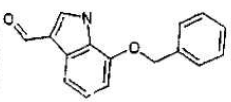
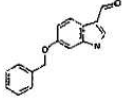
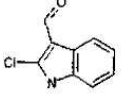
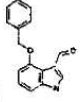
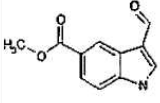
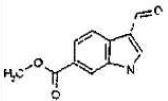
116		465,3	3-[1-(4-Фенокси-бензолсульфоніл)-5-етокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
143		452,58	3-{5-Метокси-1-[4-(піридин-3-ілокси)-бензолсульфоніл]-1Н-індол-3-іл}-пропіонова кислота
144		452,58	3-{5-Метокси-1-[4-(піридин-4-ілокси)-бензолсульфоніл]-1Н-індол-3-іл}-пропіонова кислота
145		466,51	3-{5-Метокси-1-[4-(піридин-4-ілметокси)-бензолсульфоніл]-1Н-індол-3-іл}-пропіонова кислота
146		428,29	3-[1-(3,5-Дихлор-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
147		419,45	3-[1-(3,5-Диметокси-бензолсульфоніл)-5-метокси-1Н-індол-3-іл]-пропіонова кислота
148		515,58	3-{5-Метокси-1-[4-(хінолін-7-іламінометил)-бензолсульфоніл]-1Н-індол-3-іл}-пропіонова кислота

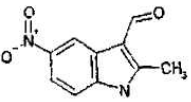
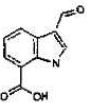
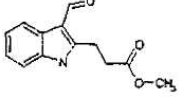
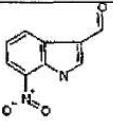
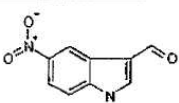
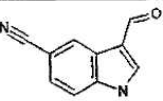
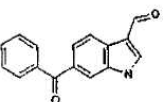
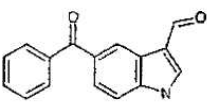
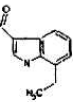
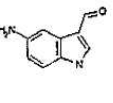
149		515,58	3-{1-[4-(Ізохінолін-3-іламінометил)-бензолсульфоніл]-5-метокси-1Н-індол-3-іл}-пропіонова кислота
150		515,58	3-{5-Метокси-1-[4-(хінолін-6-іламінометил)-бензолсульфоніл]-1Н-індол-3-іл}-пропіонова кислота
151		489,54	3-{5-Метокси-1-(4-піроло[2,3-в]піридин-1-ілметил-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл}-пропіонова кислота
152		465,53	3-{5-Метокси-1-(4-феноксиметил-бензолсульфоніл)-1Н-індол-3-іл}пропіонова кислота
153		466,51	3-{5-Метокси-1-[4-(піридин-3-ілметокси)-бензолсульфоніл]-1Н-індол-3-іл}-пропіонова кислота
154		494,57	3-{1-[4-(4-амінометил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-метокси-1Н-індол-3-іл}-пропіонова кислота
155		508,55	3-{1-[4-(4-карбамоіл-бензилокси)-бензолсульфоніл]-5-метокси-1Н-індол-3-іл}-пропіонова кислота

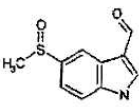
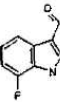
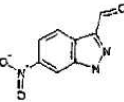
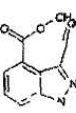
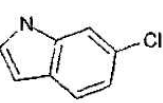
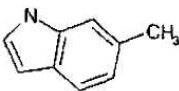
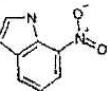
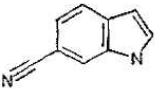
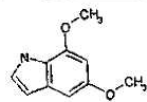
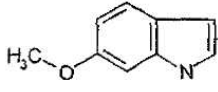
Визначали агоністичну активність ілюстративних сполук з Таблиці 1 і показники наведені в Таблиці 2, де "+" означає активність <10мкМ, і "-" означає >10мкМ. Активність визначали способом, описаним в Прикладі 1.

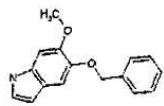
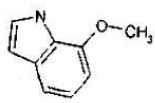
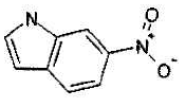
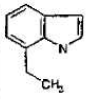
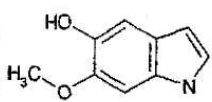
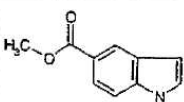
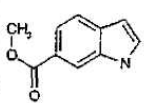
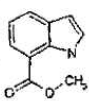
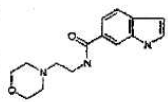
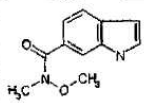
№ сполуки	Агоніст PPAR $\alpha$ (мкМ)	Агоніст PPAR $\delta$ (мкМ)	Агоніст PPAR $\gamma$ (мкМ)
29	+	+	+
97	-	-	-
39	-	-	-
43	+	+	+
49	+	+	+
75	-	-	-
53	+	+	+
71	+	-	-
79	+	+	+
77	+	+	+
81	+	-	-
92	+	-	+
82	+	+	
85	-	-	-
6	-	-	+

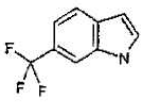
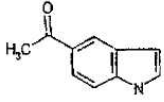
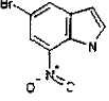
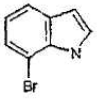
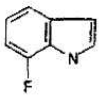
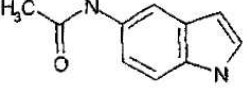
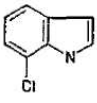
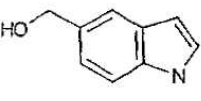
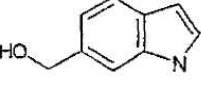
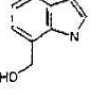
Таблиця 3

