



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93032 (13) C2

(51) МПК

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ТРІАЗОЛОПІРИДИНІЛСУЛЬФАНІЛУ ЯК ІНГІБІТОРИ p38 MAP КІНАЗИ

1

2

(21) a200701488

(22) 09.08.2005

(24) 10.01.2011

(86) PCT/IB2005/002574, 09.08.2005

(31) 0418015,4

(32) 12.08.2004

(33) GB

(31) 60/691,559

(32) 17.06.2005

(33) US

(46) 10.01.2011, Бюл.№ 1, 2011 р.

(72) МАТІАС ДЖОН ПОЛ, GB/GB, МІЛЛЕН ДЕВІД
САЙМОН, AU/GB, ЛЬЮТВЕЙТ РАССЕЛЛ ЕНДРЮ,
GB, ФІЛЛІПС КРІСТОФЕР, GB

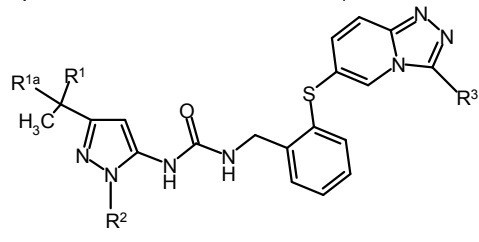
(73) ПФАЙЗЕР ІНК., US

(56) WO 2004072072 A

WO 03044021 A

WO 02072579 A

WO 0157038 A

(57) 1. Сполука формули (I) або її фармацевтично
прийнятна сіль і/або сольват (включаючи гідрат)

(I)

де

 R^1 є CH_3 , SCH_3 , SCH_2CH_3 , CH_2CH_3 , H або CH_2SCH_3 ; R^{1a} є CH_3 або CH_2CH_3 ; R^2 є гетероарил, гетероцикліл, арил або карбоцикліл; R^3 є гетероарил, гетероцикліл, арил, карбоцикліл або R^7 ; R^7 є $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл (необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, гало, NR^5R^6 , $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, $-\text{S}(\text{O})_p(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, CO_2H , CONR^5R^6 , гетероарил, гетероцикліл, арил, карбоцикліл, арилокси, карбоциклілокси, гетероарилокси і гетероциклілокси); p є 0, 1 або 2; R^5 і R^6 кожен, незалежно, вибирають з H і $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкілу, згаданий $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкіл є, необов'язково,заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH і гало, або R^5 і R^6 , разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють піперазиніл, піперидиніл, морфолініл або піролідиніл (згаданий піперазиніл, піперидиніл, морфолініл і піролідиніл є, необов'язково, заміщеним одним або більше OH);"арил" означає феніл або нафтил, згаданий феніл або нафтил є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з гало, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, OH, CONR^5R^6 , NR^5R^6 , R^8 і R^9 ; R^8 вибирають з $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілу, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілу, $-\text{S}(\text{O})_p(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілу, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілу і $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкілу;кожний R^8 є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з: $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси (необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, гало, CO_2H , CONR^5R^6 і NR^5R^6), $-\text{S}(\text{O})_p(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілу (необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, гало, CO_2H , CONR^5R^6 і NR^5R^6), OH,

гало,

 NR^5R^6 , CO_2H CONR^5R^6 і R^9 ; R^9 є гетероарил², гетероцикліл², арил², карбоцикліл², арил²окси, карбоцикліл²окси, гетероарил²окси або гетероцикліл²окси;"арил²" означає феніл або нафтил, згаданий феніл або нафтил є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з гало, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, OH, NR^5R^6 і CONR^5R^6 ;"карбоцикліл" означає моно- або біциклічну, насичену або частково ненасичену циклічну систему, що містить від 3 до 10 кільцевих атомів вуглецю, необов'язково, заміщену одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з гало, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, OH, CONR^5R^6 , R^8 і R^9 ;"карбоцикліл²" означає моно- або біциклічну, насичену або частково ненасичену циклічну систему, що містить від 3 до 10 кільцевих атомів вуглецю, необов'язково, заміщену одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з гало, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, OH і CONR^5R^6 ;

(13) C2

(11) 93032

(19) UA

кожний "гетероцикліл", і "гетероцикліл²", незалежно, означає 3-10-членну, насичену або частково ненасичену, моно або біциклічну групу, що включає від 1 до 4 кільцевих гетероатомів, які незалежно вибирають з N, O, і S;

кожний "гетероарил" і кожний "гетероарил²", незалежно, означає 5-10-членну, моно- або біциклічну, ароматичну групу, що включає від 1 до 4 кільцевих гетероатомів, які незалежно вибирають з N, O, і S (де загальна кількість кільцевих атомів S не перевищує 1, і загальна кількість кільцевих атомів O не перевищує 1);

кожний "гетероцикліл" і кожний "гетероарил" є, незалежно, необов'язково заміщеним по одному або більше кільцевих атомів вуглецю одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з гало, -CN, -CO₂H, OH, CONR⁵R⁶, R⁸ і R⁹, і, необов'язково, заміщеним по одному або більше кільцевих атомів азоту одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з H і (C₁-C₆)алкілу;

кожний "гетероцикліл²" і кожний "гетероарил²" є, незалежно, необов'язково заміщеним по одному або більше кільцевих атомів вуглецю одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з гало, -CN, -CO₂H, OH і CONR⁵R⁶, і необов'язково заміщеним по одному або більше кільцевих атомів азоту одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з H і (C₁-C₆)алкілу.

2. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 1, де R¹ є CH₃, SCH₃, SCH₂CH₃ або CH₂SCH₃.

3. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 1 або п. 2, де R¹ є CH₃ або SCH₃.

4. Сполука, сіль і/або сольват згідно з будь-яким з пп. 1-3, де R^{1a} є CH₃.

5. Сполука, сіль і/або сольват згідно з будь-яким з пп. 1-4, де R² вибирають з піридилу, тетрагідронафтилу і арилу, кожний піридил, тетрагідронафтил і арил є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить:

гало,
-CN,
-CO₂H,
-OH,
-CONR⁵R⁶,

(C₁-C₆)алкіл (згаданий (C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, NR⁵R⁶, арил² і гало),
-S(O)_p(C₁-C₆)алкіл (згаданий -S(O)_p(C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, арил² і гало),

(C₁-C₆)алкокси (згаданий (C₁-C₆)алкокси є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, арил² і гало),
-CO₂(C₁-C₆)алкіл (згаданий (C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, арил² і гало),
(C₃-C₇)циклоалкіл (згаданий (C₃-C₇)циклоалкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH і гало),
піридил, і
арил².

6. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 5, де R² є

3-піридил (необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, S(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, CF₃ і гало), або

феніл (необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з (C₁-C₆)алкілу, OH, -S(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, CN, CF₃ і гало).

7. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 6, де R² є феніл (необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з метилу, етилу, OH, CN, CF₃, Cl, F, -SCH₃ і -OCH₃).

8. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 7, де R² є 3-гідроксифеніл, 4-гідроксифеніл, феніл, 3,4-дихлорфеніл, 4-метилфеніл, 3-метоксифеніл, 4-гідрокси-3-метилфеніл, 3-метилфеніл або 4-гідрокси-3-хлорфеніл.

9. Сполука, сіль і/або сольват згідно з будь-яким з пп. 1-8, де R³ є піридил або арил, кожний піридин і арил є, необов'язково, заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить:

гало,
-CN,
-CO₂H,
-OH,
-CONR⁵R⁶,

(C₁-C₆)алкіл (згаданий (C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, NR⁵R⁶, арил² і гало),
-S(O)_p(C₁-C₆)алкіл (згаданий -S(O)_p(C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, арил² і гало),

(C₁-C₆)алкокси (згаданий (C₁-C₆)алкокси є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, арил² і гало),
-CO₂(C₁-C₆)алкіл (згаданий (C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, арил² і гало),
(C₃-C₇)циклоалкіл (згаданий (C₃-C₇)циклоалкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH і гало),
піридил, і
арил²,

або R³ є (C₁-C₆)алкіл, необов'язково, заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, гало і (C₁-C₆)алкокси.

10. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 9, де R³ є арил, необов'язково, заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить:

гало,
-OH,
(C₁-C₆)алкіл (згаданий (C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH і гало),
(C₁-C₆)алкокси (згаданий (C₁-C₆)алкокси є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH і гало),
або R³ є (C₁-C₆)алкіл.

11. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 10, де R³ є феніл (необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з: Cl, F, OH, метил, етил, ізопропіл, CF₃, метокси, етоксиди

(кожний згаданий метокси і етокси є, необов'язково, заміщеним OH)), або R³ є ізопропіл.

12. Сполука, сіль і/або сольват згідно з будь-яким з пп. 1-11, де R⁵ і R⁶ кожен, незалежно, вибирають з H, метилу і етилу.

13. Сполука, сіль і/або сольват згідно з будь-яким з пп. 1-9, де R³ є арил, необов'язково, заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить:

гало,

-OH,

-CN

(C₁-C₆)алкіл (згаданий (C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH і гало),

(C₁-C₆)алкокси (згаданий (C₁-C₆)алкокси є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH і гало),

-S-(C₁-C₆)алкіл (згаданий -S-(C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH і гало),

або R³ є (C₁-C₆)алкіл.

14. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 13, де R³ є феніл (необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з: CN, Cl, F, OH, метил, етил, ізопропіл, CF₃, -S-(C₁-C₄)алкіл (згаданий -S-(C₁-C₄)алкіл є, необов'язково, заміщеним OH), метокси, етокси (кожний згаданий етокси є, необов'язково, заміщеним OH)), або R³ є ізопропіл.

15. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 14, де R³ є феніл, заміщений одним або двома замісниками, що незалежно вибирають з C1, F, CN, OH, -S-метил, метокси,

-SCH₂CH₂OH і -OCH₂CH₂OH.

16. Сполука, сіль і/або сольват згідно з будь-яким з пп. 1-9, 13, 14 або 15, де, коли R³ є феніл, заміщений принаймні одним замісником, що незалежно вибирають з -S-метилу і

-SCH₂CH₂OH, згаданий -S-метил або -SCH₂CH₂OH розташований в орто-положенні фенілу.

17. Сполука, сіль і/або сольват згідно з будь-яким з пп. 1-16, для застосування в медицині.

18. Сполука, сіль і/або сольват згідно з будь-яким з пп. 1-16, для застосування при лікуванні захворювання, розладу або стану, що вибирають з групи, яка містить:

астму усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, астму, що є членом, який вибирають з групи, яка містить атопічну астму, неатопічну астму, алергічну астму, атопічну бронхіальну IgE-опосередковану астму, бронхіальну астму, есенційну астму, істинну астму, інфекційно-алергічну астму, викликану патофізіологічними розладами, зовнішню астму, викликану факторами оточуючого середовища, есенційну астму невідомої або неочевидної причини, неатопічну астму, емфізематозну астму, астму, викликану навантаженням, астму, викликану алергеном, астму, викликану холодним повітрям, професійну астму, інфекційну астму, викликану бактеріями, грибами, протозойними або вірусними інфекціями, неалергічну астму, початкову астму, синдром задухи у немовлят і бронхіоліт,

хронічну або гостру бронхоконструкцію, хронічний бронхіт, обструкцію малих дихальних шляхів і емфізему,

обструктивні або запальні захворювання дихальних шляхів усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, обструктивні або запальні захворювання дихальних шляхів, що є членами, які вибирають з групи, що містить хронічну еозинофілну пневмонію, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD), COPD, що включає хронічний бронхіт, легенеvu емфізему або задуху, пов'язану або не пов'язану з COPD, COPD, що характеризується незворотною прогресуючою обструкцією дихальних шляхів, респіраторний дистрес-синдром повнолітніх (ARDS), загострення гіперреактивності дихальних шляхів після лікування іншим лікарським засобом і захворювання дихальних шляхів, що пов'язані з легеневою гіпертензією,

бронхіт усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, бронхіт, що є членом, який вибирають з групи, що містить гострий бронхіт, гострий гортанно-трахіальний бронхіт, арахідоновий бронхіт, катаральний бронхіт, фібринозний бронхіт, сухий бронхіт, інфекційний астматичний бронхіт, продуктивний бронхіт, стафілококовий або стрептококовий бронхіт і везикулярний бронхіт,

гостре пошкодження легені,

бронхоектазію усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, бронхоектазію, що є членом, який вибирають з групи, що містить циліндричну бронхоектазію, осумковану бронхоектазію, веретеноподібну бронхоектазію, капілярну бронхоектазію, циститну бронхоектазію, суху бронхоектазію і фолікулярну бронхоектазію.

19. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 18, де захворюванням, розладом або станом є обструктивне або запальне захворювання дихальних шляхів усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, обструктивне або запальне захворювання дихальних шляхів, що є членами, які вибирають з групи, що містить хронічну еозинофілну пневмонію, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD), COPD, що включає хронічний бронхіт, легенеvu емфізему або задуху, пов'язану або не пов'язану з COPD, COPD, що характеризується незворотною прогресуючою обструкцією дихальних шляхів, респіраторний дистрес-синдром повнолітніх (ARDS), загострення гіперреактивності дихальних шляхів після лікування іншим лікарським засобом і захворювання дихальних шляхів, що пов'язані з легеневою гіпертензією.

20. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 19, де захворюванням, розладом або станом є хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD).

21. Сполука, сіль і/або сольват згідно з будь-яким з пп. 1-16 для застосування при лікуванні TNF-опосередкованого захворювання, розладу або стану або р38-опосередкованого захворювання, розладу або стану.

22. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват, що вибирають з наступного переліку:

N-{3-трет-бутил-1-[4-(метилтіо)феніл]-1H-піразол-5-іл}-N'-(2-[(3-ізопропіл[1,2,4]тріазоло[4,3-a]піридин-6-іл)тіо]бензил]сечовина,

N-[3-трет-бутил-1-(3-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-[(3-(2-хлорфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил)сечовина,
 N-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил)сечовина,
 N-{1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил)сечовина,
 N-[3-трет-бутил-1-(4-хлор-3-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-[(3-(2-хлорфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил)сечовина,
 N-[3-трет-бутил-1-(4-хлор-3-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил)сечовина,
 N-[3-трет-бутил-1-(4-хлор-3-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-(24[3-(2-хлорфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил)сечовина,
 N-{1-(4-гідроксифеніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-[(3-феніл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил)сечовина,
 і

N-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-[(3-(2-[(2-гідроксіетил)тіо]феніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил)сечовина.

23. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 22 для застосування в медицині.

24. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 22 для застосування при лікуванні захворювання, розладу або стану, що вибирають з групи, яка містить:

астму усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, астму, що є членом, який вибирають з групи, яка містить атопічну астму, неатопічну астму, алергічну астму, атопічну бронхіальну IgE-опосередковану астму, бронхіальну астму, есенційну астму, істинну астму, інфекційно-алергічну астму, викликану патофізіологічними розладами, зовнішню астму, викликану факторами оточуючого середовища, есенційну астму невідомої або неочевидної причини, неатопічну астму, емфізема-тозну астму, астму, викликану навантаженням, астму, викликану алергеном, астму, викликану холодним повітрям, професійну астму, інфекційну астму, викликану бактеріями, грибами, протозойними або вірусними інфекціями, неалергічну астму, початкову астму, синдром задухи у немовлят і бронхіоліт,

хронічну або гостру бронхоконструкцію, хронічний бронхіт, обструкцію малих дихальних шляхів і емфізему,

обструктивні або запальні захворювання дихальних шляхів усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, обструктивні або запальні захворювання дихальних шляхів, що є членами, які вибирають з групи, що містить хронічну еозинофільну пневмонію, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD), COPD, що включає хронічний бронхіт, легенеvu емфізему або задуху, пов'язану або не пов'язану з COPD, COPD, що характеризується незворотною прогресуючою обструкцією дихаль-

них шляхів, респіраторний дистрес-синдром повнолітніх (ARDS), загострення гіперреактивності дихальних шляхів після лікування іншим лікарським засобом і захворювання дихальних шляхів, що пов'язані з легеневою гіпертензією, бронхіт усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, бронхіт, що є членом, який вибирають з групи, що містить гострий бронхіт, гострий гортанно-трахіальний бронхіт, арахідоновий бронхіт, катаральний бронхіт, фібринозний бронхіт, сухий бронхіт, інфекційний астматичний бронхіт, продуктивний бронхіт, стафілококовий або стрептококовий бронхіт і везикулярний бронхіт, гостре пошкодження легень,

бронхоектазію усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, бронхоектазію, що є членом, який вибирають з групи, що містить циліндричну бронхоектазію, осумковану бронхоектазію, веретеноподібну бронхоектазію, капілярну бронхоектазію, циститну бронхоектазію, суху бронхоектазію і фолікулярну бронхоектазію.

25. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 24, де захворюванням, розладом або станом є обструктивне або запальне захворювання дихальних шляхів усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, обструктивне або запальне захворювання дихальних шляхів, що є членами, які вибирають з групи, що містить хронічну еозинофільну пневмонію, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD), COPD, що включає хронічний бронхіт, легенеvu емфізему або задуху, пов'язану або не пов'язану з COPD, COPD, що характеризується незворотною прогресуючою обструкцією дихальних шляхів, респіраторний дистрес-синдром повнолітніх (ARDS), загострення гіперреактивності дихальних шляхів після лікування іншим лікарським засобом і захворювання дихальних шляхів, що пов'язані з легеневою гіпертензією.

26. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 25, де захворюванням, розладом або станом є хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD).

27. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 22 для застосування при лікуванні TNF-опосередкованого захворювання, розладу або стану, або р38-опосередкованого захворювання, розладу або стану.

28. N-[3-трет-бутил-1-(4-(метилтіо)феніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил)сечовина або її фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват.

29. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 28 для застосування в медицині.

30. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 28 для застосування при лікуванні захворювання, розладу або стану, що вибирають з групи, яка містить:

астму усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, астму, що є членом, який вибирають з групи, яка містить атопічну астму, неатопічну астму, алергічну астму, атопічну бронхіальну IgE-опосередковану астму, бронхіальну астму, есенційну астму, істинну астму, інфекційно-алергічну астму, викликану патофізіологічними розладами, зовнішню астму, викликану факторами оточуючого середовища, есенційну астму невідомої або неочевидної причини, неатопічну астму, емфізема-

тозну астму, астму, викликану навантаженням, астму, викликану алергеном, астму, викликану холодним повітрям, професійну астму, інфекційну астму, викликану бактеріями, грибами, протозойними або вірусними інфекціями, неалергічну астму, початкову астму, синдром задухи у немовлят і бронхіоліт, хронічну або гостру бронхоконструкцію, хронічний бронхіт, обструкцію малих дихальних шляхів і емфізему, обструктивні або запальні захворювання дихальних шляхів усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, обструктивні або запальні захворювання дихальних шляхів, що є членами, які вибирають з групи, що містить хронічну еозинофілну пневмонію, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD), COPD, що включає хронічний бронхіт, легеневу емфізему або задуху, пов'язану або не пов'язану з COPD, COPD, що характеризується незворотною прогресуючою обструкцією дихальних шляхів, респіраторний дистрес-синдром повнолітніх (ARDS), загострення гіперреактивності дихальних шляхів після лікування іншим лікарським засобом і захворювання дихальних шляхів, що пов'язані з легеневою гіпертензією, бронхіт усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, бронхіт, що є членом, який вибирають з групи, що містить гострий бронхіт, гострий гортанно-трахіальний бронхіт, арахідоновий бронхіт, катаральний бронхіт, фібринозний бронхіт, сухий бронхіт, інфекційний астматичний бронхіт, продуктивний бронхіт, стафілококовий або стрептококовий бронхіт і везикулярний бронхіт, гостре пошкодження легені, бронхоектазію усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, бронхоектазію, що є членом, який вибирають з групи, що містить циліндричну бронхоектазію, осумковану бронхоектазію, веретеноподібну бронхоектазію, капілярну бронхоектазію, циститну бронхоектазію, суху бронхоектазію і фолікулярну бронхоектазію.

31. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 30, де захворюванням, розладом або станом є обструктивне або запальне захворювання дихальних шляхів усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, обструктивне або запальне захворювання дихальних шляхів, що є членами, які вибирають з групи, що містить хронічну еозинофілну пневмонію, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD), COPD, що включає хронічний бронхіт, легеневу емфізему або задуху, пов'язану або не пов'язану з COPD, COPD, що характеризується незворотною прогресуючою обструкцією дихальних шляхів, респіраторний дистрес-синдром повнолітніх (ARDS), загострення гіперреактивності дихальних шляхів після лікування іншим лікарським засобом і захворювання дихальних шляхів, що пов'язані з легеневою гіпертензією.

32. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 31, де захворюванням, розладом або станом є хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD).

33. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 28 для застосування при лікуванні TNF-опосередкованого захворювання, розладу або стану, або р38-

опосередкованого захворювання, розладу або стану.

34. N-[3-трет-бутил-1-(4-метилфеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-[[3-(2-хлор-5-гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-іл]тіо]бензил)сечовина або її фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват.

35. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 34 для застосування в медицині.

36. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 34 для застосування при лікуванні захворювання, розладу або стану, що вибирають з групи, яка містить: астму усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, астму, що є членом, який вибирають з групи, яка містить атопічну астму, неатопічну астму, алергічну астму, атопічну бронхіальну IgE-опосередковану астму, бронхіальну астму, есенційну астму, істинну астму, інфекційно-алергічну астму, викликану патофізіологічними розладами, зовнішню астму, викликану факторами оточуючого середовища, есенційну астму невідомої або неочевидної причини, неатопічну астму, емфізематозну астму, астму, викликану навантаженням, астму, викликану алергеном, астму, викликану холодним повітрям, професійну астму, інфекційну астму, викликану бактеріями, грибами, протозойними або вірусними інфекціями, неалергічну астму, початкову астму, синдром задухи у немовлят і бронхіоліт,

хронічну або гостру бронхоконструкцію, хронічний бронхіт, обструкцію малих дихальних шляхів і емфізему,

обструктивні або запальні захворювання дихальних шляхів усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, обструктивні або запальні захворювання дихальних шляхів, що є членами, які вибирають з групи, що містить хронічну еозинофілну пневмонію, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD), COPD, що включає хронічний бронхіт, легеневу емфізему або задуху, пов'язану або не пов'язану з COPD, COPD, що характеризується незворотною прогресуючою обструкцією дихальних шляхів, респіраторний дистрес-синдром повнолітніх (ARDS), загострення гіперреактивності дихальних шляхів після лікування іншим лікарським засобом і захворювання дихальних шляхів, що пов'язані з легеневою гіпертензією, бронхіт усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, бронхіт, що є членом, який вибирають з групи, що містить гострий бронхіт, гострий гортанно-трахіальний бронхіт, арахідоновий бронхіт, катаральний бронхіт, фібринозний бронхіт, сухий бронхіт, інфекційний астматичний бронхіт, продуктивний бронхіт, стафілококовий або стрептококовий бронхіт і везикулярний бронхіт, гостре пошкодження легені,

бронхоектазію усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, бронхоектазію, що є членом, який вибирають з групи, що містить циліндричну бронхоектазію, осумковану бронхоектазію, веретеноподібну бронхоектазію, капілярну бронхоектазію, циститну бронхоектазію, суху бронхоектазію і фолікулярну бронхоектазію.

37. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 36, де захворюванням, розладом або станом є обструк-

тивне або запальне захворювання дихальних шляхів усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, обструктивне або запальне захворювання дихальних шляхів, що є членами, які вибирають з групи, що містить хронічну еозинофілну пневмонію, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD), COPD, що включає хронічний бронхіт, легеневу емфізему або задуху, пов'язану або не пов'язану з COPD, COPD, що характеризується незворотною прогресуючою обструкцією дихальних шляхів, респіраторний дистрес-синдром повнолітніх (ARDS), загострення гіперреактивності дихальних шляхів після лікування іншим лікарським засобом і захворювання дихальних шляхів, що пов'язані з легеневою гіпертензією.

38. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 37, де захворюванням, розладом або станом є хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD).

39. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 34 для застосування при лікуванні TNF-опосередкованого захворювання, розладу або стану, або р38-опосередкованого захворювання, розладу або стану.

40. N-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-[[3-(2-хлорфеніл)]1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо)бензил}сечовина або її фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват.

41. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 40 для застосування в медицині.

42. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 40 для застосування при лікуванні захворювання, розладу або стану, що вибирають з групи, яка містить:

астму усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, астму, що є членом, який вибирають з групи, яка містить атопічну астму, неатопічну астму, алергічну астму, атопічну бронхіальну IgE-опосередковану астму, бронхіальну астму, есенційну астму, істинну астму, інфекційно-алергічну астму, викликану патофізіологічними розладами, зовнішню астму, викликану факторами оточуючого середовища, есенційну астму невідомої або неочевидної причини, неатопічну астму, емфізематозну астму, астму, викликану навантаженням, астму, викликану алергеном, астму, викликану холодним повітрям, професійну астму, інфекційну астму, викликану бактеріями, грибами, протозойними або вірусними інфекціями, неалергічну астму, початкову астму, синдром задухи у немовлят і бронхіоліт,

хронічну або гостру бронхоконструкцію, хронічний бронхіт, обструкцію малих дихальних шляхів і емфізему,

обструктивні або запальні захворювання дихальних шляхів усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, обструктивні або запальні захворювання дихальних шляхів, що є членами, які вибирають з групи, що містить хронічну еозинофілну пневмонію, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD), COPD, що включає хронічний бронхіт, легеневу емфізему або задуху, пов'язану або не пов'язану з COPD, COPD, що характеризується незворотною прогресуючою обструкцією дихальних шляхів, респіраторний дистрес-синдром повнолітніх (ARDS), загострення гіперреактивності

дихальних шляхів після лікування іншим лікарським засобом і захворювання дихальних шляхів, що пов'язані з легеневою гіпертензією,

бронхіт усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, бронхіт, що є членом, який вибирають з групи, що містить гострий бронхіт, гострий гортанно-трахіальний бронхіт, арахідоновий бронхіт, катаральний бронхіт, фібринозний бронхіт, сухий бронхіт, інфекційний астматичний бронхіт, продуктивний бронхіт, стафілококовий або стрептококовий бронхіт і везикулярний бронхіт,

гостре пошкодження легень,

бронхоектазію усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, бронхоектазію, що є членом, який вибирають з групи, що містить циліндричну бронхоектазію, осумковану бронхоектазію, веретеноподібну бронхоектазію, капілярну бронхоектазію, циститну бронхоектазію, суху бронхоектазію і фолікулярну бронхоектазію.

43. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 42, де захворюванням, розладом або станом є обструктивне або запальне захворювання дихальних шляхів усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, обструктивне або запальне захворювання дихальних шляхів, що є членами, які вибирають з групи, що містить хронічну еозинофілну пневмонію, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD), COPD, що включає хронічний бронхіт, легеневу емфізему або задуху, пов'язану або не пов'язану з COPD, COPD, що характеризується незворотною прогресуючою обструкцією дихальних шляхів, респіраторний дистрес-синдром повнолітніх (ARDS), загострення гіперреактивності дихальних шляхів після лікування іншим лікарським засобом і захворювання дихальних шляхів, що пов'язані з легеневою гіпертензією.

44. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 43, де захворюванням, розладом або станом є хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD).

45. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 40, для застосування при лікуванні TNF-опосередкованого захворювання, розладу або стану, або р38-опосередкованого захворювання, розладу або стану.

46. N-[3-трет-бутил-1-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-[[3-(2-гідроксietил)тіо]феніл]]1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо)бензил}сечовина або її фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват.

47. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 46 для застосування в медицині.

48. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 46 для застосування при лікуванні захворювання, розладу або стану, що вибирають з групи, яка містить:

астму усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, астму, що є членом, який вибирають з групи, яка містить атопічну астму, неатопічну астму, алергічну астму, атопічну бронхіальну IgE-опосередковану астму, бронхіальну астму, есенційну астму, істинну астму, інфекційно-алергічну астму, викликану патофізіологічними розладами, зовнішню астму, викликану факторами оточуючого середовища, есенційну астму невідомої або неочевидної причини, неатопічну астму, емфізематозну астму, астму, викликану навантаженням,

астму, викликану алергеном, астму, викликану холодним повітрям, професійну астму, інфекційну астму, викликану бактеріями, грибами, протозойними або вірусними інфекціями, неалергічну астму, початкову астму, синдром задухи у немовлят і бронхіоліт,

хронічну або гостру бронхоконструкцію, хронічний бронхіт, обструкцію малих дихальних шляхів і емфізему,

обструктивні або запальні захворювання дихальних шляхів усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, обструктивні або запальні захворювання дихальних шляхів, що є членами, які вибирають з групи, що містить хронічну еозинофілну пневмонію, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD), COPD, що включає хронічний бронхіт, легенеvu емфізему або задуху, пов'язану або не пов'язану з COPD, COPD, що характеризується незворотною прогресуючою обструкцією дихальних шляхів, респіраторний дистрес-синдром повнолітніх (ARDS), загострення гіперреактивності дихальних шляхів після лікування іншим лікарським засобом і захворювання дихальних шляхів, що пов'язані з легеневою гіпертензією, бронхіт усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, бронхіт, що є членом, який вибирають з групи, що містить гострий бронхіт, гострий гортанно-трахіальний бронхіт, арахідоновий бронхіт, катаральний бронхіт, фібринозний бронхіт, сухий бронхіт, інфекційний астматичний бронхіт, продуктивний бронхіт, стафілококовий або стрептококовий бронхіт і везикулярний бронхіт, гостре пошкодження легені,

бронхоектазію усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, бронхоектазію, що є членом, який вибирають з групи, що містить циліндричну бронхоектазію, осумковану бронхоектазію, веретеноподібну бронхоектазію, капілярну бронхоектазію, циститну бронхоектазію, суху бронхоектазію і фолікулярну бронхоектазію.

49. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 48, де захворюванням, розладом або станом є обструк-

тивне або запальне захворювання дихальних шляхів усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, обструктивне або запальне захворювання дихальних шляхів, що є членами, які вибирають з групи, що містить хронічну еозинофілну пневмонію, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD), COPD, що включає хронічний бронхіт, легенеvu емфізему або задуху, пов'язану або не пов'язану з COPD, COPD, що характеризується незворотною прогресуючою обструкцією дихальних шляхів, респіраторний дистрес-синдром повнолітніх (ARDS), загострення гіперреактивності дихальних шляхів після лікування іншим лікарським засобом і захворювання дихальних шляхів, що пов'язані з легеневою гіпертензією.

50. Сполука, сіль і/або сольват згідно з п. 49, де захворюванням, розладом або станом є хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD).

51. Сполука, сіль і/або сольват згідно з будь-яким з п. 46, для застосування при лікуванні TNF-опосередкованого захворювання, розладу або стану, або р38-опосередкованого захворювання, розладу або стану.

52. Застосування сполуки, солі і/або сольвату згідно з будь-яким з пп. 1-16 при виготовленні медикаменту для лікування захворювання, розладу або стану, як визначено в пункті 18, пункті 19 або пункті 20.

53. Застосування сполуки, солі і/або сольвату згідно з будь-яким з пп. 1-16 при виготовленні медикаменту для лікування TNF-опосередкованого захворювання, розладу або стану, або р38-опосередкованого захворювання, розладу або стану.

54. Фармацевтична композиція, що містить сполуку, сіль і/або сольват згідно з будь-яким з пп. 1-16 і фармацевтично прийнятний розріджувач, носій або ад'ювант.

55. Спосіб лікування захворювання, розладу або стану, як визначено в пункті 18, пункті 19 або пункті 20, що включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки згідно з будь-яким з пп. 1-16.

Цей винахід стосується похідних триазолопіридинілсульфанілу. Більш особливо, цей винахід стосується похідних піразоліл-[(триазолопіридинілсульфаніл)-бензил]-сечовини і способів одержання, проміжних сполук, що використовуються при одержанні, композицій, що містять, і застосування таких похідних.

Похідні триазолопіридинілсульфанілу представлено винаходу є інгібіторами р38 мітогенактивованої протеїнкінази ("р38 MAPK", "р38 кіназа" або "р38"), зокрема р38α кінази, і є інгібіторами продукування фактору некрозу пухлин ("TNF"), зокрема, TNFα. Вони мають ряд терапевтичних застосувань, зокрема, при лікуванні алергічних і неалергічних захворювань дихальних шляхів, більш особливо обструктивних або запальних захворювань дихальних шляхів, таких як хронічне обструктивне легеневе захворювання ("COPD").

Мітогенактивовані протеїнкінази (MAP) складають родину пролін-регулюємих серин/треонінкіназ, що активують їх субстрати завдяки подвійному фосфорилуванню. Кінази активуються різними сигналами, включаючи дієтичний і осмотичний стрес, УФ світло, фактори росту, ендотоксин і цитокіни запалення. Група р38 MAP кіназ є MAP родиною різних ізоформ, включаючи р38α, р38β і р38γ. Ці кінази відповідають за фосфорилування і активування факторів транскрипції (наприклад, ATF2, CHOP, і MEF2C), також як і інших кіназ (наприклад, MAPKAP-2 і MAPKAP-3). р38 ізоформи активуються бактеріальними ліпосахаридами, фізичними і хімічними стресами і про-запальними цитокінами, включаючи фактор некрозу пухлин ("TNF") і інтерлейкін-1 ("IL-1"). Продукти р38 фосфорилування опосередковують продукування цитокінів запалення, включаючи TNF.

TNF є цитокином, що спочатку продукується моноцитами і макрофагами. Надмірне або нерегульоване продукування TNF (зокрема TNF- α) опосередковано втягнуте в ряд захворювань, і як припускають TNF може викликати або сприяти запаленню загалом.

IL-8 є іншим про-запальним цитокином, який продукується моноядерними клітинами, фібробластами, ендотеліальними клітинами і кератиноцитами. Цей цитокін пов'язується зі станами, що включають запалення. IL-1 продукується активованими моноцитами і макрофагами, і втягнутий в запальні відповіді. IL-1 відіграє роль в багатьох патофізіологічних відповідях, включаючи ревматоїдний артрит, лихоманка і зниження резорбції кісток.

TNF, IL-1, і IL-8 діють на широкий перелік клітин і тканин, і є важливими медіаторами запалення в широкому переліку станів. Сполуки, які інгібують p38 кіназу будуть інгібувати IL-1, IL-8 і TNF синтазу в моноцитах людини.

Інгібітори P38 кінази добре відомі спеціалістам в цій галузі. J. Med. Chem. 2002, 45, 2994-3008 описує деякі піразолсечовини як інгібітори p38 кінази. Міжнародна заявка РСТ/IB02/00424 (WO 02/072579) описує триазолопіридини як інгібітори MAP кіназ, переважно p38 кінази.

Міжнародна заявка РСТ IB2004/000363 (WO 2004/072072), опублікована 26 серпня 2004, описує триазоло-піридини корисні як проти-запалені сполуки для лікування деяких захворювань. Ця заявка включена сюди як посилання у всій своїй повноті.