Молекулярна структура	Молекулярна маса	Молекулярна назва
	251,284	5-бензилоксиіндол-3-карбоксальдегід
	159,187	4-метиліндол-3-альдегід
	159,187	6-метиліндол-3-карбоксальдегід
	251,284	7-бензилоксиіндол-3-карбоксальдегід
	251,284	6-бензилоксиіндол-3-карбоксальдегід
	179,605	2-хлор-1Н-індол-3-карбальдегід
	251,284	4-бензилоксиіндол-3-карбоксальдегід
	203,196	метиловий естер 3-форміліндол-5-карбонової кислоти
	203,196	метил 3-форміліндол-6-карбоксилат

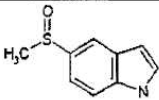
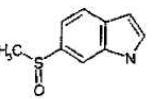
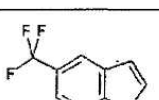
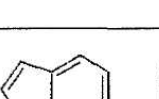
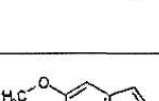
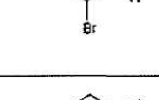
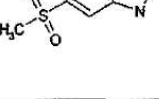
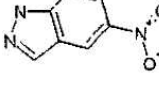
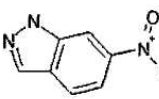
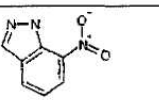
	204,184	3-форміл-2-метил-5-нітроіндол
	189,169	3 –форміл-1Н-індол-7-карбонова кислота
	231,25	TIMTEC-BB ST002282
	190,157	7-нітроіндол-2-карбоксальдегід
	190,157	5-нітроіндол-3- карбоксальдегід
	170,17	5-ціаноіндол-3-альдегід
	249,268	6-бензоіл-1Н-індол-3-карбоксальдегід
	249,268	5 -бензоіл-1Н-індол-3-карбоксальдегід
	173,214	7-етил-1Н-індол-3-карбоксальдегід
 СН	196,636	гідрохлорид 5-аміно-1Н-індол-3-карбоксальдегіда


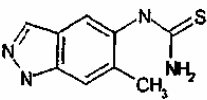
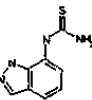
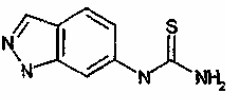
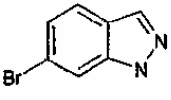
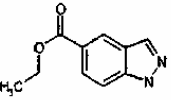
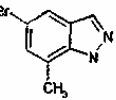
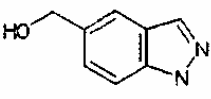
	207,252	5-метилсульфініліндол-3-карбоксальдегід
	163,15	7-фторіндол-3-карбоксальдегід
	191,145	6-нітро-1Н-індазол-3-карбальдегід
	204,184	метил-3-AL-4-індазол карбоксилат
	151,595 i	6-хлоріндол
	131,177	6-метиліндол
	162,147	7-нітроіндол
	142,16	6-ціаноіндол
	177,202	5,7-диметоксиіндол
	147,176	6-метоксиіндол

	253,299	5-бензилокси-6-метоксиіндол
	147,176	7-метоксиіндол
	162,147	6-нітроіндол
	145,204	7-етиліндол
	163,175	5-гідрокси-6-метоксиіндол
	175,186	метиліндол-5-карбоксилат
	175,186	метиліндол-6-карбоксилат
	175,186	метиліндол-7-карбоксилат
	273,334	N-(4-морфоліноетил)індол-6-карбоксамід
	204,228	N-метокси-N-метил-індол-6-карбоксамід

		
	159,187	5-ацетиліндол
	241,044	5-бром-7-нітроіндол
	196,046	7-броміндол
	135,14	7-фторіндол
	174,202	5-ацетамідіндол
	151,595	7-хлоріндол
	147,176	індол-5-метанол
	147,176	індол-6-метанол
	147,176	індол-7-метанол

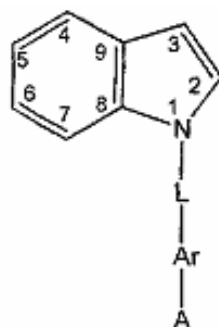


	179,242	5-метилсульфініліндол
	179,242	6-метилсульфініліндол
	185,147	5-(трифторметил)індол
	191,257	N-(1H-індол-6-іл)тіосечовина
	226,072	7-бром-5-метоксиіндол
	195.,241	6-(метилсульфоніл)-1H-індол
	163,135	5-нітроіндазол
	163,135	6-нітроіндазол
	163.135	7-нітроіндазол
	183,213	ACB-BLOCKS PYR-0331

	183,213	ACB-BLOCKS PYR-0332
	206,272	N-(6-метил-1H-індазол-5-іл)тіосечовина
	192,245	N-(1H-індазол-7-іл)тіосечовина
	192,245	N-(1H-індазол-6-іл)тіосечовина
	197,035	6-броміндазол
	190,201	етил 1H-індазол-5-карбоксилат
	211,061	CBI-BB ZERO/005553
	148,164	5-гідроксиметил-1H-індазол

Додаткові ілюстративні сполуки Формули I описані в Таблиці 4. В Таблиці 4 описані ілюстративні сполуки через зазначення замісників для кожного з біциклічних ядер, представлених в Короткому описі винаходу за винятком того, що замісники на азоті (N) в 6-членному кільці виключені, і 6-членне кільце включає принаймні один алкокси або тіоетерний замісник в 5 або 6 положенні. Тож, наприклад, для біциклічного ядра, яке містить N в 5 положенні, придатні тільки ті комбінації замісників, які не мають замісника в 5-положенні і містять алкокси або тіоетер в 6-положенні. Якщо жодного замісника не зазначено для положення кільця, має бути зрозумілим, що замісник відсутній якщо атомом кільця в цьому положенні є N, і замісник є H якщо атомом кільця в цьому положенні є вуглець (C). Всі сполуки містять -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- лінкер в 3 положенні; таким чином 3-замісник в Таблиці 4 є замісником, приєднаним до цього лінкера.

Нумерація атомів кільця, що вживається тут, включно із Таблицею 4, представлена на нижченаведеній структурі. Ця структура містить індолільну циклічну структуру, але, як використовується тут, при нумерації інших біциклічних структур використовуються ті ж номери для відповідних атомів. Окрім того, структура демонструє замісники в 1 положенні, вказані в Таблиці 4, де L є групою лінкера, приєднаною до біциклічного ядра, Ar є ароматичною групою (тобто, арилом або гетероарилом), і A означає замісник або замісники на ароматичній групі.



Таблиця 4

1			3	5	6
L'	Ar	A			
SO <sub>2</sub>	феніл		COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> #208#	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	

SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл		COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів	COOH	метокси	

		з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил			
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	COOH	метокси	
CO	феніл		COOH	метокси	
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	феніл	галозаміщений алкіл	COOH	метокси	
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси #209#	COOH	метокси	
CO	феніл	галозаміщений алкокси	COOH	метокси	
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH	метокси	
CO	феніл	F	COOH	метокси	
CO	феніл	F, F	COOH	метокси	
CO	феніл	F, Cl	COOH	метокси	
CO	феніл	Cl	COOH	метокси	
CO	феніл	Cl, Cl	COOH	метокси	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	COOH	метокси	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	COOH	метокси	
CO	піридиніл		COOH	метокси	

CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	COOH	метокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH	метокси	
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	COOH	метокси	
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	метокси	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH	метокси	
CO	піридиніл	F	COOH	метокси	
CO	піридиніл	F, F	COOH	метокси	
CO	піридиніл	F, Cl	COOH	метокси	
CO	піридиніл	Cl	COOH	метокси	
CO	піридиніл	Cl, Cl	COOH	метокси	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	COOH	метокси	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	COOH	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл		COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	

SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл		COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Flalo заміщений алкокси	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	COOH	етокси	

SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	COOH	етокси	
CO	феніл		COOH	етокси	
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	COOH	етокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH	етокси	
CO	феніл	галозаміщений алкіл	COOH	етокси	
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH	етокси	
CO	феніл	галозаміщений алкокси	COOH	етокси	
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
CO	феніл		COOH	етокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH	етокси	
CO	феніл	F	COOH	етокси	
CO	феніл	F, F	COOH	етокси	
CO	феніл	F, Cl	COOH	етокси	
CO	феніл	Cl	COOH	етокси	
CO	феніл	Cl, Cl	COOH	етокси	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	COOH	етокси	



CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	COOH	етокси	
CO	піридиніл		COOH	етокси	
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	COOH	етокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH	етокси	
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	COOH	етокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH	етокси	
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	COOH	етокси	
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	етокси	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH	етокси	
CO	піридиніл	F	COOH	етокси	
CO	піридиніл	F, F	COOH	етокси	
CO	піридиніл	F, Cl	COOH	етокси	
CO	піридиніл	Cl	COOH	етокси	
CO	піридиніл	Cl, Cl	COOH	етокси	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	COOH	етокси	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	COOH	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл		COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	COOH	пропокси	

SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл		COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	

SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> allyl	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	COOH	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	COOH	пропокси	
CO	феніл		COOH	пропокси	
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	феніл	галозаміщений алкіл	COOH	пропокси	
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH	пропокси	
CO	феніл	галозаміщений алкокси	COOH	пропокси	
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH	пропокси	
CO	феніл	F	COOH	пропокси	
CO	феніл	F, F	COOH	пропокси	
CO	феніл	F, Cl	COOH	пропокси	
CO	феніл	Cl	COOH	пропокси	

CO	феніл	Cl, Cl	COOH	пропокси	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково subst. Арил	COOH	пропокси	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	COOH	пропокси	
CO	піридиніл		COOH	пропокси	
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	COOH	пропокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH	пропокси	
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	COOH	пропокси	
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	пропокси	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH	пропокси	
CO	піридиніл	F	COOH	пропокси	
CO	піридиніл	F, F	COOH	пропокси	
CO	піридиніл	F, Cl	COOH	пропокси	
CO	піридиніл	Cl	COOH	пропокси	
CO	піридиніл	Cl, Cl	COOH	пропокси	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	COOH	пропокси	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений	COOH	пропокси	

		гетероарил			
SO <sub>2</sub>	феніл		COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	F	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(1 to 4 linearly linked atom linlcer)-необов'язково заміщений гетероарил	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл		COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	

SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл		COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	галозаміщений алкіл	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	галозаміщений алкокси	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH	-SCH <sub>3</sub>	

CO	феніл	F	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	F, F	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	F, Cl	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	Cl	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	Cl, Cl	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
	піридиніл		COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	F	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	F, F	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	F, Cl	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	Cl	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	Cl, Cl	COOH	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений	COOH	-SCH <sub>3</sub>	

		арил			
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	COOH	-SCH <sub>3</sub>	I
SO <sub>2</sub>	феніл		COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	F	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	plienyl	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл		COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	



SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -CS алкокси	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл		COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	галозаміщений алкіл	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	галозаміщений алкокси	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	

CO	феніл	CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	F	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	F, F	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	F, Cl	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	Cl	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	Cl, Cl	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл		COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	F	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	F, F	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	F	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	

CO	піридиніл	Cl, Cl	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	Cl, Cl	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	COOH	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл		тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-	тетразол	метокси	

		необов'язково заміщений гетероарил			
SO <sub>2</sub>	піридиніл		тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	тетразол	метокси	
so	феніл		тетразол	метокси	
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
CO	феніл	галозаміщений алкіл	тетразол	метокси	
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	метокси	

CO	феніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	тетразол	метокси	
CO	феніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	тетразол	метокси	
CO	феніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	тетразол	метокси	
CO	феніл	$\text{C}_5\text{-C}_8$ алкокси	тетразол	метокси	
CO	феніл	галозаміщений алкокси	тетразол	метокси	
CO	феніл	$\text{CH}_3$	тетразол	метокси	
CO	феніл	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	тетразол	метокси	
CO	феніл	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	тетразол	метокси	
CO	феніл	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	тетразол	метокси	
CO	феніл	$\text{C}_5\text{-C}_8$ алкіл	тетразол	метокси	
CO	Phenyi	F	тетразол	метокси	
CO	феніл	F, F	тетразол	метокси	
CO	феніл	F, Cl	тетразол	метокси	
CO	феніл	Cl	тетразол	метокси	
CO	феніл	Cl, Cl	тетразол	метокси	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	тетразол	метокси	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково subst. гетероарил	тетразол	метокси	
CO	піридиніл		тетразол	метокси	
CO	піридиніл	$\text{CF}_3$	тетразол	метокси	
CO	піридиніл	$\text{CH}_2\text{CF}_3$	тетразол	метокси	
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	тетразол	метокси	
CO	піридиніл	$\text{OCH}_3$	тетразол	метокси	
CO	піридиніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_3$	тетразол	метокси	
CO	піридиніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	тетразол	метокси	
CO	піридиніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	тетразол	метокси	
CO	піридиніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	тетразол	метокси	
co	піридиніл	$\text{C}_5\text{-C}_8$ алкокси	тетразол	метокси	
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	тетразол	метокси	
CO	піридиніл	$\text{CH}_3$	тетразол	метокси	
CO	піридиніл	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	тетразол	метокси	
CO	піридиніл	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	тетразол	метокси	

CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	метокси	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол	метокси	
CO	піридиніл	F	тетразол	метокси	
CO	піридиніл	F, F	тетразол	метокси	
CO	піридиніл	F, Cl	тетразол	метокси	
CO	піридиніл	Cl	тетразол	метокси	
CO	піридиніл	Cl, Cl	тетразол	метокси	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	тетразол	метокси	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	тетразол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл		тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів	тетразол	етокси	

		з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил			
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл		тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	Pyridiny]	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	тетразол	етокси	
so	феніл		тетразол	етокси	

CO	феніл	CF <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
CO	феніл	галозаміщений алкіл	тетразол	етокси	
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CE <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол	етокси	
CO	феніл	галозаміщений алкокси	тетразол	етокси	
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол	етокси	
CO	феніл	F	тетразол	етокси	
CO	феніл	F, F	тетразол	етокси	
CO	феніл	F, Cl	тетразол	етокси	
CO	феніл	Cl	тетразол	етокси	
CO	феніл	Cl, Cl	тетразол	етокси	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	тетразол	етокси	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	тетразол	етокси	
CO	піридиніл		тетразол	етокси	
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	тетразол	етокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	



CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол	етокси	
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	тетразол	етокси	
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	етокси	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол	етокси	
CO	піридиніл	F	тетразол	етокси	
CO	піридиніл	F, F	тетразол	етокси	
CO	піридиніл	F, Cl	тетразол	етокси	
CO	піридиніл	Cl	тетразол	етокси	
CO	піридиніл	Cl, Cl	тетразол	етокси	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	тетразол	етокси	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	тетразол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл		тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F	тетразол	пропокси	

SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл		тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково subst. Арил	тетразол	пропокси	

SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково subst. heteroarvl	тетразол	пропокси	
CO	феніл		тетразол	пропокси	
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	феніл	галозаміщений алкіл	тетразол	пропокси	
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол	пропокси	
CO	феніл	галозаміщений алкокси	тетразол	пропокси	
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	феніл	CH CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол	пропокси	
CO	феніл	F	тетразол	пропокси	
CO	феніл	F, F	тетразол	пропокси	
CO	феніл	F, Cl	тетразол	пропокси	
CO	феніл	Cl	тетразол	пропокси	
CO	феніл	Cl, Cl	тетразол	пропокси	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	тетразол	пропокси	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	тетразол	пропокси	
CO	піридиніл		тетразол	пропокси	
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	тетразол	пропокси	

CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол	пропокси	
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	тетразол	пропокси	
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	пропокси	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол	пропокси	
CO	піридиніл	F	тетразол	пропокси	
CO	піридиніл	F, F	тетразол	пропокси	
CO	піридиніл	F, Cl	тетразол	пропокси	
CO	піридиніл	Cl	тетразол	пропокси	
CO	піридиніл	Cl, Cl	тетразол	пропокси	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	тетразол	пропокси	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	тетразол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл		тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол	-SCF <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCF <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	

SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	F	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл		тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	

SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково subst. heteroarvl	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл		тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	галозаміщений алкіл	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCF <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	галозаміщений алкокси	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	F	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	F, F	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	F, Cl	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	Cl	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	Cl, Cl	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	

		гетероарил			
CO	pvridinyl		тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	F	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	F, F	тетразол		
CO	піридиніл	F, Cl	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	Cl	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	Cl, Cl	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	тетразол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл		тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	

SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	C5-CS алкіл	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	F	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл		тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	



SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл		тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	галозаміщений алкіл	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	галозаміщений алкокси	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	F	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	F, F	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	F, Cl	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	Cl	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	Cl, Cl	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	

		необов'язково заміщений арил			
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл		тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	F	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	F, F	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	F, Cl	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	Cl	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	Cl, Cl	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	тетразол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл		3-гідрокси-ізоксазол	метокси	

SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	

			ізоксазол		
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл		3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	

SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	феніл		3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	феніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	

			ізоксазол		
CO	феніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	феніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	феніл	$\text{C}_5\text{-C}_8$ алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	феніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	феніл	$\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	феніл	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	феніл	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	феніл	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	феніл	$\text{C}_5\text{-C}_8$ алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	феніл	F	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	феніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	феніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	феніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	феніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	1
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	

CO	піридиніл		3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	піридиніл	F	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	піридиніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	піридиніл	F, Cl	3-гідрокси-	метокси	

			ізоксазол		
CO	піридиніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	піридиніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол	метокси	
SO <sub>2</sub>	феніл		3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH-CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	



SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл		3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	

			ізоксазол		
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-	ізоксазол	етокси	

		необов'язково заміщений гетероарил			
CO	феніл		3-гідрокси- ізоксазол	етокси	
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол	етокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол	етокси	
CO	феніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси- ізоксазол	етокси	
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол	етокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол	етокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол	етокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол	етокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол	етокси	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси- ізоксазол	етокси	
CO	феніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси- ізоксазол	етокси	
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол	етокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол	етокси	
CO	феніл		3-гідрокси- ізоксазол	етокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол	етокси	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси- ізоксазол	етокси	
CO	феніл	F	3-гідрокси- ізоксазол	етокси	
CO	феніл	F, F	3-гідрокси- ізоксазол	етокси	

			ізоксазол		
CO	феніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	феніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	феніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл		3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	

CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл	F	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол	етокси	
SO <sub>2</sub>	феніл		3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	

			ізоксазол		
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	

SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси- ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл		3-гідрокси- ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси- ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	Pyridmyl	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси- ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси- ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси- ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	3-гідрокси- ізоксазол	пропокси	

			ізоксазол		
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	Pyridmyl	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл		3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	



CO	феніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл	F	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	піридиніл		3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-	пропокси	

			ізоксазол		
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	піридиніл	F	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	піридиніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	піридиніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	піридиніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	піридиніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	

		необов'язково заміщений арил			
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол	пропокси	
SO <sub>2</sub>	феніл		3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-	-SCH <sub>3</sub>	

			ізоксазол		
SO <sub>2</sub>	феніл	F	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл		3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	

SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл		3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	

			ізоксазол		
CO	феніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	F	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	

CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл		3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	

			ізоксазол		
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	F	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл		3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	



SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	F	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
so.	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл		3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	

			ізоксазол		
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	

SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл		3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	

			ізоксазол		
CO	феніл	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол	$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$	
CO	феніл	$\text{C}_5\text{-C}_8$ алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$	
CO	феніл	F	3-гідрокси-ізоксазол	$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$	
CO	феніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол	$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$	
CO	феніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$	
CO	феніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол	$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$	
CO	феніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол	$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$	
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол	$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$	
CO	піридиніл		3-гідрокси-ізоксазол	$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$	
CO	піридиніл	$\text{CF}_3$	3-гідрокси-ізоксазол	$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$	
CO	піридиніл	$\text{CH}_2\text{CF}_3$	3-гідрокси-ізоксазол	$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$	
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$	
CO	піридиніл	$\text{OCH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол	$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$	
CO	піридиніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол	$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$	
CO	піридиніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол	$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$	

CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	F	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
SO <sub>2</sub>	феніл		COOH		метокси

SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл		COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси

SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	COOH		метокси
CO	феніл		COOH		метокси
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	феніл	галозаміщений алкіл	COOH		метокси
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH		метокси
CO	феніл	галозаміщений алкокси	COOH		метокси
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH		метокси
CO	феніл	F	COOH		метокси