Сполуки представленого винаходу є потенційно корисними при лікуванні широкого переліку розладів. На додаток до лікування обструктивних або запальних захворювань дихальних шляхів, відомо, що сполуки представленого винаходу можуть бути використані для лікування TNF/p38 опосередкованих захворювань, таких як: астма, хронічна або гостра бронхоконструкція, бронхіт, гостре пошкодження легень і бронхоектаз, загальне запалення (наприклад, запальне захворювання кишечника), артрит, неврозапалення, біль, лихоманка, фібротичні захворювання, легеневі розлади і захворювання (наприклад, гіпероксичне альвеолярне пошкодження), кардіоваскулярне захворювання, постішемичне реперфузійне пошкодження і застійна серцева недостатність, кардіоміопатія, інсульт, ішемія, реперфузійне пошкодження, реперфузійне пошкодження нирки, набряк мозку, невротравма і травма мозку, нейродегенеративні розлади, розлади центральної нервової системи, хвороба печінки і нефрит, гастроінтестинальні стани, виразкові захворювання, офтальмологічні захворювання, офтальмологічні стани, глаукома, гостре пошкодження тканини ока і травма ока, діабет, діабетична нефропатія, шкірозалежні стани, міалгія внаслідок інфекції, грип, ендотоксичний шок, синдром токсичного шоку, аутоімунне захворювання, відто-

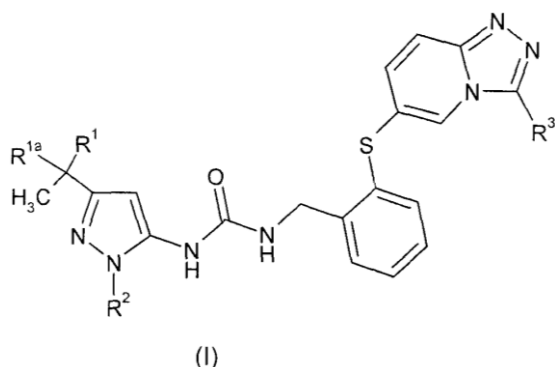
гнення трансплантату, розлади резорбції кісток, розсіяний склероз, псоріаз, розлади репродуктивної системи у жінок, патологічні (але незлоякісні) стани, такі як гемангіома, ангіофіброма носоглотки, і невазкулярний некроз кістки, доброякісні і злоякісні пухлини/неоплазії включаючи рак, лейкемію, лімфому, системний ериматозний вовчак (SLE), ангіогенез включаючи неоплазію, крововилив, коагуляцію, радіаційне пошкодження і/або метастаз. Хронічне вивільнення активного TNF може викликати кахексію і анорексію, і TNF може бути летальним.

TNF також втягнутий у інфекційні захворювання. Якими є наприклад, малярія, мікобактеріальна інфекція і менінгіт. Також втягнутий у вірусні інфекції, такі як ВІЛ, вірус грипу і вірус герпесу, включаючи вірус простого герпесу типу-1 (HSV-1), вірус простого герпесу тип-2 (HSV-2), цитомегаловірус (CMV), вірус віспи (VZV), вірус Епштейна-Барра, вірус герпесу людини-6 (HHV-6), вірус герпесу людини-7 (HHV-7), вірус герпесу людини-8 (HHV-8), псевдосказ і ринотрахеїт, і інші.

Лікування обструктивних або запальних захворювань дихальних шляхів є переважним застосуванням. Всі форми обструктивних або запальних захворювань дихальних шляхів потенційно лікуються сполуками представленого винаходу, зокрема, обструктивне або запальне захворювання дихальних шляхів, що є членом, який вибирають з групи, що містить хронічну еозинофілну пневмонію, COPD, COPD, що включає хронічний бронхіт, легеневу емфізему або задиху пов'язану або не пов'язану з COPD, COPD, що характеризується незворотною, прогресуючою обструкцією дихальних шляхів, респіраторний дистрессиндром повнолітніх (ARDS), задиха дихальних шляхів, гіперреактивність внаслідок лікування іншим лікарським засобом і захворювання дихальних шляхів що пов'язане з легеневою гіпертензією.

Існує потреба в нових інгібіторах TNF/інгібіторах p38, що є добрими кандидатами в лікарські засоби. Переважно, нові інгібітори TNF/інгібітори p38 проявляють добру дію, високий рівень селективності порівняно з іншими протеїнкіназами, мають властивості особливо придатні для забезпечення ефективного лікування при інгалюванні, є придатними для лікування алергічного і неалергічного захворювання дихальних шляхів (зокрема, обструктивного або запального захворювання дихальних шляхів), є нетоксичними і демонструють незначні побічні ефекти, мають придатні фізичні властивості придатні для введення інгаляцією, існують у фізичній формі, що стабільна і негігроскопічна, і/або легко переводиться у рецептурну форму.

Згідно з одним з аспектів представленого винаходу, забезпечується сполука формули (I):



або її фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват (включаючи гідрат),

де

$R^1 \in \text{CH}_3, \text{S(O)}_p\text{CH}_3, \text{S(O)}_p\text{CH}_2\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{H}$ або $\text{CH}_2\text{S(O)}_p\text{CH}_3$;

$R^{1a} \in \text{CH}_3$ або CH_2CH_3 , де CH_3 і CH_2CH_3 є кожен, необов'язково, заміщеним одним або більше гідроксизамісниками;

R^2 є гетероарил, гетероцикліл, арил або карбоцикліл;

R^3 є гетероарил, гетероцикліл, арил, карбоцикліл або R^7 ;

$R^7 \in (\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$ (необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH , гало, NR^5R^6 , $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкокси}$, $-\text{S(O)}_p(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, CO_2H , CONR^5R^6 , гетероарил, гетероцикліл, арил, карбоцикліл, арилокси, карбоциклілокси, гетероарилокси і гетероциклілокси);

$p \in 0, 1$ або 2 ;

R^5 і R^6 кожен, незалежно, вибирають з H і $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкілу}$, згаданий $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкіл}$ є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH і гало,

або R^5 і R^6 разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють піперазиніл, піперидиніл, морфолініл або піролідиніл (згаданий піперазиніл, піперидиніл, морфолініл і піролідиніл є, необов'язково, заміщеним одним або більше OH)

кожен "арил" незалежно означає феніл або нафтил, згаданий феніл або нафтил є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з гало, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, OH , CONR^5R^6 , NR^5R^6 , R^8 і R^9 , і переважно, згаданий феніл або нафтил є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з гало, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, OH , CONR^5R^6 , R^8 і R^9 ;

кожний R^8 незалежно вибирають з $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкокси}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$, $-\text{S(O)}_p(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$ і $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілу}$;

кожний R^9 є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з:

$(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкокси}$ (необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH , гало, CO_2H , CONR^5R^6 і NR^5R^6),

$-\text{S(O)}_p(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$ (необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH , гало, CO_2H , CONR^5R^6 і NR^5R^6), OH ,

гало, NR^5R^6 , CO_2H , CONR^5R^6 і R^9 ;

кожний R^9 є гетероарил², гетероцикліл², арил², карбоцикліл², арил²окси, карбоцикліл²окси, гетероарил²окси або гетероцикліл²окси;

"арил²", означає феніл або нафтил, згаданий феніл або нафтил є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з гало, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, OH , NR^5R^6 , і CONR^5R^6 , і переважно, згаданий феніл або нафтил є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з гало, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, OH і CONR^5R^6 ;

"карбоцикліл" означає моно або біциклічну, насичену або частково ненасичену циклічну систему, що містить від 3 до 10 кільцевих атомів вуглецю, необов'язково, заміщену одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з гало, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, OH , NR^5R^6 , CONR^5R^6 , R^8 і R^9 , і переважно, необов'язково, заміщену одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з гало, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, OH , CONR^5R^6 , R^8 і R^9 ;

"карбоцикліл²ⁿ" означає моно або біциклічну, насичену або частково ненасичену циклічну систему, що містить від 3 до 10 кільцевих атомів вуглецю, необов'язково, заміщену одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з гало, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, NR^5R^6 , OH і CONR^5R^6 , і переважно, необов'язково, заміщену одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з гало, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, OH і CONR^5R^6 ;

прикладми "карбоциклілу" і "карбоциклілу²ⁿ" є групи, такі як: інданіл, інденіл, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил і тетрагідронафтил;

кожний "гетероцикліл", і "гетероцикліл²ⁿ", незалежно, означає 3-10-членну, насичену або частково ненасичену, моно або біциклічну групу, що включає 1, 2, 3 або 4 кільцеві гетероатоми, що незалежно вибирають з N , O і S . Прикладами "гетероциклілу" і "гетероциклілу²ⁿ" є групи, такі як:

тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, піролідиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидиніл, 1,4-діоксаніл, 1,4-оксатіаніл, морфолініл, 1,4-дітіаніл, піперазиніл, 3,4-дигідро-2H-піраніл, 5,6-дигідро-2H-піраніл, 2H-піраніл, 1,2,3,4-тетрагідропіридиніл, 1,2,5,6-тетрагідропіридиніл, дигідроіндоліл і дигідробензофураніл.

кожний "гетероарил", і кожний "гетероарил²ⁿ", незалежно, означає 5-10 членну, моно або біциклічну, ароматичну групу, що включає 1, 2, 3 або 4 кільцеві гетероатоми, які незалежно вибирають з N , O , і S (де загальна кількість кільцевих атомів S не перевищує 1, і загальна кількість кільцевих атомів O не перевищує 1), і включає групи:

піроліл, фураніл, тіофеніл, піразоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, тіазоліл, 1,2,3-тріазоліл, 1,3,4-тріазоліл, 1-окса-2,3-діазоліл, 1-окса-2,4-діазоліл, 1-окса-2,5-діазоліл, 1-окса-3,4-діазоліл, 1-тіа-2,3-діазоліл, 1-тіа-2,4-діазоліл, 1-тіа-2,5-діазоліл, 1-тіа-3,4-діазоліл, тетразоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, бензофураніл, бензотіофеніл, індоліл, бензімі-

дазоліл, індазоліл, бензотріазоліл, піроло[2,3-b]піридиніл, піроло[2,3-c]піридиніл, піроло[3,2-b]піридиніл, імідазо[4,5-b]піридиніл, імідазо[4,5-c]піридиніл, піразоло[4,3-d]піридиніл, піразоло[4,3-c]піридиніл, піразоло[3,4-c]піридиніл, піразоло[3,4-b]піридиніл, ізоіндоліл, пуриніл, індолініл, імідазол[1,2-a]піридиніл, імідазо[1,5-a]піридиніл, піразоло[1,5-a]піридиніл, піроло[1,2-b]піридазиніл, імідазо[1,2-c]піримідиніл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фалазиніл, 1,6-нафтиридиніл, 1,7-нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл, 1,5-нафтиридиніл, 2,6-нафтиридиніл, 2,7-нафтиридиніл, піридо[3,2-d]піримідиніл, піридо[4,3-d]піримідиніл, піридо[3,4-d]піримідиніл, піридо[2,3-d]піримідиніл, піридо[2,3-b]піразиніл, піридо[3,4-b]піразиніл, піримідо[5,4-d]піримідиніл, піразино[2,3-b]піразиніл, піримідо[4,5-d]піримідиніл;

кожний "гетероцикліл" і кожний "гетероарил" є, незалежно, необов'язково заміщеним по одному або більше кільцевих атомів вуглецю одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з гало, -CN, -CO₂H, OH, NR⁵R⁶, CONR⁵R⁶, R⁸ і R⁹, і переважно, необов'язково заміщеним по одному або більше кільцевих атомів вуглецю одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з гало, -CN, -CO₂H, OH, CONR⁵R⁶, R⁸ і R⁹,

і, необов'язково, заміщеним по одному або більше кільцевих атомів азоту одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з Н і (C₁-C₆)алкілу;

кожний "гетероцикліл²" і кожний "гетероарил²" є, незалежно, необов'язково заміщеним по одному або більше кільцевих атомів вуглецю одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з гало, -CN, -CO₂H, NR⁵R⁶, OH і CONR⁵R⁶, і переважно, необов'язково заміщеним по одному або більше кільцевих атомів вуглецю одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з гало, -CN, -CO₂H, OH і CONR⁵R⁶,

і, необов'язково, заміщеним по одному або більше кільцевих атомів азоту одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з Н і (C₁-C₆)алкілу;

"алкіл" і "алкокси" групи, включаючи групи, що містять згадані замісники, можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими, коли дозволяє кількість атомів вуглецю "(C₁-C₄)алкіл" або "(C₁-C₆)алкіл" означають нерозгалужену або розгалужену групу, що містить відповідно від 1 до 4 або від 1 до 6 атомів вуглецю. Це також застосовується, якщо вони несуть замісники або несуть як замісники інші радикали, наприклад, в (C₁-C₆)алкокси радикалах, -CO₂(C₁-C₆)алкільних радикалах, -CO(C₁-C₆)алкільних радикалах або -S(O)_p(C₁-C₆)алкільних радикалах. Прикладами придатних (C₁-C₄)алкільних або (C₁-C₆)алкільних радикалів є метил, етил, н-пропіл ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил і гексил. Прикладами придатних (C₁-C₆)алкоксирадикалів є метокси, етокс, н-пропілокси ізо-пропілокси, н-бутилокси, ізо-бутилокси, втор-бутилокси, трет-бутилокси, пентилокси і гексилокси.

"галоген" або "гало" використовується для позначення атому галогену, що вибирають з групи яка містить фтор, хлор і бром.

Зрозуміло, що всі посилання тут на "лікування" або "терапію" включають зцілююче, пом'якшуюче і/або профілактичне лікування.

"Сполуки винаходу" або "сполука винаходу", як тут використовується, означає сполуки або сполуку, формули (I) або й фармацевтично прийнятну сіль і/або сольват, і включає всі й поліморфи і кристалічні модифікації, проліки і ізомери (включаючи оптичні, геометричні і таутомерні ізомери) і їх суміші, як тут визначено і мічені ізотопами сполуки формули I.

Було знайдено, що сполуки формули (I) є інгібіторами р38/інгібіторами продукування TNF, і є особливо корисними для лікування TNF опосередкованого, і/або р38 опосередкованого, захворювання, розладу або стану, і є особливо придатними для введення за допомогою інгаляції.

В іншому аспекті винаходу забезпечується сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват (включаючи гідрат), де

R¹ є CH₃, SCH₃, SCH₂CH₃, CH₂CH₃, Н або CH₂SCH₃;

R^{1a} є CH₃ або CH₂CH₃;

і де

R², R³, R⁷, p, R⁵, R⁶, "арил", R⁸, R⁹, "арил²", "карбоцикліл", "карбоцикліл²", "гетероцикліл", "гетероцикліл²", "гетероарил" і "гетероарил²", всі є такими як визначено вище.

Переважно, R¹ є CH₃, SCH₃, SCH₂CH₃ або CH₂SCH₃, і більш переважно R¹ є CH₃ або SCH₃.

В альтернативному втіленні, переважно R¹ є CH₃, SCH₃, CH₂CH₃ або CH₂SCH₃, і більш переважно R¹ є CH₃, CH₂CH₃ або CH₂SCH₃.

Переважно, R^{1a} є CH₃.

Переважно, R² є піридил тетрагідронафтил або арил,

згаданий піридил, тетрагідронафтил і арил кожний є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить:

гало,

-CN,

-CO₂H

OH,

CONR⁵R⁶

(C₁-C₆)алкіл (згаданий (C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, NR⁵R⁶, арил² і гало),

-S(O)_p(C₁-C₆)алкіл (згаданий -S(O)_p(C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, арил² і гало),

(C₁-C₆)алкокси (згаданий (C₁-C₆)алкокси є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, арил² і гало),

-CO₂(C₁-C₆)алкіл (згаданий -CO₂(C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, арил² і гало),

(C₃-C₇)циклоалкіл (згаданий (C₃-C₇)циклоалкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH і гало),

піридил і
арил²,

Більш переважно, R² є:

3-піридил (необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, -(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, CF₃ і гало),

або

феніл (необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з (C₁-C₆)алкіл, OH, -(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, CN, CF₃ і гало).

Ще більш переважно, R² є феніл (необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з метил, етил, OH, CN, CF₃, Cl, F, -SCH₃ і -OCH₃).

Навіть більш переважно, R² є 3-гідроксифеніл, 4-гідроксифеніл, феніл, 3,4-дихлорфеніл, 4-метилфеніл, 3-метоксифеніл, 4-гідрокси-3-метилфеніл, 3-метилфеніл або 4-гідрокси-3-хлорфеніл.

В альтернативному втіленні, R² є, переважно, піридил або арил,

згаданий піридил і арил кожний є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить:

гало,
-CN,
-CO₂H
OH,
CONR⁵R⁶

(C₁-C₆)алкіл (згаданий (C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, NR⁵R⁶ і гало),

(C₁-C₆)алкокси (згаданий (C₁-C₆)алкокси є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, CO₂H, арил² і гало),

Більш переважно, R² є:

3-піридил (необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси і CF₃),

або

феніл (необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з (C₁-C₆)алкіл, OH, -(C₁-C₆)алкіл (де згаданий -(C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним OH), (C₁-C₆)алкокси (де згаданий (C₁-C₆)алкокси є, необов'язково, заміщеним OH), CN, CF₃ і гало).

Навіть більш переважно, R² є феніл, необов'язково, заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з (C₁-C₄)алкіл, OH, -(C₁-C₄)алкіл (де згаданий -(C₁-C₄)алкіл є необов'язково, заміщеним OH), (C₁-C₄)алкокси (де згаданий (C₁-C₄)алкокси є, необов'язково, заміщеним OH), CN, CF₃ і гало).

Ще більш переважно, R² є феніл (необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з метил, етил, OH, CN, CF₃, Cl, F і -OCH₂CH₂OH).

Ще навіть більш переважно, R² є феніл заміщений одним або двома замісниками, що незалежно вибирають з OH, Cl, CN, метил і -OCH₂CH₂OH.

Переважно, коли R² є заміщений феніл, замісник розташований в 3- і/або 4-положеннях згаданого фенілу

В іншому переважному втіленні, коли R² є феніл заміщений гідроксиетоксизамісником, згаданий гідроксиетоксизамісник розташований в 3 (мета) положенні фенілу.