CO	феніл	F, F	COOH		метокси
CO	феніл	F, Cl	COOH		метокси
CO	феніл	Cl	COOH		метокси
CO	феніл	Cl, Cl	COOH		метокси
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	COOH		метокси
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	COOH		метокси
CO	піридиніл		COOH		метокси
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	COOH		метокси
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH		метокси
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	COOH		метокси
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		метокси
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH		метокси
CO	піридиніл	F	COOH		метокси
CO	піридиніл	F, F	COOH		метокси
CO	піридиніл	F, Cl	COOH		метокси
CO	піридиніл	Cl	COOH		метокси
CO	піридиніл	Cl, Cl	COOH		метокси
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	COOH		метокси



CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	COOH		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл		COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл		COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	COOH		етокси

SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	COOH		етокси
CO	феніл		COOH		етокси
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	COOH		етокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH		етокси
CO	феніл	галозаміщений алкіл	COOH		етокси
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	COOH		етокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH		етокси
CO	феніл	галозаміщений алкокси	COOH		етокси
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	COOH		етокси

CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH		етокси
CO	феніл	F	COOH		етокси
CO	феніл	F, F	COOH		етокси
CO	феніл	F, Cl	COOH		етокси
CO	феніл	Cl	COOH		етокси
CO	феніл	Cl, Cl	COOH		етокси
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	COOH		етокси
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	COOH		етокси
CO	піридиніл		COOH		етокси
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	COOH		етокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH		етокси
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	COOH		етокси
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	COOH		етокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH		етокси
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	COOH		етокси
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		етокси
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH		етокси
CO	піридиніл	F	COOH		етокси
CO	піридиніл	F, F	COOH		етокси
CO	піридиніл	F, Cl	COOH		етокси
CO	піридиніл	Cl	COOH		етокси

CO	піридиніл	Cl, Cl	COOH		етокси
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	COOH		етокси
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	COOH		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл		COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений	COOH		пропокси

		гетероарил			
SO <sub>2</sub>	піридиніл		COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	COOH		пропокси
CO	феніл		COOH		пропокси
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	COOH		пропокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH		пропокси
CO	феніл	галозаміщений алкіл	COOH		пропокси
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси

CO	феніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	COOH		пропокси
CO	феніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	COOH		пропокси
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH		пропокси
CO	феніл	галозаміщений алкокси	COOH		пропокси
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH		пропокси
CO	феніл	F	COOH		пропокси
CO	феніл	F, F	COOH		пропокси
CO	феніл	F, Cl	COOH		пропокси
CO	феніл	Cl	COOH		пропокси
CO	феніл	Cl, Cl	COOH		пропокси
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	COOH		пропокси
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	COOH		пропокси
CO	піридиніл		COOH		пропокси
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	COOH		пропокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH		пропокси
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	COOH		пропокси
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH		пропокси
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	COOH		пропокси
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси
CO	піридиніл		COOH		пропокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		пропокси

CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH		пропокси
CO	піридиніл	F	COOH		пропокси
CO	піридиніл	F, F	COOH		пропокси
CO	піридиніл	F, Cl	COOH		пропокси
CO	піридиніл	Cl	COOH		пропокси
CO	піридиніл	Cl, Cl	COOH		пропокси
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	COOH		пропокси
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	COOH		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл		COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	F	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-	COOH		-SCH <sub>3</sub>

		необов'язково заміщений арил			
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл		COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл		COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>



CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	галозаміщений алкіл	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	галозаміщений алкокси	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	F	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	F, F	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	F, Cl	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	Cl	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	Cl, Cl	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл		COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH		-SCH <sub>3</sub>

CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	F	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	F, F	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	F, Cl	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	Cl	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	Cl, Cl	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	COOH		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	COOH		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл		COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	F	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл		COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

		з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил			
CO	феніл		COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	галозаміщений алкіл	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	галозаміщений алкокси	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CFI <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	F	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	F, F	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	F, Cl	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	Cl	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	Cl, Cl	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково sub st. арил	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл		COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	F	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	F, F	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	F, Cl	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	Cl	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	Cl, Cl	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	COOH		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл		тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси

SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл		тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	тетразол		метокси

SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	тетразол		метокси
CO	феніл		тетразол		метокси
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	феніл	CH <sub>3</sub> OCF <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	феніл	галозаміщений алкіл	тетразол		метокси
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол		метокси
CO	феніл	галозаміщений алкокси	тетразол		метокси
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол		метокси
CO	феніл	F	тетразол		метокси
CO	феніл	F, F	тетразол		метокси
CO	феніл	F, Cl	тетразол		метокси
CO	феніл	Cl	тетразол		метокси
CO	феніл	Cl, Cl	тетразол		метокси
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	тетразол		метокси
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	тетразол		метокси

CO	піридиніл		тетразол		метокси
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	тетразол		метокси
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол		метокси
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	тетразол		метокси
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		метокси
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол		метокси
CO	піридиніл	F	тетразол		метокси
CO	піридиніл	F, F	тетразол		метокси
CO	піридиніл	F, Cl	тетразол		метокси
CO	піридиніл	Cl	тетразол		метокси
CO	піридиніл	Cl, Cl	тетразол		метокси
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	тетразол		метокси
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	тетразол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл		тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси



SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл		тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол		етокси

SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	тетразол		етокси
CO	феніл		тетразол		етокси
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	феніл	галозаміщений алкіл	тетразол		етокси
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол		етокси
CO	феніл	галозаміщений алкокси	тетразол		етокси
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол		етокси
CO	феніл	F	тетразол		етокси
CO	феніл	F, F	тетразол		етокси
CO	феніл	F, Cl	тетразол		етокси
CO	феніл	Cl	тетразол		етокси
CO	феніл	Cl, Cl	тетразол		етокси

CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	тетразол		етокси
CO	феніл	-(1 to 4 linearly linked atom linker)-необов'язково заміщений гетероарил	тетразол		етокси
CO	піридиніл		тетразол		етокси
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	тетразол		етокси
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол		етокси
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	тетразол		етокси
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		етокси
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол		етокси
CO	піридиніл	F	тетразол		етокси
CO	піридиніл	F, F	тетразол		етокси
CO	піридиніл	F, Cl	тетразол		етокси
CO	піридиніл	Cl	тетразол		етокси
CO	піридиніл	Cl, Cl	тетразол		етокси
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	тетразол		етокси
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	тетразол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл		тетразол		пропокси

SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл		тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси

SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	тетразол		пропокси
CO	феніл		тетразол		пропокси
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	феніл	галозаміщений алкіл	тетразол		пропокси
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол		пропокси
CO	феніл	галозаміщений алкокси	тетразол		пропокси
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол		пропокси
CO	феніл	F	тетразол		пропокси

CO	феніл	F, F	тетразол		пропокси
CO	феніл	F, Cl	тетразол		пропокси
CO	феніл	Cl	тетразол		пропокси
CO	феніл	Cl, Cl	тетразол		пропокси
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	тетразол		пропокси
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	тетразол		пропокси
CO	піридиніл		тетразол		пропокси
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	тетразол		пропокси
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол		пропокси
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	тетразол		пропокси
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		пропокси
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол		пропокси
CO	піридиніл	F	тетразол		пропокси
CO	піридиніл	F, F	тетразол		пропокси
CO	піридиніл	F, Cl	тетразол		пропокси
CO	піридиніл	Cl	тетразол		пропокси
CO	піридиніл	Cl, Cl	тетразол		пропокси
CO	піридиніл	-( лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	тетразол		пропокси

CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	тетразол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл		тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	F	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл		тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	тетразол		-SCH <sub>3</sub>

SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл		тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	галозаміщений алкіл	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	галозаміщений алкокси	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>



CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	F	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	F, F	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	F, Cl	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	Cl	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	Cl, Cl	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл		тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> allyl	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	F	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	F, F	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	F, Cl	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	Cl	тетразол		-SCH <sub>3</sub>

CO	піридиніл	Cl, Cl	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	тетразол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл		тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	F	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

		гетероарил			
SO <sub>2</sub>	піридиніл		тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл		тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	галозаміщений алкіл	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	галозаміщений алкокси	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	F	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	F, F	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	F, Cl	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	Cl	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	Cl, Cl	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл		тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CFI <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	F	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	F, F	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	F, Cl	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	Cl	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	Cl, Cl	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	тетразол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл		3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-		метокси

			ізоксазол		
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл		3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси

SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів	3-гідрокси-		метокси

		з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	ізоксазол		
CO	феніл		3-гідрокси- ізоксазол		метокси
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		метокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		метокси
CO	феніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси- ізоксазол		метокси
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		метокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		метокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		метокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		метокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		метокси
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси- ізоксазол		метокси
CO	феніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси- ізоксазол		метокси
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		метокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		метокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		метокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		метокси
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси- ізоксазол		метокси
CO	феніл	F	3-гідрокси- ізоксазол		метокси



CO	феніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	феніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	феніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	феніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл		3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-		метокси

			ізоксазол		
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл	F	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол		метокси
SO <sub>2</sub>	феніл		3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		етокси

SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений	3-гідрокси-ізоксазол		етокси

		арил			
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси- ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл		3-гідрокси- ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси- ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> C3	3-гідрокси- ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси- ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси- ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси- ізоксазол		етокси

SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл		3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-		етокси

			ізоксазол		
CO	феніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл	F	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	піридиніл		3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси

CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	піридиніл	F	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	піридиніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	піридиніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	піридиніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	піридиніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		етокси
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів	3-гідрокси-		етокси

		з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений арил	ізоксазол		
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)- необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси- ізоксазол		етокси
SO <sub>2</sub>	феніл		3-гідрокси- ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси- ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси- ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси- ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		пропокси



SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл		3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-		пропокси

			ізоксазол		
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	феніл		3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси

CO	феніл	$\text{CH}_2\text{CF}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	феніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	феніл	$\text{OCH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	феніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	феніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	феніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	феніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	феніл	$\text{C}_5\text{-C}_8$ алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	феніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	феніл	$\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	феніл	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	феніл	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	феніл	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	феніл	$\text{C}_5\text{-C}_8$ алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	феніл	F	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	феніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	феніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	феніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	феніл	Cl, Cl	3-гідрокси-		пропокси

			ізоксазол		
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл		3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси

CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл	F	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол		пропокси
SO <sub>2</sub>	феніл		3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-		-SCH <sub>3</sub>

			ізоксазол		
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	F	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл		3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>

SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	3-гідрокси-		-SCH <sub>3</sub>

			ізоксазол		
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл		3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>



CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл		3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл		3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCFI3
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-		-SCH <sub>3</sub>

			ізоксазол		
CO	піридиніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_3$
CO	піридиніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_3$
CO	піридиніл	$\text{C}_5\text{-C}_8$ алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_3$
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_3$
CO	піридиніл	$\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_3$
CO	піридиніл	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_3$
CO	піридиніл	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_3$
CO	піридиніл	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_3$
CO	піридиніл	$\text{C}_5\text{-C}_8$ алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_3$
CO	піридиніл	F	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_3$
CO	піридиніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_3$
CO	піридиніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_3$
CO	піридиніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_3$
CO	піридиніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_3$
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_3$
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_3$