В особливо переважному втіленні винаходу, R² є заміщений феніл згідно з будь-яким одним з втілень або переважних втілень, де феніл R² є заміщеним, принаймні, одним гідроксизамісником або, принаймні, одним гідроксиетоксизамісником, більш переважно, принаймні, одним гідроксизамісником.

В переважному втіленні винаходу, R² є феніл заміщений:

3-хлор і 4-гідрокси, 3-ціано і 4-гідрокси, 3-гідрокси, 4-гідрокси, 3-гідроксиетокси, 3-гідрокси і 4-хлор або 3-гідрокси і 4-ціано.

В іншому втіленні, R² є, переважно, 3-гідроксифеніл, 4-гідроксифеніл, феніл, 4-метилфеніл, 3-метилфеніл, -OCH₂CH₂OH або 4-гідрокси-3-хлорфеніл.

Переважно, R³ є піридил або арил, де піридил і арил є кожен необов'язково, заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить:

гало,
-CN,
-CO₂H
OH,
CONR⁵R⁶

(C₁-C₆)алкіл (згаданий (C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, NR⁵R⁶, арил² і гало),

-S(O)_p(C₁-C₆)алкіл (згаданий -S(O)_p(C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, арил² і гало),

(C₁-C₆)алкокси (згаданий (C₁-C₆)алкокси є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, арил² і гало),

-CO₂(C₁-C₆)алкіл (згаданий -CO₂(C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, арил² і гало),

(C₃-C₇)циклоалкіл (згаданий (C₃-C₇)циклоалкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH і гало),

піридил і
арил²,

або, альтернативно, R³ є, переважно, (C₁-C₆)алкіл, необов'язково, заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з OH, гало, і (C₁-C₆)алкокси.

Більш переважно, R³ є арил, необов'язково, заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить:

гало,

ОН,
(C₁-C₆)алкіл (згаданий (C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з ОН і гало),

(C₁-C₆)алкокси (згаданий (C₁-C₆)алкокси є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з ОН і гало),
або R³ є (C₁-C₆)алкіл.

Навіть більш переважно, R³ є феніл (необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з: Cl, F, OH, метил, етил, ізопропіл, CF₃, метокси, етокси (згаданий метокси і етокси кожен є, необов'язково, заміщеним ОН),

або R³ є ізопропіл.

В альтернативному втіленні, R³ є, переважно, піридил або арил, де піридил і арил є кожен, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить:

гало,
-CN,
-CO₂H
ОН,
CONR⁵R⁶

(C₁-C₆)алкіл (згаданий (C₁-C₆)алкіл є, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з ОН, NR⁵R⁶, арил² і гало),

-S(O)_p(C₁-C₆)алкіл (згаданий -S(O)_p(C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з ОН, арил² і гало),

(C₁-C₆)алкокси (згаданий (C₁-C₆)алкокси є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з ОН, арил² і гало),

-CO₂(C₁-C₆)алкіл (згаданий -CO₂(C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з ОН, арил² і гало),

(C₃-C₇)циклоалкіл (згаданий (C₃-C₇)циклоалкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з ОН і гало),

або, альтернативно, R³ є, переважно, (C₁-C₆)алкіл, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з ОН, гало, і (C₁-C₆)алкокси.

Більш переважно, R³ є арил, необов'язково, заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить:

гало,
ОН,
CN,

(C₁-C₆)алкіл (згаданий (C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з ОН і гало),

(C₁-C₆)алкокси (згаданий (C₁-C₆)алкокси є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з ОН і гало),

-S-(C₁-C₆)алкіл (згаданий -S-(C₁-C₆)алкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з ОН і гало),

або R³ є (C₁-C₆)алкіл.

Навіть більш переважно, R³ є феніл (необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з: CN, Cl, F, OH, метил, етил, ізопропіл, CF₃, -S-(C₁-C₄)алкіл (згаданий -S-(C₁-C₄)алкіл є, необов'язково, заміщеним ОН), метокси, етокси (згаданий етокси є, необов'язково заміщеним ОН),

або R³ є ізопропіл.

Ще навіть більш переважно, R³ є феніл заміщений одним або двома замісниками, що незалежно вибирають з Cl, F, CN, OH, -S-метил, OCH₃, -SCH₂CH₂OH і -OCH₂CH₂OH.

В особливо переважному втіленні винаходу, R³ є заміщений феніл згідно з будь-яким одним з втілень або переважних втілень, де феніл R³ є заміщеним, принаймні, одним гідроксизамісником або, принаймні, одним гідроксиетоксизамісником більш переважно, принаймні, одним гідроксизамісником.

В іншому особливо переважному втіленні винаходу, R³ є феніл заміщений:

2-гідрокси і 5-хлор,
2-гідрокси і 3-хлор,
3-гідрокси і 2-хлор,
5-гідрокси і 2-хлор,
3-ціано і 4-гідрокси,
2-гідрокси або
2-OCH₂CH₂OH.

Переважно, коли R³ є заміщений феніл і, принаймні, один замісник є -S-(C₁-C₆)алкіл, -S-(C₁-C₄)алкіл або -SCH₂CH₂OH, -S-(C₁-C₆)алкіл, -S-(C₁-C₄)алкіл або -SCH₂CH₂OH розташований в ортоположенні (положення 2-) фенілу.

Більш переважно R³ є феніл заміщений, принаймні, одним замісником, що вибирають незалежно з -S-метил і -SCH₂CH₂OH, де згаданий -S-метил або -SCH₂CH₂OH розташований в ортоположенні (положення 2) фенілу.

Переважно, R⁵ і R⁶ незалежно вибирають з H, метилу і етилу.

Переважно, "арил" і "арил²" є феніл (необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з гало -CN, OH, і R⁸).

Переважно, R⁸ є (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси або (C₃-C₇)циклоалкіл (кожний (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси і (C₃-C₇)циклоалкіл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з ОН і гало).

Більш переважно R⁸ групи є CF₃, метил метокси, етил, етокси -OCH₂CH₂OH, -SCH₂CH₂OH, S-Me і циклопропіл.

Переважно, p є 0.

Переважно, R⁹ є гетероарил², гетероцикліл², арил², арил²окси або гетероарил²окси;

Більш переважно, R⁹ є гетероарил² або арил².

Навіть більш переважно, R⁹ є піридил або феніл (згаданий піридил або феніл є, необов'язково заміщеними одним або більше ОН або гало).

Навіть більш переважно, R⁹ є феніл.

Іншим особливо переважним втіленням винаходу є сполука формули (I) згідно з будь-яким одним з втілень або переважних втілень, де, принаймні, один з R² і R³ є заміщений феніл, де згаданий заміщений феніл є заміщений, принаймні, одним гідроксизамісником або, принаймні, од-

ним гідроксietоксизамісником, більш переважно, принаймні одним гідроксизамісником.

Переважно, "карбоцикліл" і "карбоцикліл²ⁿ" кожен, незалежно, вибирають з циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу і циклогексилу (кожний циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил, необов'язково, заміщений одним або більше OH).

Переважно, "гетероцикліл" і "гетероцикліл²ⁿ" кожен, незалежно, вибирають з піролідинілу, тетрагідропіранілу, тетрагідротіопіранілу, піперидинілу, морфолінілу, 1,4-дітіанілу і піперазинілу (кожний піролідиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидиніл, морфолініл, 1,4-дітіаніл і піперазиніл, необов'язково, заміщений одним або більше OH).

Переважно, "гетероарил" і "гетероарил²ⁿ" кожен, незалежно, вибирають з піразолілу, імідазолілу, тетразолілу, піридили, піридазинілу, піримідинілу, ізохінолінілу і піразинілу (кожний піразоліл, імідазоліл, тетразоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, ізохінолініл і піразиніл є, необов'язково, заміщеним одним або більше OH).

Більш переважно, "гетероарил" є піридил або ізохінолініл, кожний, необов'язково, заміщеним одним або більше OH.

Згідно з іншим втіленням, сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват (включаючи гідрат), де:

R^1 є CH_3 , SCH_3 , CH_2CH_3 або CH_2SCH_3 ;

R^{1a} є CH_3 ;

R^2 є піридил, ізохінолініл або феніл, згаданий феніл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з SCH_3 , Cl, F, Br, етил, метил, метокси, OH, бензилокси, CF_3 , CO_2H , CO_2Et , CN, $-OCO_2H$, гідроксietокси, і $-C(O)NHCH_3$; і

R^3 є ізопропіл або феніл, згаданий феніл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з Cl, OH, F, бензилокси, метокси, гідроксietокси, ізопропіл, метил, етил, SCH_3 , CO_2H , гідроксietилтіо і CN; є переважними.

Згідно з наступним втіленням, сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват (включаючи гідрат), де:

R^1 є CH_3 , SCH_3 або CH_2SCH_3 ;

R^{1a} є CH_3 ;

R^2 є феніл, згаданий феніл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з SCH_3 , Cl, OH, CN і гідроксietокси; і

R^3 є ізопропіл або феніл, згаданий феніл є, необов'язково, заміщеним одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з Cl, OH, гідроксietокси, SCH_3 , гідроксietилтіо і CN; є більш переважно.

В іншому втіленні забезпечується сполука формули (I), де кожний R^1 , R^{1a} , R^2 і R^3 замісник, незалежно вибирають з замісників, як визначено в будь-якому з переважних або альтернативних втілень, включаючи будь-яку комбінацію згаданих переважних або альтернативних втілень.

Переважною групою сполук є сполуки в яких кожен замісник є таким як визначено Прикладах приведених нижче.

Переважно, сполуку формули (I) вибирають з сполук, як вказано в Прикладах приведених нижче.

Переважною групою сполук є сполуки, в яких кожен замісник є таким як визначено в списку¹ нижче.

Переважно, сполуку формули (I) вибирають з списку¹:

список¹:

N-(3-трет-Бутил-1-[4-(метилтіо)феніл]-1H-піразол-5-іл)-N'-{2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина,

N-(3-трет-бутил-1-[3-(метилтіо)феніл]-1H-піразол-5-іл)-N'-{2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина,

N-[3-трет-бутил-1-(3,4-дихлорфеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-{2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина,

етил 4-(3-трет-бутил-5-[[[2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил]аміно]карбоніл]аміно)-1H-піразол-1-іл)бензоат,

етил 3-(3-трет-бутил-5-[[[2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил]аміно]карбоніл]аміно)-1H-піразол-1-іл)бензоат,

N-[3-трет-бутил-1-(4-ціанофеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-{2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина,

N-[3-трет-бутил-1-(3-ціанофеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-{2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина,

N-(3-трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-N'-{2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина,

N-[3-трет-бутил-1-(4-метилфеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-{2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина,

N-[3-трет-бутил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-{2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина,

N-[3-трет-бутил-1-(4-метокси-3-метилфеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-{2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина,

N-[3-трет-бутил-1-(3-метоксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-{2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина,

N-[3-трет-Бутил-1-(4-метилфеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-{2-[(3-(2-хлор-4-гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина,

N-[3-трет-Бутил-1-(4-метилфеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-{2-[(3-(2-хлор-5-гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина,

N-[3-[1-1-Диметил-2-(метилтіо)етил]-1-феніл-1H-піразол-5-іл]-N'-{2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина,

N-[3-[1,1-диметил-2-(метилтіо)етил]-1-(4-метилфеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-{2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина,

N-[3-трет-Бутил-1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразол-5-іл]-N'-(2-{[3-(2-гідрокси-4-

N-{1-(3-гідроксифеніл)-3-[1-метил-1-(метилфеніл)етил]-1Н-піразол-5-іл]-N'-(2-[[3-(2-метилфеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо)бензил)сечовина.

Придатні кислотнаадитивні солі утворюються з кислот, які утворюють нетоксичні солі. Прикладами є ацетатна, аспартатна, бензоатна, бензилатна,

бікарбонат/карбонатна, бісульфат/сульфатна, боратна, камсилатна, цитратна, едисилатна, езилатна, форміатна, фумаратна, глюцепатна, глюконатна, глюкуронатна, гексафторфосфатна, хібензатна, гідрохлорид/хлорид, гідробромід/бромід, гідройодид/йодид, ізетіонатна, лактатна, малатна, малеатна, малонатна, мезилатна, метилсульфатна, нафтилатна, 2-напсилатна, нікотинатна, нітратна, орататна, оксалатна, пальмітатна, памоатна, фосфат/гідрофосфат/дигідрофосфатна, сахаратна, стеаратна, сукцинатна, тартратна, тозилатна, адипатна, цикламатна, таннатна, піроглутаматна, хінофоатна (1-гідроксинафталін-2-карбоксилат) і трифторацетатна солі.

Придатні основні солі утворюються з основ, які утворюють нетоксичні солі. Прикладами є солі алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, холіну, діетиламіну, діоламіну, гліцину, лізину, магнію, меглуміну, оламіну, калію, натрію, трометаміну і цинку.

Також можуть утворюватись гемісолі кислот і основ, наприклад, гемісульфати і гемікальцієві солі.

Для ознайомлення з придатними солями, дивіться "Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use", Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany 2002).

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) можна одержати за допомогою одного або декількох з трьох методів:

(i) за допомогою взаємодії сполуки формули (I) з бажаною кислотою або основою;

(ii) шляхом видалення кислото- або осново-нестійкої захисної групи в придатному попереднику сполуки формули (I) або шляхом розмикання циклу придатного циклічного попередника наприклад, лактону або лактаму, використовуючи бажану кислоту або основу; або

(iii) шляхом перетворення однієї солі сполуки формули (I) у іншу за допомогою реакції з прийнятною кислотою або основою або використовуючи придатну іонообмінну колонку.

Всі три реакції типово проводять в розчині. Одержана сіль може випасти в осад і може бути зібрана фільтруванням або може бути відновлена шляхом випаровування розчинника. Ступінь іонізації одержаної солі може змінюватись з повністю іонізованою до майже неіонізованої.

Сполуки винаходу можуть існувати у несольватованій і сольватованій формах. Термін 'сольват' використовується тут для опису молекулярних комплексів, що містять сполуку винаходу і стехіометричну кількість однієї або декількох фармацевтично прийнятних молекул розчинника, наприклад, етанол. Термін 'гідрат' використовується, коли згаданим розчинником є вода.

Включеними в межі винаходу є комплекси, такі як клатрати, комплекси включення лікарський засіб-хазяїн в яких, на противагу згаданим вище сольватам, лікарський засіб і хазяїн присутні в стехіометричній або нестехіометричній кількості. Також включеними є комплекси лікарського засобу, що містять два або більше органічних і/або неорганічних компонентів які можуть бути в стехіометричній

або нестехіометричній кількостях. Одержані комплекси можуть бути іонізованими, частково іонізованими або неіонізованими. Огляд таких комплексів приводиться в J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Halebhan (August 1975).

Тут і далі всі посилання на сполуки формули (I) включають посилання на їх солі, сольвати і комплекси і сольвати і комплекси їх солей.

Сполуки винаходу включають сполуки формули (I), як тут визначено вище, включаючи всі їх поліморфи і кристали, їх пролікарські форми і ізомери (включаючи оптичні, геометричні і таутомерні ізомери), як тут визначено, і мічені ізотопами сполуки формули (I).

Як вказується так звані 'проліки' сполук формули (I) також включаються в рамки винаходу. Таким чином, деякі похідні сполук формули (I), які можуть мати малу або немати зовсім фармакологічної активності можуть, коли вводяться в або наносяться на тіло, перетворюватись у сполуки формули (I), що мають бажану активність, наприклад, шляхом гідролітичного розщеплення. Такі похідні відносяться до 'проліків'. Додаткову інформацію по використанню проліків можна знайти в 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) і 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Проліки у відповідності з винаходом можуть, наприклад, бути одержані шляхом заміни прийнятною групи присутньої в сполучі формули (I) деякими замісниками відомими спеціалістам в цій галузі як 'про-замісники', як описується, наприклад, в "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Деякими прикладами проліків у відповідності з винаходом є:

(i) коли сполука формули (I) містить карбоксильну групу (-COOH), її естер, наприклад сполука, в якій водень карбонової кислоти сполуки формули (I) замінений (C₁-C₈)алкілом;

(ii) коли сполука формули (I) містить спиртову групу (-OH), її етер, наприклад, сполука, в якій водень спиртової групи сполуки формули (I) замінений (C₁-C₆)алканоїлоксиметилем; і

(iii) коли сполука формули (I) містять первинну або вторинну аміногрупу (-NH₂ або -NHR, де R≠H), її амід, наприклад, сполука, в якій, в залежності від обставин, один або обидва водні аміногрупи сполуки формули (I) є заміненим(и) (C₁-C₁₀)алканоїлом.

Інші приклади заміщувальних груп у відповідності із згаданими вище прикладами і прикладами інших типів проліків можна знайти в приведених вище посиланнях.

Однак деякі сполуки формули (I) можуть самі по собі виступати як проліки інших сполук формули (I).

Також включені в рамки винаходу метаболіти сполук формули (I), що є сполуками, які утворюються *in vivo* після введення лікарського засобу. Деякими прикладами метаболітів згідно з винаходом є:

(i) коли сполука формули (I) містить (C₁-C₆)алкільну групу, її гідрокси(C₁-C₆)алкільне похідне. Наприклад, коли сполука формули (I) містить метильну групу, її гідроксиметильне похідне (-CH₃ → -CH₂OH);

(ii) коли сполука формули (I) містить алкоксигрупу, її гідроксипохідне (-OR → -OH);

(iii) коли сполука формули (I) містить третинну аміногрупу, її вторинний амін (-NR⁵R⁶ → -NHR⁵ або -NHR⁶);

(iv) коли сполука формули (I) містить вторинну аміногрупу, її первинне похідне (-NHR⁵ → -NH₂);

(v) коли сполука формули (I) містить фенільний замісник, її фенольне похідне (-Ph → -PhOH);

(vi) коли сполука формули (I) містить амщну групу, похідне карбонової кислоти (-CONH₂ → COOH); i

(vii) коли сполука формули (I) містить S-(C₁-C₆)алкільну групу, її S(O)(C₁-C₆)алкільне похідне. Наприклад, коли сполука формули (I) містить S-метильну групу, її S(O)метильне похідне, i коли сполука формули (I) містить алкіл-S-алкільну групу, її алкіл-S(O)-алкільне похідне.

В іншому аспекті винаходу забезпечуються активні метаболіти сполук формули (I), де "активний" означає наявність IC₅₀ (TNFα дослідження) менше ніж 1000 нМ, i переважно IC₅₀ (TNFα дослідження) менше ніж 100 нМ. Переважно, забезпечується сполука формули (I), яка містить S(O)(C₁-C₆)алкільну групу або гідроксигрупу.

Сполуки формули (I), що містять один або декілька асиметричних атомів вуглецю можуть існувати як два або більше стереоізомерів. Коли структурний ізомеризм є взаємозмінюваним завдяки низькій енергії бар'єру, може мати місце таутомерний ізомеризм ("таутомеризм"). Це може мати місце у формі протонової таутомерії в сполуках формули (I) що містять, наприклад, іміно, кето або оксимні групи, або так званий валентний таутомеризм в сполуках, які містять ароматичний замісник. Звідси випливає, що одна сполука може проявляти більше ніж один тип ізомеризму.

Включеними в межі представленого винаходу є всі стереоізомери, геометричні ізомери i таутомерні форми сполук формули (I), включаючи сполуки, що проявляють більше ніж один тип ізомеризму i суміші одного або декількох. Також включеними є кислотноадитивні солі або основні солі, в яких протиіон є оптично-активним, наприклад, d-лактат або l-лізін, або рацемічний, наприклад, dl-тарtrat або dl-аргінін.

Загальновідомі методики для одержання/виділення окремих енантіомерів включають хіральний синтез з придатного оптично чистого попередника або розділення рацемату (або рацемату солі або похідного) використовуючи, наприклад, хіральну високоєфективну рідинну хроматографію (ВЕРХ).

Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) може реагувати з придатною оптично-активною сполукою, наприклад, спиртом, або, у випадку, коли сполука формули (I) містить кислотний або основний замісник, кислотою або основою, такою як винна кислота або 1-фенілетиламін. Одержану діастереомерну суміш можна розділити

використовуючи хроматографію i/або фракційну кристалізацію i один або обидва діастереоізомери перетворюють у відповідний чистий енантіомер(и) за способами добре відомими спеціалісту в цій галузі.

Хіральні сполуки винаходу (i їх хіральні попередники) можна одержати в енантіомернозбагаченій формі використовуючи хроматографію, типово ВЕРХ, на асиметричній смолі з рухомою фазою, що містить вуглеводень, типово гептан або гексан, що містить від 0 до 50% об'ємних ізопропанолу, типово від 2% до 20%, i від 0 до 5% об'ємних алкіламіну, типово 0,1% діетиламіну. Концентрування елюенту дає збагачену суміш.

Стереізомерні конгломерати можна розділити за допомогою звичайних методик відомих спеціалісту в цій галузі, дивіться, наприклад, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

Представлений винахід включає всі фармацевтично прийнятні ізотопічно-мічені сполуки формули (I), в яких один або декілька атомів замінені атомами, що мають теж саме атомне число, але атомну масу або масове число, що відрізняється від атомної маси або масового числа, яке домінує в природі.

Прикладами ізотопів для включення в сполуки винаходу є ізотопи водню, такі як ²H i ³H, вуглецю, такі як ¹¹C, ¹³C i ¹⁴C, хлору, такі як ³⁶Cl, фтору, такі як ¹⁸F, йоду, такі як ¹²³I i ¹²⁵I, азоту, такі як ¹³N i ¹⁵N, кисню, такі як ¹⁵O, ¹⁷O i ¹⁸O, фосфору, такі як ³²P i сірки, такі як ³⁵S.

Деякі ізотопічно-мічені сполуки формули (I), наприклад, ті що включають радіоактивний ізотоп, є корисними в дослідженнях лікарського засобу i/або розподілення субстрату в тканині. Радіоактивні ізотопи тритію, тобто ³H, i вуглецю-14, тобто ¹⁴C, є особливо корисними для цих цілей з огляду на легкість їх включення i легкість детектування.

Заміщення тяжчими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ²H, може давати деякі терапевтичні переваги внаслідок збільшення метаболітичної стабільності, наприклад, збільшення in vivo часу напіврозкладу або зменшення необхідної дози, i звідси може бути переважним в деяких випадках.

Заміщення позитрон емітуючими ізотопами, такими як ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O i ¹³N, може бути корисним в дослідженнях позитронноемісійної топографії (PET) для визначення блокування рецептора субстратом.

Ізотопічно-мічені сполуки формули (1) загалом можна одержати за допомогою звичайних методик відомих спеціалісту в цій галузі або за допомогою процесів аналогічних тим, що описуються в супровідних Прикладах i Приготуваннях використовуючи прийнятні мічені ізотопами реагенти замість не мічених реагентів використовуваних раніше.

Фармацевтично прийнятними сольватами у відповідності з винаходом є такі, в яких кристалізаційний розчинник може бути ізотопічно заміщеним, наприклад, D₂O, d₆-ацетон, d₆-ДМСО.

Також в межі рамок винаходу попадають нові проміжні сполуки як тут визначено, всі їх солі, сольвати i комплекси i всі сольвати i комплекси їх солей як тут визначено для сполук формули (I).

Винахід включає всі поліморфи згаданих вище форм і їх кристалічних різновидів.

Коли одержуються сполуки формули (I) у відповідності з винаходом, спеціалісту в цій галузі є відомим широкий вибір форм проміжної сполуки, яка забезпечує кращу комбінацію властивостей для цих цілей. Такими властивостями є температура плавлення, розчинність, оброблюваність і вихід проміжної форми і легкість з якою продукт може бути очищений при виділенні.

Кристалічні структури сполук прикладів 80, 26, 93, 73, 63 і 60 аналізували використовуючи порошкову дифрактограму ("PXRD").

Ілюстративні піки PXRD для цих сполук показані на Фігурах 1-6, що містять 15% кремнієвого внутрішнього стандарту

Фігура 1: Приклад 80 Фігура 4: Приклад 73

Фігура 2: Приклад 26 Фігура 5: Приклад 63

Фігура 3: Приклад 93 Фігура 6: Приклад 60

Дані дифракції рентгенівського випромінювання знімали при кімнатній температурі використовуючи порошковий дифрактометр Bruker AXS D4 (K α випромінювання Cu) споряджений автоматичним замінювачем зразків, тета-тета гоніометром, автоматичними щілинами дивергенції випромінювання, вторинним монохроматором і сцинтиляційним лічильником. Зразки для аналізу одержували шляхом змішування сполуки з порошком кремнію, як внутрішнім стандартом, із вмістом 15 ваг.%. Порошки поміщали на кремнієву підкладку з діаметром 12 мм зразкотримача. Зразок обертати і опромінювали рентгенівським опромінюванням з міді K α 1 (довжина=1,5406 Åнгстрем) з рентгенівської трубки що працює при 40 кВ/40 мА. Аналізи проводили використовуючи гоніометр, що проганяли в безперервному режимі 5 секунд підрахунків на 0,02° стадію в інтервалі два тета від 2° до 55°. Одержані піки вирівнювали відносно кремнієвого стандарту (номер посилання ICDD 001-0791).

Як зрозуміло спеціалісту в галузі кристалографії, відносні інтенсивності різних піків приведені в Таблицях і Фігурах нижче можуть змінюватись завдяки ряду факторів, таких як ефекти орієнтації в рентгенівському випромінюванні, або чистота матеріалу, що аналізується або ступінь кристалічності зразка. Положення піків також можуть зсуватись внаслідок зміни ваги зразка, але положення піків будуть завжди залишатись, по суті, як визначено на Фігурах. Спеціалісту в галузі кристалографії також повинно бути зрозуміло, що вимірювання використовуючи різні довжини хвиль будуть давати різні зсуви відносно рівняння Брагга - $n\lambda = 2d\sin\theta$. Такі PXRD піки одержані використовуючи альтернативні довжини хвиль розглядаються як альтернативні характеристичні піки PXRD кристалічних матеріалів представленого винаходу і як такі знаходяться в межах представленого винаходу.

В Таблицях 1-6 представлені відповідні основні дифракційні піки в значеннях 2 θ і інтенсивностях для сполук за виключенням тих піків, що можуть бути пов'язані з кремнієм. Всі значення 2 θ мають приближення +/-0,1 градуса.

В Таблиці 1 показані піки Прикладу 80, що мають відносну інтенсивність більше ніж 33,0%.

В Таблиці 2 показані піки Прикладу 26, що мають відносну інтенсивність більше ніж 36,5%.

В Таблиці 3 показані піки Прикладу 93, що мають відносну інтенсивність більше ніж 15,5%.

В Таблиці 4 показані піки Прикладу 73, що мають відносну інтенсивність більше ніж 34,0%.

В Таблиці 5 показані піки Прикладу 63, що мають відносну інтенсивність більше ніж 35,7%.

В Таблиці 6 показані піки Прикладу 60, що мають відносну інтенсивність більше ніж 36,4%.

Таблиця 1

Пр 80: відносна інтенсивність принаймні 33,0%

Кут 2-Тета (градусів)	Відносна інтенсивність	Кут 2-Тета (градусів)	Відносна інтенсивність
15,4	39,2	24,1	50,3
18,0	34,7	24,7	40,7
18,8	68,6	25,7	42,6
19,5	81,1	26,4	42,0
21,1	100,0	27,8	33,0
21,5	33,9		

Таблиця 2

Пр 26: Відносна інтенсивність принаймні 36,5%

Кут 2-Тета (градусів)	Відносна інтенсивність	Кут 2-Тета (градусів)	Відносна інтенсивність
12,5	46,9	20,5	49,9
16,9	100,0	21,3	89,9
17,2	39,6	26,3	47,5
18,5	39,2	29,2	36,5
19,7	45,6		

Таблиця 3

Пр 93: Відносна інтенсивність принаймні 15,5%

Кут 2-Тета (градусів)	Відносна інтенсивність	Кут 2-Тета (градусів)	Відносна інтенсивність
15,5	79,1	21,1	18,0
17,2	19,4	23,4	15,8
18,3	100,0	25,0	15,6
18,8	16,5	26,0	15,5
19,5	19,1	27,1	35,1
20,6	15,6		

Таблиця 4

Пр 73: Відносна інтенсивність принаймні 34,0%

Кут 2-Тета (градусів)	Відносна інтенсивність	Кут 2-Тета (градусів)	Відносна інтенсивність
7,6	77,1	21,8	70,7
11,0	34,7	22,1	100,0
17,3	98,9	23,0	39,2
17,8	65,4	27,7	36,9
19,1	45,5	30,3	34,0
21,1	40,3		

Таблиця 5

Пр 63: Відносна інтенсивність принаймні 35,7%

Кут 2-Тета (градусів)	Відносна інтенсивність	Кут 2-Тета (градусів)	Відносна інтенсивність
13,6	70,6	23,2	100,0
18,1	49,6	24,2	53,1
19,6	45,2	25,8	44,7
21,0	50,0	26,5	39,4
22,3	62,7		
22,5	35,7		

Таблиця 6

Пр 60: Відносна інтенсивність принаймні 36,4%

Кут 2-Тета (градусів)	Відносна інтенсивність	Кут 2-Тета (градусів)	Відносна інтенсивність
13,7	49,1	24,5	45,3
21,2	36,4	24,6	53,4
22,4	44,8	25,9	50,0
22,7	40,6	26,4	36,9
23,5	100,0		

В наступному аспекті винаходу, забезпечується сполука прикладу 80, 26, 93, 73, 63 або 60, що має кристалічну структуру, як показано на Фігурах і/або як визначено в Таблицях тут. Винахід не обмежується згаданими тут твердими формами.

Сполуки формули (I) можна одержати, відомим чином, використовуючи різні шляхи. Наступні підходи ілюструють такі шляхи одержання цих сполук; спеціалісту в цій галузі буде зрозуміло, що інші підходи можуть використані для цих цілей. На наступних схемах, якщо не вказано інше, замісники є такими як визначено вище з посиланням на сполуки формули (I) вище і

"PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ означає 1:1 комплекс хлорид 1,1-біс(дифенілрфосфіно)-фероценпаладію (II): дихлорметан

"DBU" означає 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен

"BOC" означає трет-бутоксикарбоніл;

"CBz" означає бензилоксикарбоніл

"Et" означає етил

"Me" означає метил

"Pd" означає паладій, і

"eq" означає моль еквівалент(и)

"iPr" означає ізопропіл.

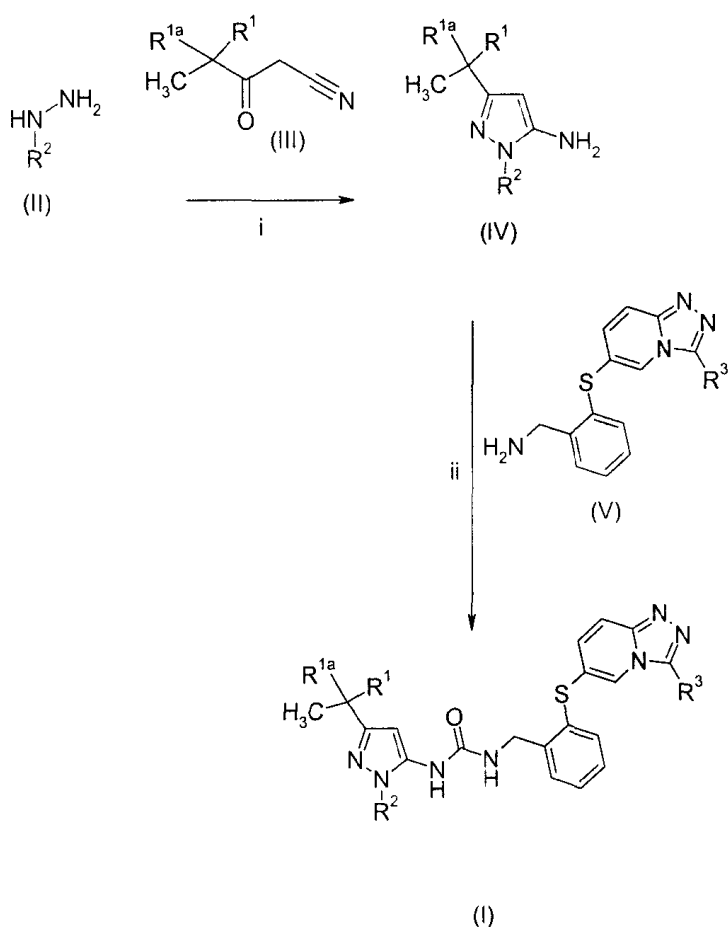


Схема 1

Сполуки загальної формули (II) є або комерційно доступними, або можна одержати як показано на схемі 2.

Сполуки загальної формули (III) є або комерційно доступними (наприклад коли $R^{1a} = \text{Me}$ і $R^1 = \text{Me}$), або можна одержати як показано на схемі 3.

Сполуки загальної формули (IV) можна одержати з сполук формули (II) і (III) за методикою стадії i - циклоконденсуванням сполуки (II) і сполуки (III), необов'язково, в присутності придатного кислотного каталізатору, такого як хлорводнева кислота, необов'язково, в присутності придатної основи, такої як основа Хюніга, триетиламін або піридин, в придатному розчиннику, такому як метанол або етанол, при підвищеній температурі протягом 3-24 годин. Типові умови включають 1,0-1,3 еквіваленти сполуки (II) і 1,0-1,1 еквіваленти сполуки (III) в присутності хлорводневої кислоти, в етанолі, нагрівають із зворотнім холодильником протягом 3-24 годин.

Крім того, сполуки загальної формули (IV) можна одержати безпосереднім конденсуванням сполук формули (VII) з сполуками формули (III), в EtOH/HCl.

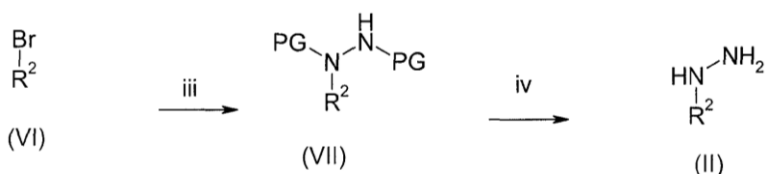


Схема 2

Коли R^2 -Br недоступний, сполуку формули (II) можна одержати з відповідного похідного аніліну шляхом діазотування з наступним відновленням, використовуючи умови добре відомі з хімічної літератури.

PG є придатною захисною групою, такою як BOC або CBz і переважно BOC.

Коли R^2 є або включає фенол, спеціалісту в цій галузі зрозуміло, що може бути необхідно застосування захисної групи, типово бензилокси або метилокси.

Сполуки загальної формули (VI) є комерційно доступними.

Сполуки загальної формули (II) можна одержати з сполук загальної формули (VI), через сполуку (VII), за методикою стадій (iii) і (iv).

Стадія (iii) - дозволяє одержати придатний органометалічний реагент, наприклад, арилMgBr, гетероарилMgBr, арилLi або гетероарилLi, необов'язково, одержується на місці за стандартних умов Грін'яра або реакцією з придатним алкіллітієм, наприклад, $^n\text{BuLi}$, в придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або діетиловий етер, при температурі від -100°C до 25°C , протягом 1-18 годин. Проміжну сполуку (VII) одержують наступною нуклеофільною атакою придатно захищеної діазокарбоксилатної сполуки, переважно ди-трет-бутилдїазокарбоксилат, арилMgBr/гетероарилMgBr/арилLi/гетероарилLi, в

Сполуки загальної формули (V) можна одержати як показано на схемі 4.