SO <sub>2</sub>	феніл		3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CFI <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	F	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	F, Cl	3-гідрокси-		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

			ізоксазол		
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл		3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
SO <sub>2</sub>	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл		3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	феніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси-		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

			ізоксазол		
CO	феніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$
CO	феніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$
CO	феніл	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$
CO	феніл	$\text{C}_5\text{-C}_8$ алкокси	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$
CO	феніл	галозаміщений аікоху	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$
CO	феніл	$\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$
CO	феніл	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$
CO	феніл	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$
CO	феніл	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$
CO	феніл	$\text{C}_5\text{-C}_8$ алкіл	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$
CO	феніл	F	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$
CO	феніл	F, F	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$
CO	феніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$
CO	феніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$
CO	феніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$
CO	феніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-	3-гідрокси-ізоксазол		$-\text{SCH}_2\text{CH}_3$

		необов'язково заміщений гетероарил			
CO	піридиніл		3-гідрокси- ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CF <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	галозаміщений алкіл	3-гідрокси- ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкокси	3-гідрокси- ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	галозаміщений алкокси	3-гідрокси- ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-гідрокси- ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> алкіл	3-гідрокси- ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	F	3-гідрокси- ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	F, F	3-гідрокси-		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

			ізоксазол		
CO	піридиніл	F, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	Cl	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	Cl, Cl	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений арил	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CO	піридиніл	-(лінкер з 1 -4 атомів з'єднаних лінійно)-необов'язково заміщений гетероарил	3-гідрокси-ізоксазол		-SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

Посилаючись на сполуки, описані в Таблиці 4 (і для кожного з біциклічних ядер), для кожної комбінації замісників описані додаткові сполуки, в яких замісник, вказаний в Таблиці 4 знаходиться в 5 положенні замість арильної групи; гетероарильної групи; моноциклічної арильної групи; моноциклічної гетероарильної групи; біциклічної арильної групи; біциклічної гетероарильної групи; заміщеної арильної групи; заміщеної гетероарильної групи; піридинільної групи; піримідинільної групи; пірадазинільної групи; піролільної групи; тіофенільної групи.

Посилаючись на сполуки, описані в Таблиці 4 і попередньому абзаці, описані додаткові сполуки, в яких L є CH<sub>2</sub>.

Посилаючись на сполуки, описані в Таблиці 4 і попередні два абзаци, описані додаткові сполуки, в яких замісник A є ацилсульфонамідом (-C(=O)-N-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Всі патенти і інші посилання, цитовані в описі, зрозумілі фахівцю у галузі, до якої відноситься винахід, і включені до цього опису як посилання в повному об'ємі, включно з таблицями і малюнками, так, якби це вказувалось для кожного посилання окремо.

Фахівцю у цій галузі буде чітко зрозуміло, що даний винахід можна модифікувати з одержанням вказаних результатів і переваг, а також тих, які з ними пов'язані. Способи, варіанти і композиції, які описані тут у якості наявних ілюстрацій переважних втілень мають лише репрезентативний характер і вони описані не для цілей обмеження об'єму винаходу. Зміни і інші способи використання будуть очевидними для фахівців, які досягнуть ідею цього винаходу, об'єм якого визначений формулою винаходу.

Фахівець у цій галузі ясно усвідомлюватиме, що описаний тут винахід можна модифікувати не виходячи за об'єм і притримуючись ідеї винаходу. Наприклад, можна змінити ілюстративні сполуки Формули I для одержання додаткових активних сполук. Тому, такі додаткові сполуки також входять до об'єму цього винаходу і наступної формули винаходу.

Винахід, належним чином описаний з ілюстративною метою, можна втілювати при відсутності будь-якого елемента або елементів, обмеження або обмежень, які окремо тут не описувались. Тож, наприклад, в кожному зазначеному тут випадку, будь-який з термінів "що включає", "що в цілому складається" і "що складається" може замінитись іншими двома термінами. Терміни і вирази, використані тут для опису і не є обмежувачими, і в жодному разі не передбачалось, що використання таких термінів і виразів виключає будь-які еквіваленти ознак, проілюстрованих і описаних, або їх елементів, навпаки визнається, що не виходячи за об'єм винаходу можливі різні модифікації. Таким чином, має бути зрозумілим, що, хоча цей винахід був окремо описаний у переважних втіленнях і необов'язкових ознаках, фахівець у цій галузі може скористатись модифікаціями і внесенням змін у описані тут поняття, і такі модифікації і зміни будуть вважатись такими, що входять до об'єму цього винаходу, визначеного доданою формулою винаходу.

Окрім того, якщо ознаки або втілення винаходу описані виходячи з груп Маркуша, або інших групувань альтернатив, фахівцю у галузі буде зрозуміло, що винахід також описується для кожного окремого представника або підгрупи представників групи Маркуша або іншої групи.

Також, якщо не зазначено інше, якщо різні числові значення наведені відносно втілень, додаткові втілення описуються шляхом застосування 2 різних показників у якості нижньої і верхньої межі. Такі межі також входять до об'єму цього винаходу.

Через те додаткові втілення також підпадають під об'єм винаходу і наступної формули винаходу.