Сполуки формули (I) можна одержати з сполук (IV) і (V) за методикою стадії ii -утворення сечовини проводять реакцією сполуки (IV) в присутності придатного джерела карбонілу, такого як N,N'-карбонілдіїмідазол, фенілхлорформіат або біс(трихлорметил)карбонат і придатної основи, такої як основа Хюніга або піридин, в придатному розчиннику, такому як дихлорметан або 1,4 діоксан, за кімнатних умов протягом 48 годин, після чого додають сполуку (V). Типові умови включають або:

а) 1,0 еквівалент сполуки (IV) і 5,0-6,0 еквівалентів N,N'-карбонілдіїмідазолу в дихлорметані, за кімнатних умов протягом 24 годин,

б) 0,25-0,80 еквівалентів сполуки (V), 0,25-1,25 еквівалентів основа Хюніга в дихлорметані або 1,4 діоксані, за кімнатних умов протягом 24 годин або

с) 1 еквівалент сполуки (IV) і 1 еквівалент фенілхлорформіату в ТГФ/піридин, після чого 0,8-1 еквівалент сполуки (V) в ДМСО.

Коли R^2 є арил або гетероарил, сполуки загальної формули (II) можна одержати як показано на схемі 2.

придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або діетиловий етер, при -78°C протягом 0,5-1,0 годин.

Стадія (iv) - Зняття захисту з сполуки (VII) використовуючи стандартні методики як описано в "Protecting Groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P. Wutz. Коли PG=BOC, типові умови включають насичення проміжної сполуки (VII) придатною кислотою, такою як хлорводнева кислота або трифтороцтова кислота, в придатному розчиннику, такому як ізопропіловий спирт, 1,4-діоксан або діетиловий етер, за кімнатних умов протягом 2-18 годин.

Більш переважно, сполуки загальної формули (II) можна одержати з сполук формули (VI) шляхом комбінування стадій iii і iv в одnoreакторному синтезі. Типові умови включають

а) 1,0 еквівалент сполуки (VI), 1,1 еквівалентів магнієвих ошурків і один кристал йоду в тетрагідрофурані, при кімнатній температурі протягом 18 годин, після чого додають ди-трет-бутилдїазокарбоксилат при -78°C , протягом 30 хвилин.

б) Насичують хлороводнем в ізопропіловому спирті, за кімнатних умов протягом 0,5-1,0 годин.

Коли R^2 представляє гетероциклі або карбоциклі, сполуки загальної формули (II) можна одержати згідно із схемою 2.1.

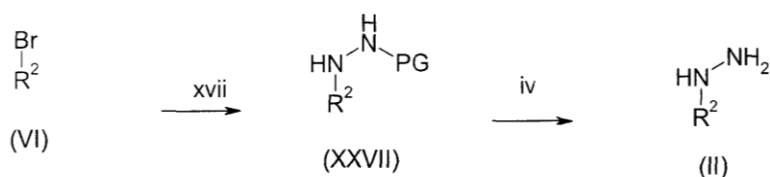


Схема 2.1

Стадія (xvii) - Сполуки формули (XXVII) можна одержати з сполук формули (VI) реакцією з придатним захищеним гіdraзином (наприклад, BOC-NHNH_2) в присутності придатної основи лужного металу (наприклад, K_2CO_3 або Na_2CO_3) в придатному розчиннику, такому як ацетонітрил або N,N-диметилформамід при температурі від кімнатної до 60°C протягом до 48 годин.

Сполуки формули (II) можна одержати з сполук формули (XXVII) використовуючи методики описані раніше для стадії iv.

Сполуки загальної формули (III) можна одержати згідно із схемами 3.1 і 3.2.

Коли $\text{R}^1 = -(\text{CH}_2)_n\text{SR}^b$, сполуки формули (III) можна одержати як показано на схемі 3.1.

R^b представляє метил або етил.

n представляє 0 або 1.

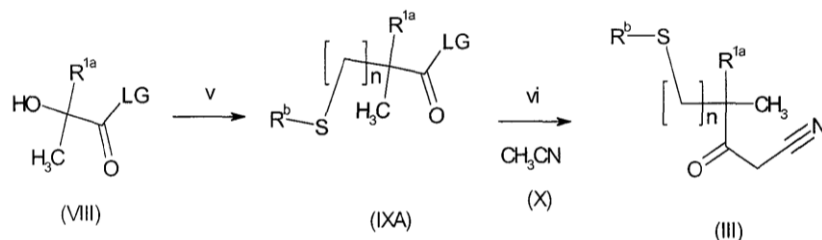


Схема 3.1

LG є придатною групою, що відходить, наприклад OR' або Cl і є переважно OR' .

R' представляє C_1 - C_4 алкіл, і переважно C_1 - C_2 алкіл.

Коли $\text{R}' = \text{Et}$ або Me , сполуки формули (VIII) є комерційно доступними.

Коли $n=1$, сполуки формули (IXA) можна одержати з сполук формули (VIII) за методикою стадії v - нуклеофільне заміщення. Реакція проходить через утворення проміжної сполуки, що містить придатну групу, що відходить LG' , таку як мезилат або тозилат, реакцією сполуки (VIII) з мезилхлоридом/ангідридом або тозилхлоридом, в присутності придатної основи, такої як основа Хюніга, триетиламін або піридин, в придатному розчиннику, такому як дихлорметан або діетиловий етер, при низькій температурі протягом 1-2 годин. Концентрують у вакуумі після чого додають 1,4-діоксан або толуол і натрієву сіль метантіолу, нагрівають із зворотнім холодильником протягом 24 годин. Типові умови включають

а) 1,0 ек сполуки (VIII), 1,0-1,2 ек основи Хюніга і 1,1 ек метансульфонілхлориду в дихлорметані, при 0°C протягом 1-2 годин.

б) 1,1 ек натрієву сіль метантіолу в 1,4-діоксані, нагрівають із зворотнім холодильником протягом 24 годин.

Коли $n=0$, сполуки формули (IXA) є комерційно доступними.

Сполуку (III) можна одержати з сполук формули (IXA) за методикою стадії vi - за реакцією з ацетонітрилом (X). Обробка (X) придатної основою, такою як гідрид натрію або діізопропіламід літію, з наступним гасінням проміжним аніоном з сполуки (IXA), в придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при підвищеній температурі протягом 3 годин дає сполуки формули (III). Типові умови включають 1,3 ек ацетонітрилу, 1,3 ек гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі) і 1,0 еквівалент сполуки (IXA) в тетрагідрофурані, нагрівають із зворотнім холодильником протягом 3 годин.

Коли R^{1a} представляє H , CH_3 або CH_2CH_3 , сполуки формули (III) можна одержати як показано на схемі 3.2.

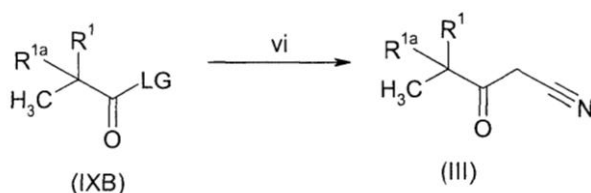


Схема 3.2

LG є придатною групою, що відходить, наприклад OR' або Cl і є переважно OR'.

R' представляє C₁-C₄ алкіл, і переважно C₁-C₂ алкіл.

Сполуки формули (III) можна одержати з сполук формули (IXB) за методикою стадії vi, як описано раніше.

Сполуки формули (IXB) є або комерційно доступними, або можна одержати аналогічно до методик Julia et. al. Bull. Soc. Chim. Fr. 1996; 133(1); 15-24 або Chuit et. al. Tetrahedron 1980; 36(16), 2305-10.

Сполуки формули (V) можна одержати як показано на схемі 4

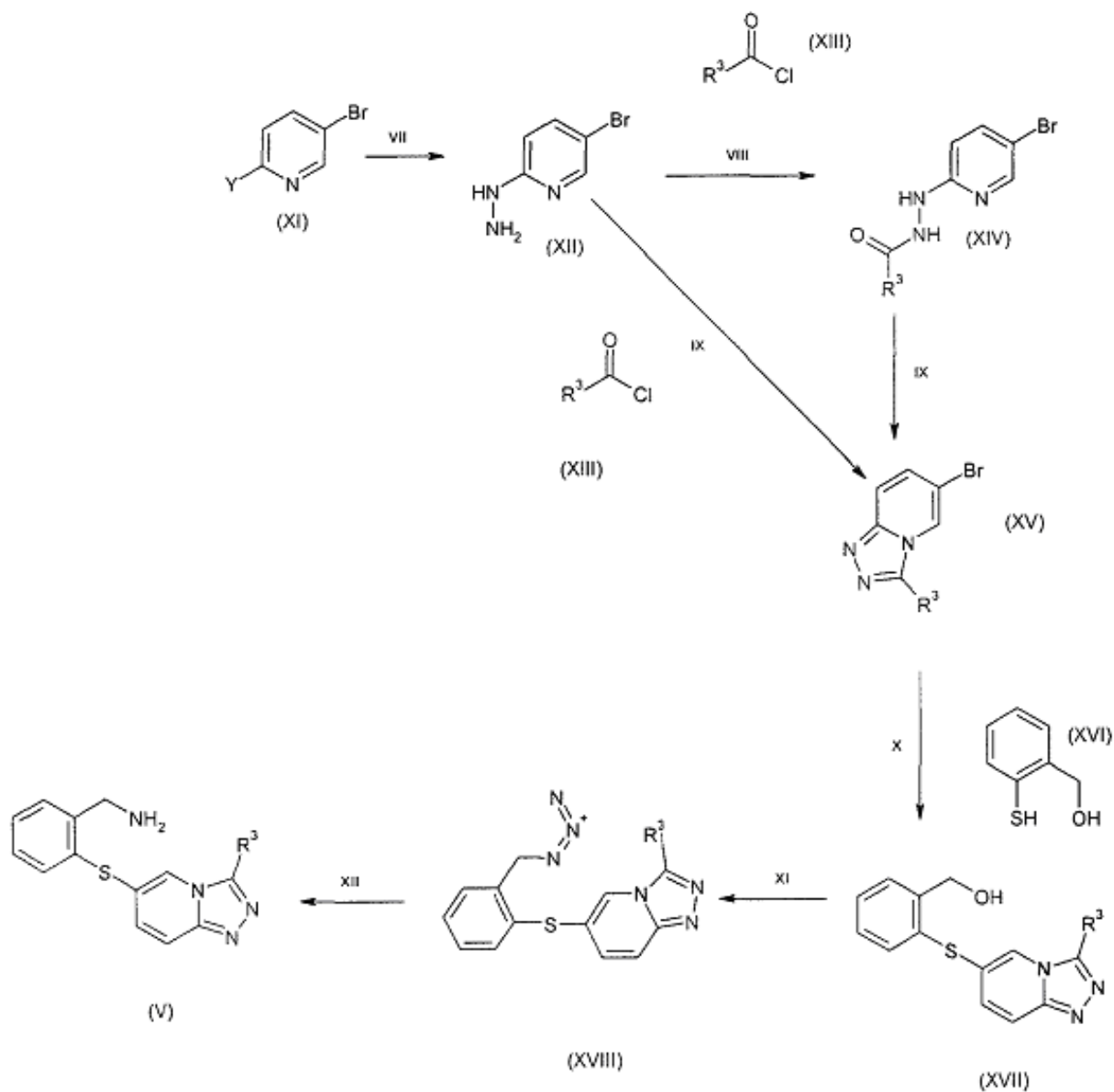


Схема 4

Коли Y=галоген і є переважно бром, сполуки загальної формули (XI) є комерційно доступними.

Сполуки формули (XII) можна одержати з сполук формули (XI) за методикою стадії vii - реакцією з моногідратом гідразину, необов'язково, в придатному розчиннику, такому як метанол або етанол, при підвищеній температурі протягом 18-72 годин. Типові умови включають 1,0 ек сполуки (XI) і надлишок моногідрату гідразину нагрівають при 70°C протягом 72 годин.

Сполуки формули (XIV) можна одержати з сполук формули (XII) за методикою стадії viii - реакцією з придатним алкоїлхлоридом $R^3C(O)Cl$ (XIII), в присутності придатної основи, такої як основа Хюніга, триетиламін або піридин, в придатному розчиннику, такому як дихлорметан або діетиловий етер, при низькій температурі протягом 1-2 годин. Типові умови включають 1,0 ек сполуки (XII), 1,0 ек $R^3C(O)Cl$ (XIII) і 5,0 ек основи Хюніга в дихлорметані, при температурі між 0-5°C протягом 1-2 годин.

Сполуки формули (XV) можна одержати з сполук формули (XIV) за методикою стадії ix - циклізацією. Це проводять використовуючи придатний дегідратуючий агент, такий як оксихлорид фосфору або оксид фосфору (V) в сірчаній кислоті, при підвищеній температурі протягом 18-24 годин. Типові умови включають 1,0 еквівалент сполуки (XIV) в надлишку оксихлориду фосфору, при 75°C протягом 18-24 годин.

Альтернативно, сполуки формули (XV) можна одержати безпосередньо з сполук формули (XII) за методикою стадії ix. Цю циклізацію проводять реакцією з надлишком сполуки (XIII) і нагрівають, наприклад, при 95°C, протягом 18-24 годин.

Сполуки формули (XVII) можна одержати з сполук формули (XV) за методикою стадії x - Pd каталізоване перехресне конденсаування з 2-

меркаптобензиловим спиртом (XVI), в присутності придатного каталізатору, такого як $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$, в присутності придатної основи, такої як карбонат цезію або карбонат калію, в придатному розчиннику, такому як N,N-диметилформамід або 1,4-діоксан, при підвищеній температурі протягом 2-48 годин. Типові умови включають 1,0 ек сполуки (XV), 1,2-1,4 ек карбонату цезію, 1,3 ек 2-меркаптобензилового спирту (XVI) і 0,1 ек $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ в N,N-диметилформаміді, при підвищеній температурі протягом 18 годин.

Сполуки формули (XVIII) можна одержати з сполук формули (XVII) за методикою стадії xi - утворення азиду. Це проводять реакцією сполуки (XVII) з придатною основою, такою як DBU або гібрид натрію, з наступною реакцією з придатним азидом, таким як дифенілфосфорилазид в придатному розчиннику, такому як толуол або тетрагідрофуран, при температурі в межах 0-25°C протягом 18-24 годин. Типові умови включають 1,0 ек сполуки (XVII), 1,2 ек DBU і 1,2 ек дифенілфосфорилазиду в толуолі при 0-25°C протягом 24 годин.

Сполуки формули (V) можна одержати з сполук формули (XVIII) за методикою стадії xii - відновлення сполуки (XVIII) придатним відновлюючим агентом, таким як трифенілфосфін/вода, хлорид олова або каталітичне підрування, в придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або етанол, при температурі від кімнатної до підвищеної. Типові умови включають 1,0 ек сполуки (XVIII), 1,2 ек трифенілфосфіну і 1,2 ек води в тетрагідрофурані, при кімнатній температурі протягом 40 годин і при 50°C протягом 5 годин.

Альтернативно, сполуки формули (V) також можна одержати як показано на схемі 5

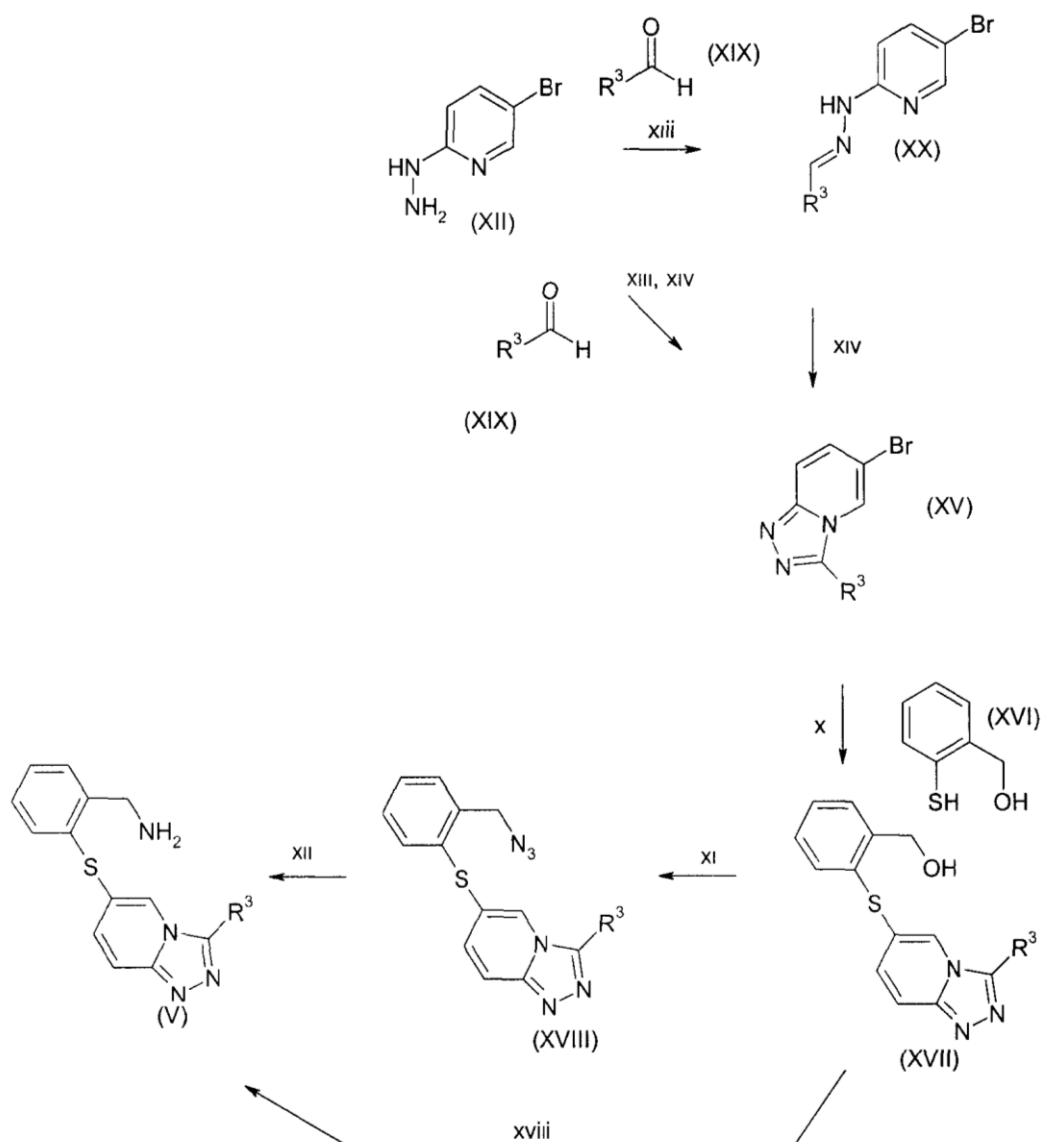


Схема 5

Сполуки формули (XII) можна одержати як описано на схемі 4.

Сполуки формули (XIX) є або комерційно доступними, або можна одержати як описано на схемі 6.

Сполуки формули (XX) можна одержати з сполук формули (XII) і (XIX) за методикою стадії xiii - конденсація гідрозину (XII) і альдегіду (XIX) в придатному розчиннику, такому як метанол, етанол або толуол, при підвищеній температурі протягом 0,5-1 години. Типові умови включають 1 ек сполуки (XII) і 1 ек сполуки (XIX) в етанолі, нагрівають із зворотнім холодильником протягом 0,5-1,0 годин.

Сполуки формули (XV) можна одержати з сполук формули (XX) за методикою стадії xiv - циклізація сполуки (XX) в присутності придатного окислюючого агента, такого як (діацетоксид)бензол, нітрат амонію церію (IV) або 2,3-дихлор-5,6-діціано-1,4-бензохінон в придатному

розчиннику, такому як етилацетат, дихлорметан або ацетонітрил, за кімнатних умов протягом 18-24 годин. Типові умови включають 1,0 ек сполуки (XX) і 1,2 ек (діацетоксид)бензолу в дихлорметані, при кімнатній температурі протягом 24 годин.

Альтернативно, сполуки формули (XV) можна одержати з сполуки (XII) за методикою стадій xiii і xiv в однореакторному синтезі. Типові умови включають 1 ек сполуки (XII) і 1 ек сполуки (XIX) в етанолі, нагрівають із зворотнім холодильником протягом 0,5-1,0 годин, після чого додають 1,2 ек (діацетоксид)бензолу і дихлорметан, при кімнатній температурі протягом 24 годин.

Сполуки формули (XVII) можна одержати з сполук формул (XV) і (XVI) за методикою стадії x як описано на схемі 4.

Сполуки формули (XVIII) можна одержати з сполук формули (XVII) за методикою стадії xi як описано на схемі 4.

Сполуки формули (V) можна одержати з сполук формули (XVIII) за методикою стадії xii як описано на схемі 4.

Альтернативно, сполуки формули (V) також можна одержати з сполук формули (XVII) за методикою стадії xviii. Реакцію проводять шляхом утворення проміжної сполуки, що містить придатну групу, що відходить, таку як мезилат або тозилат, реакцією сполуки (VIII) мезилхлоридом/ангідридом або тозилхлоридом, в присутності придатної основи, такої як основа Хюніга, триетиламін або піридин, в придатному розчиннику, такому як дихлорметан або діетиловий етер, при температурі від низької до кімнатної протягом 1-4 годин. Одержану проміжну сполуку потім обробляють придатним джерелом аміаку, типово 7M аміак в метанолі, за кімнатних умов протягом 18-72 годин. Типові умови включають 1,0 ек сполуки (XVII), 3,0-4,0 ек основи Хюніга і 2,0-3,0 ек метансульфонілангідриду в дихлорметані, при 25°C протягом 1-4 годин. Додають надлишок 7M аміаку в метанолі і реакцію перемишують при кімнатній температурі протягом 18-72 годин.

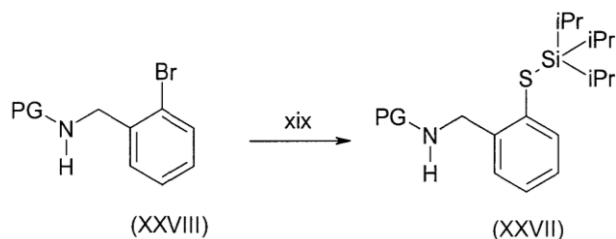


Схема 5.1

Коли R^3 є або включає фенол, спеціалісту в цій галузі повинно бути зрозуміло, що може бути

необхідно використати захисну групу, типово бензилокси або метилокси.

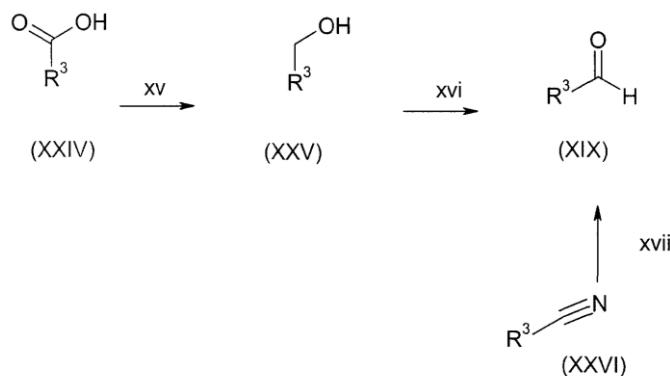


Схема 6

Сполуки формули (XXIV) є комерційно доступними.

Сполуки формули (XXV) можна одержати з сполук формули (XXIV) за методикою стадії xv - відновлення придатним відновлюючим агентом, таким як алюмогідрид літію, діізобутилалюмогідрид або боргідрид натрію в придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або метанол, при підвищеній температурі протягом 6-18 годин. Типові умови включають 1,0 ек сполуки (XXIV) і

Альтернативно, сполуки формули (V) можна одержати з сполук формули (XV) і сполуки формули (XXVII), де PG є захисною групою, такою як БОС. Типові умови включають 1 ек сполуки (XV), 1,2 ек сполуки (XXVII), 1,2 ек безводного карбонату цезію, 3 ек фториду цезію, 0,1 ек $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ в диметилформаміді як розчинник при 80-100°C протягом 2-48 г. Продукт цієї реакції потім піддають кислотоопосередкованому видаленню БОС групи одержуючи сполуки формули (V).

Сполуки формули (XXVII) можна одержати з сполук формули (XXVIII) за методикою стадії xix (Схема 5.1). Реакцію проводять використовуючи паладій-каталізоване введення сульфідів в ароматично-бромний зв'язок.

Типові умови включають 1 ек сполуки (XXVIII), 1 ек три(ізопропіл)силілсульфід калію (одержували з 1 ек трет-бутоксиду калію і 1 ек триізопропілсилантіолу в толуолі), 1 ек $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ в толуолі як розчиннику при 100°C протягом 0,5-2 г.

1,0-1,2 ек алюмогідриду літію в тетрагідрофурані, при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 6 годин.

Сполуки формули (XIX) можна одержати з сполук формули (XXV) за методикою стадії xvi - окислення придатним окислюючим агентом, таким як діоксид марганцю, перманганат калію або оксалілхлорид/диметилсульфоксид, в придатному розчиннику, такому як ацетон, дихлорметан або диметилсульфоксид, при від -80 до +80°C

протягом 3-18 годин. Типові умови включають 1,0 ек споуки (XXV) і 0,5 ек діоксиду марганцю в ацетоні, нагрівають із зворотнім холодильником протягом 3 годин.

Альтернативно, Споуки формули (XIX) можна одержати з комерційно доступних споук формули (XXVI) за методикою стадії xvii - відновлення нітрилу діізобутилалюмогідридом в придатному розчиннику, такому як тетрагідрофур, при низькій температурі. Типові умови включають

а) 1,0 еквівалент споуки (XXVI) і 1,0-2,0 еквіваленти діізобутилалюмогідриду в тетрагідрофурі, при -78°C протягом 1 години,

б) надлишок хлорводневої кислоти і вода при 0°C .

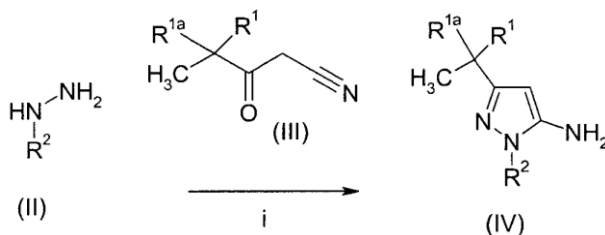
Спеціалісту в цій галузі повинно бути зрозуміло, що може бути необхідний або бажаний на будь-якій стадії синтезу споук формули (I) захист однієї або більше чутливих груп в молекулі для попередження небажаних побічних реакцій. Зокрема, може буй бажаним або необхідним захист фенольних груп. Захисні групи, що використовуються при одержанні споук формули (I), можуть бути використані звичайним чином. Дивіться, наприклад, те що описано в 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora W Green and Peter G M Wuts, третє видання, (John Wiley and Sons, 1999), зокрема розділ 2, сторінки 17-

245 ("Захист гідроксигрупи"). Альтернативно, захищені феноли є клмерційно доступними. Видалення таких груп можна провести використовуючи звичайні методики.

Також зрозуміло, що споуки формули (I) також можна перетворити у альтернативні споуки формули (I) використовуючи стандартні хімічні реакції і трансформації. Наприклад, коли X (де X є групою як показано в Прикладах і Приготуваннях тут) є естером, споуки формули (I) можна піддати омиленню одержуючи аохідне карбонової кислоти. Коли X=арилокси, споуку (I) можна піддати де-алкілуванню використовуючи трибромід бору або HBr/оцтова кислота одержуючи відповідний фенол. Крім того, коли X=OH, гідроксиалкоксипохідні можна одержати реакцією з 2-(2-брометокси)тетрагідро-2H-піраном після чого зняти захист з первинного спирту, використовуючи трибромід бору або пара-толуолсульфонову кислоту.

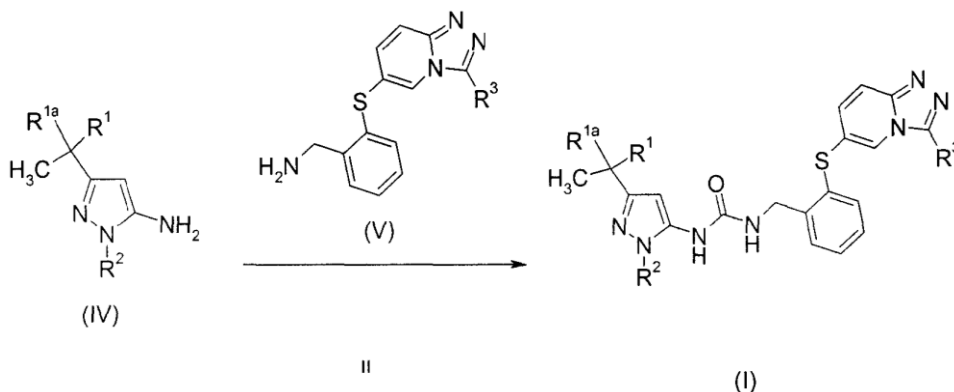
В іншому втіленні винаходу, забезпечується спосіб одержання споуки формули (I), де замісники є такими як визначено у пункті 1 і описі, що відноситься до способів, який включає наступні стадії:

i: циклоконденсування споуки формули (II) і споуки формули (III) з одержанням споуки формули (IV):



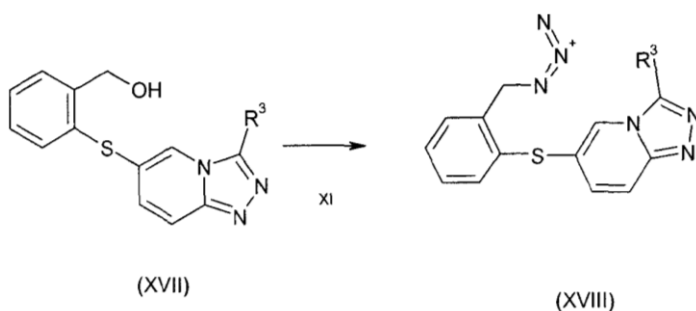
i/або

ii: утворення сечовини, реакцією споуки формули (IV) з споукою формули (V), в присутності придатного джерела карбонілу.



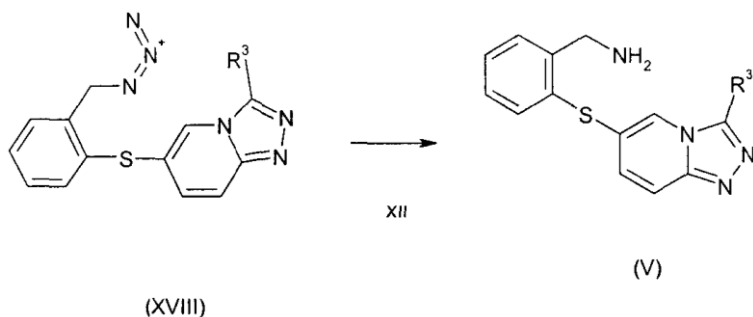
В іншому втіленні винаходу, забезпечується спосіб одержання споуки формули (V), де замісники є такими як визначено тут в описі стосовну способів, який включає стадії:

xi: утворення азида, реакцією споуки формули (XVII), з придатною основою, наступною реакцією з придатним азидом, з утворенням споуки формули (XVIII)



i/або

xii: відновлення сполуки формули (XVIII) з утворенням сполуки формули (V)



В іншому втіленні винаходу, забезпечується новий спосіб, як тут описано.

В іншому втіленні винаходу, забезпечується проміжна сполука формули (IV), (V), (XVII) або (XVIII), де замісники є такими як тут описано.

В іншому втіленні винаходу, забезпечується нова проміжна сполука формули як тут описано.

Іншим аспектом винаходу є сполука формули (I), як тут описано, або її сіль i/або сольват, для застосування в медицині.

Іншим аспектом винаходу є сполука формули (I), як тут описано або її сіль i/або сольват, для застосування при лікуванні захворювання, розладу або стану, що вибирають з групи, яка містить:

1. астма усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, астма, що є членом, який вибирають з групи, яка містить atopічну астму, неатопічну астму, алергічну астму, atopічну бронхіальну IgE-опосередковану астму, бронхіальну астму, есенціальну астму, істинну астму, інфекційно-алергічну астму викликану патофізіологічними розладами, зовнішню астму викликану факторами оточуючого середовища, есенціальну астму невідомої або неочевидної причини, неатопічну астму, бронхіальну астму, емфізематозну астму, астму викликану навантаженням, астму викликану алергеном, астму викликану холодним повітрям, професійну астму, інфекційну астму викликану бактеріями, грибами, протозойними або вірусними інфекціями, неалергічну астму, початкову астму, синдром задухи у немовлят і бронхіоліт,

2. хронічна або гостра бронхоконструкція, хронічний бронхіт, обструкція малих дихальних шляхів і емфізема,

3. обструктивні або запальні захворювання дихальних шляхів усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, обструктивні або запальні захворювання дихальних шляхів, що є членами, які вибирають з групи, що містить хронічну еозинофілну пневмонію, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD), COPD, що включає хронічний бронхіт, легенеvu емфізему або задуху пов'язану або непов'язану з COPD, COPD, що характеризується незворотною прогресуючою обструкцією дихальних шляхів, респіраторний дистрессиндром повнолітніх (ARDS), загострення гіперреактивності дихальних шляхів після лікування іншим лікарським засобом і захворювання дихальних шляхів, що пов'язані з легеневою гіпертензією,

4. бронхіт усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, бронхіт, що є членом, який вибирають з групи, що містить гострий бронхіт, гострий гортанно-трахіальний бронхіт, арахідоновий бронхіт, катаральний бронхіт, фібринозний бронхіт, сухий бронхіт, інфекційний астматичний бронхіт, продуктивний бронхіт, стафілококовий або стрептококовий бронхіт і везикулярний бронхіт,

5. гостре пошкодження легені,

6. бронхоектазія усіх типів, етіології або патогенезу зокрема бронхоектазія, що є членом який вибирають з групи, що містить циліндричну бронхоектазію, осумковану бронхоектазію веретеноподібну бронхоектазію, капілярну бронхоектазію, циститну бронхоектазію суху бронхоектазію і фолікулярну бронхоектазію.

Наступним аспектом винаходу є застосування сполуки формули (I), як тут описано, або її солі i/або сольвату, при виготовленні медикаменту для лікування захворювання, розладу або стану описаного в параграфах 1-6 вище.

Наступним аспектом винаходу є застосування сполуки формули (I), як тут описано, або її солі і/або сольвату, при виготовленні медикаменту для лікування р38-опосередкованого захворювання, розладу або стану або TNF-опосередкованого захворювання, розладу або стану.

Іншим аспектом винаходу є сполука формули (I), як тут описано, або її сіль і/або сольват, для застосування при лікуванні р38-опосередкованого захворювання, розладу або стану або TNF-опосередкованого захворювання, розладу або стану.

Представлений винахід забезпечує спосіб лікування ссавця, включаючи людину, використовуючи ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

Більш точно, представлений винахід забезпечує спосіб лікування р38-опосередкованого захворювання, розладу або стану або TNF-опосередкованого захворювання, розладу або стану у ссавця, включаючи людину, зокрема захворювання розладу або стану приведенного вище, що включає введення згаданому ссавцю ефективної кількості сполуки формули (I) або її солі і/або сольвату.

Переважно, представлений винахід забезпечує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, для застосування при лікуванні обструктивних або запальних захворювань дихальних шляхів усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, обструктивних або запальних захворювань дихальних шляхів, що є членами, які вибирають з групи, що містить хронічну еозинофілну пневмонію, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD), COPD, що включає хронічний бронхіт, легенеvu емфізему або задуху пов'язану з COPD, COPD, що характеризується незворотною прогресуючою обструкцією дихальних шляхів, респіраторний дистресссиндром повнолітніх (ARDS), загострення гіперреактивності дихальних шляхів після лікування іншим лікарським засобом і захворювання дихальних шляхів, що пов'язані з легеневою гіпертензією або астми усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, астми, що є членом, який вибирають з групи, яка містить атопічну астму, неатопічну астму, алергічну астму, атопічну бронхіальну IgE-опосередковану астму, бронхіальну астму, есенціальну астму, істинну астму, інфекційно-алергічну астму викликану патофізіологічними розладами, зовнішню астму викликану факторами оточуючого середовища, есенціальну астму невідомої або неочевидної причини, неатопічну астму, бронхіальну астму, емфізематозну астму, астму викликану навантаженням, астму викликану алергеном, астму викликану холодним повітрям, професійну астму, інфекційну астму викликану бактеріями, грибами, протозойними або вірусними інфекціями, неалергічну астму, початкову астму, синдром задухи у немовлят і бронхіоліт.

Більш переважно представлений винахід забезпечує сполуку формули (I) або й фармацевти-

чно прийнятну сіль або сольват, для застосування при лікуванні хронічного обструктивного легеневого захворювання (COPD).

Переважно, представлений винахід забезпечує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, при виготовленні медикаменту для лікування обструктивних або запальних захворювань дихальних шляхів усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, обструктивних або запальних захворювань дихальних шляхів, що є членами, які вибирають з групи, що містить хронічну еозинофілну пневмонію, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD), COPD, що включає хронічний бронхіт, легенеvu емфізему або задуху пов'язану з COPD, COPD, що характеризується незворотною прогресуючою обструкцією дихальних шляхів, респіраторний дистресссиндром повнолітніх (ARDS) загострення гіперреактивності дихальних шляхів після лікування іншим лікарським засобом і захворювання дихальних шляхів, що пов'язані з легеневою гіпертензією або астми усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, астми, що є членом, який вибирають з групи, яка містить атопічну астму, неатопічну астму, алергічну астму, атопічну бронхіальну IgE-опосередковану астму, бронхіальну астму, есенціальну астму, істинну астму, інфекційно-алергічну астму викликану патофізіологічними розладами, зовнішню астму викликану факторами оточуючого середовища, есенціальну астму невідомої або неочевидної причини, неатопічну астму, бронхіальну астму, емфізематозну астму, астму викликану навантаженням, астму викликану алергеном, астму викликану холодним повітрям, професійну астму, інфекційну астму викликану бактеріями, грибами, протозойними або вірусними інфекціями, неалергічну астму, початкову астму, синдром задухи у немовлят і бронхіолі.

Більш переважно, представлений винахід забезпечує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, при виготовленні медикаменту для лікування хронічного обструктивного легеневого захворювання (COPD).

Як тут використовується термін "TNF-опосередковане захворювання" або "TNF-опосередкований розлад" або "TNF-опосередкований стан" стосується будь-якого захворювання, розладу або стану (особливо будь-якого патологічного стану), відповідно, в якому TNF відіграє роль, або контролюється TNF, або TNF спричиняє вивільнення інших монокінів, таких як, наприклад, IL-1, IL-6, і/або IL-8. Хворобливий стан в якому, наприклад, IL-1 є основним компонентом і чиє продукування або дія загострюються або секретуються у відповідь на TNF, і тому розглядається як розлад опосередкований TNF.

Як тут використовується, термін "р38-опосередковане захворювання" або "р38-опосередкований розлад" або "р38-опосередкований стан" стосується будь-якого захворювання, розладу або стану (особливо

будь-якого патологічного стану), відповідно, в якому р38 відіграє роль, або контролюється р38, або р38 спричиняє вивільнення інших монокінів, таких як, наприклад, IL-1, IL-6, і/або IL-8. Хворобливий стан в якому, наприклад, IL-1 є основним компонентом і чиє продукування або дія загострюються або секретується у відповідь на р38, і тому розглядається як розлад опосередкований TNF.

Сполуки винаходу можуть бути використані при лікуванні TNF-опосередкованого захворювання, розладу або стану або р38-опосередкованого захворювання, розладу або стану, зокрема алергічного і неалергічного захворювання дихальних шляхів описаних вище, але також при лікуванні р38- або TNF-опосередкованих станів, таких як:

- (a) запалення;
- (b) артрит, такий як ревматоїдний артрит, спондилоартропатія, подагричний артрит, остеоартрит, системний ериматозний вовчаковий артрит, юнацький артрит, остеоартрит, і подагричний артрит;
- (c) неврозапалення;
- (d) біль (тобто, застосування сполук як анальгетиків), такий як невроматичний біль;
- (e) лихоманка (тобто, застосування сполук як антипіретиків);
- (f) легеневий саркоїдоз, і силікоз;
- (g) кардіоваскулярне захворювання, таке як атеросклероз, інфаркт міокарда (такий як пост-інфаркт міокардичні показання), тромбоз, застійна серцева недостатність, серцеве реперфузійне пошкодження і ускладнення пов'язані з гіпертензією і/або серцевою недостатністю, такі як васкулярне пошкодження органу;
- (h) кардіоміопатія;
- (i) інсульт, такий як ішемічний і геморагічний інсульт;
- (j) ішемія, така як ішемія мозку і ішемія внаслідок серцево/коронарного шунтування;
- (k) реперфузійне пошкодження;
- (l) ниркове реперфузійне пошкодження;
- (m) набряк мозку;
- (n) невротравма і травма мозку, така як закрита травма голови;
- (o) нейродегенеративні розлади;
- (p) розлади центральної нервової системи (включаючи, наприклад, розлади, що мають запальний або апоптичний компонент), такі як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона, аміотрофічний латеральний склероз, пошкодження спинного мозку і периферійна нейропатія;
- (q) хвороба печінки і нефрит;
- (r) гастроінтестинальні стани, такі як запальне захворювання кишечника, хвороба Крона, гастрит, синдром подразненого кишечника і виразковий коліт;
- (s) виразкові захворювання, такий як виразка шлунку;
- (t) офтальмологічні захворювання, такі як ретиніт, ретинопатія (така як діабетична ретинопатія), увеїт, окулярна фотофобія, неглаукоматозна атрофія зорового нерву і вікозалежна макулярна

дегенерація (ARMD) (така як ARMD-атрофічна форма);

(u) офтальмологічні стани, такі як відторгнення корнеального трансплантату, окулярна неоваскуляризація, ретинальна реоваскуляризація (така як неоваскуляризація після пошкодження або інфекції), і ретролентальна фіброплазія;

(v) глаукома, така як первинна відкритокутова глаукома (POAG), юнацька початкова первинна відкритокутова глаукома, кутозакрита глаукома, псевдоексfolіативна глаукома, передня ішемічно-оптична невротія (AION), окулярна гіпертензія, синдром Рейгера, глаукома з нормальним тиском, неоваскулярна глаукома, запалення ока і кортикостероїд-викликана глаукома;

(w) гостре пошкодження тканини ока і травма ока, таке як пост-травматична глаукома, травматична оптична невротія і оклюзія центральної артерії сітківки (CRAO);

(x) діабет;

(y) діабетична нефропатія;

(z) шкіро-залежні стани, такі як псоріаз, екзема, опіки, дерматит, утворення келоїду, утворення рубців на шкірі і ангіогенні розлади;

(aa) вірусні і бактеріальні інфекції, такі як сепсис, септичний шок, грамнегативний сепсис, малярія, менінгіт, умовно-патогенні інфекції, вторинна кахексія до інфекції або злоякісних проявлень, вторинна кахексія до синдрому набутого імунodefіциту (AIDS), AIDS, ARC (AIDS залежний комплекс), пневмонія, риновірусні інфекції і вірус герпесу;

(bb) міалгія внаслідок інфекції;

(cc) грип;

(dd) ендотоксичний шок;

(ee) синдром токсичного шоку;

(ff) аутоімунне захворювання, таке як реакція трансплантат проти хазяїна і відторгнення алотрансплантату;

(gg) захворювання резорбції кісток, такі як остеопороз;

(hh) розсіяний склероз;

(ii) розлади репродуктивної системи у жінок, такі як ендометріоз;

(jj) патологічні, але незлоякісні, стани, такі як гемангіома (така як дитяча гемангіома), ангіофіброма носоглотки і аваскулярний некроз кістки;

(kk) доброякісні і злоякісні пухлини/новоутворення включаючи рак, такі як колоректальний рак, рак мозку, рак кістки, епітеліальна клітинна неоплазія (епітеліальна карцинома), така як карцинома базальних клітин, аденокарцинома, гастроінтестинальний рак, такий як рак губи, рак ротової порожнини, езофагіальний рак, рак тонкої кишки і рак шлунку, рак прямої кишки, рак печінки, рак міхура, рак підшлункової залози, рак яєчників, рак шийки, рак легені, рак грудей, рак шкіри, такий як рак сквамозних клітин і рак базальних клітин, рак простати, карцинома ренальних клітин і інші відомі види раку, що уражають епітеліальні клітини по всьому тілі;

(ll) лейкемія;

(mm) лімфома, така як лімфома В клітин;

(nn) системний ериматозний вовчак (SLE);

(oo) ангіогенез включаючи неоплазію;

(pp) метастази;
 (qq) фібротичні захворювання;
 (rr) кровотеча;
 (ss) коагуляція;
 (tt) гостра фаза відповідей подібні тим, що спостерігаються при інфекціях і сепсисі і під часу шоку (наприклад, (uu) септичний шок, гемодинамічний шок, і т.і.);
 (vv) анорексія;
 (ww) мікобактеріальна інфекція;
 (xx) інфекційний бульбарний параліч;
 (yy) рино трахеїт;
 (zz) ВІЛ;
 (aaa) вірус грипу;
 (bbb) вірус герпесу, включаючи вірус герпесу типу-1 (HSV-1), вірус герпесу типу-2 (HSV-2);
 (cse) цитомегаловірус (CMV);
 (ddd) вірус вітряної віспи (VZV);
 (eee) вірус Епштейна-Барра,
 (fff) вірус герпесу людини-6 (HHV-6);
 (ggg) вірус герпесу людини-7 (HHV-7), вірус герпесу людини-8 (HHV-8).

В іншому втіленні винаходу, заявляється сполука формули (I) або її сіль і/або сольват, для застосування при лікуванні захворювання, розладу або стану, що вибирають з списку (a)-(ggg) вище.

Наступним втіленням винаходу є застосування сполуки формули (I) або її солі і/або сольвату, при виготовленні медикаменту для лікування захворювання, розладу або стану, що вибирають з списку (a)-(ggg) вище.

В ще одному втіленні винаходу заявляється спосіб лікування захворювання, розладу або стану, що вибирають з списку (a)-(ggg) вище, у ссавця, включаючи людину, в якому вводять згаданому ссавцю ефективну кількість сполуки формули (I) або її солі і/або сольвату.

Сполуки винаходу також можна використати при лікуванні р38- або TNF-опосередкованого захворювання, такого як викликане курінням запалення дихальних шляхів, запалення, що збільшує кашель, для контролювання міогенезу, для лікування надмірного продукування муцину і/або для лікування гіперсекретування слизу.

Оскільки TNF- β має подібну структурну гомологію з TNF- α (також відомий як кахектин), і оскільки кожен індукує подібні біологічні відповіді і зв'язується з тими ж самими клітинними рецепторами, синтез і TNF- α , і TNF- β інгібується сполуками цього винаходу і таким чином вони тут згадуються загалом як "TNF", якщо спеціально не вказано інше.

Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль і/або сольват, як згадано вище, може бути введена згідно з винаходом тваринам, переважно ссавцям, і зокрема людям, як фармацевтичний агент.

Сполуку можна вводити індивідуально, в суміші з однією або більше інших сполук винаходу або у формі фармацевтичних приготувань, які, як активну складову містять ефективну дозу, принаймні, однієї сполуки винаходу, на додаток до звичайних фармацевтично безпечних екципієнтів і/або добавок.

Сполуки винаходу призначені для фармацевтичного застосування можуть бути використані як кристалічні або аморфні продукти. Їх можна одержати, наприклад, тверді речовини, порошки або півки за методами, такими як осадження, кристалізація, сублімація, висушуванням розпиленням або упарюванням. Для цих цілей може бути використано висушування із використанням мікрохвильового або радіовипромінювання.

Вони можуть бути введенні окремо або в комбінації з однією або більше інших сполук винаходу або в комбінації з однією або більше інших лікарських засобів (або як будь-яка їх комбінація). Загалом, вони будуть вводиться як рецептура у поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятними екципієнтами. Термін 'екципієнт' тут використовується для опису будь-якого інгредієнту іншого ніж сполука(и) винаходу. Вибір екципієнта буде в великій мірі залежати від факторів, таких як, зокрема, спосіб введення, вплив екципієнта на розчинність і стабільність, і природа дозованої форми.

Фармацевтичні композиції придатні для вивільнення сполук представленого винаходу і способів їх одержання легко зрозумілі спеціалістам в цій галузі. Такі композиції і способи їх одержання можна знайти, наприклад, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Сполуки винаходу можуть бути введенні орально. Оральне введення може включати заточування, так що сполука потрапляє у шлунковокишковий тракт, або може бути використане букальне або сублінгвальне введення, при яких сполука потрапляє у потік крові безпосередньо з рота.

Рецептурами придатними для орального введення є тверді рецептури, такі як таблетки, капсули, що містять часточки, рідини або порошки, лозенги (включаючи наповнені рідиною), гумки, мульти- і нано-часточки, гелі, тверді розчини, ліпосоми, півки, овули, спреї і рідкі рецептури.

Рідкими рецептурами є суспензії, розчини, сиропи і еліксири. Такі рецептури можуть бути використані як наповнювачі м'яких або твердих капсул і, типово, містять носій, наприклад, вода, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, метилцелюлоза, або придатна олія, і один або декілька емульсифікаторів і/або суспендувальних агентів. Рідкі рецептури також можна одержати шляхом відновлення твердої речовини, наприклад, з маленького пакету.

Сполуки винаходу також можуть бути використані у швидко-розчинних, швидко-дезінтегруючих дозованих формах, таких як ті, що описані в Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, by Liang and Chen (2001).

В таблетованих дозованих формах, в залежності від дози, лікарський засіб може складати від 1 ваг.% до 80 ваг.% дозованої форми, більш типово від 5 ваг.% до 60 ваг.% дозованої форми. На додаток до лікарського засобу, таблетки зазвичай містять дезінтегратор. Прикладами дезінтеграторів є крохмальгліколят натрію, натрій карбоксиметилцелюлоза кальцій

карбоксиметилцелюлоза, натрій кроскармелоза, кросповідон полівінілпіролідон метилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза, нижчий алкілзаміщений гідроксипропілцелюлоза, крохмаль, прежелатинізований крохмаль і алгінат натрію. Зазвичай, дезінтегратор буде складати від 1 ваг.% до 25 ваг.%, переважно від 5 ваг.% до 20 ваг.% дозованої форми.

Зв'язувальні агенти зазвичай використовуються для склеювання в єдине ціле рецептури таблетки. Придатними зв'язувальними агентами є мікрокристалічна целюлоза, желатин, цукри поліетиленгліколь, природні і синтетичні смоли, полівінілпіролідон, прежелатинізований крохмаль, гідроксипропілцелюлоза і гідроксипропілметилцелюлоза. Таблетки також можуть містити розріджувачі, такі як лактоза (моногідрат, висушений розпилюванням моногідрат, безводна і їм подібні), маніт, ксиліт, декстроза, цукроза, сорбіт, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль і дигідрат діосновного фосфату кальцію.

Таблетки, необов'язково, можуть включати поверхнево-активні агенти, такі як лаурилсульфат натрію і полісорбат 80, і агенти, що покращують ковзкість, такі як діоксид кремнію і тальк. Коли присутні, поверхнево-активні агенти можуть складати від 0,2 ваг.% до 5 ваг.% таблетки і агенти, що покращують ковзкість, можуть складати від 0,2 ваг.% до 1 ваг.% таблетки.

Таблетки також зазвичай містять змащувальні агенти, такі як стеарат магнію, стеарат кальцію стеарат цинку, стеаридфумарат натрію і суміші стеарату магнію з лаурилсульфатом натрію. Змащувальні агенти загалом складають від 0,25 ваг.% до 10 ваг.%, переважно від 0,5 ваг.% до 3 ваг.% таблетки.

Іншими можливими інгредієнтами є антиоксиданти, барвники, ароматизатори, консерванти і агенти, що корегують смак фармацевтичного агенту.

Типові таблетки містять до приблизно 80% лікарського засобу, від приблизно 10 ваг.% до приблизно 90 ваг.% зв'язувального агенту, від приблизно 0 ваг.% до приблизно 85 ваг.% розріджувача, від приблизно 2 ваг.% до приблизно 10 ваг.% дезінтегратора, і від приблизно 0,25 ваг.% до приблизно 10 ваг.% змащувального агенту.

Таблеткову суміш можна спресувати безпосередньо або за допомогою валу у формі таблеток. Таблеткову суміш або частину суміші можна альтернативно перед таблетуванням піддати вологому-, сухому-гранулюванню або гранулюванню розплаву, заморожуванню розплаву або екструдюванню. Кінцева рецептура може містити один або декілька шарів і може бути покрита або непокрита, вона може бути навіть інкапсульована.

Рецептури таблеток обговорюються в *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Використовуваними плавкими пероральними плівками для людей або ветеринарії є пластичні водорозчинні або водонабухаючі тонкоплівкові дозовані форми, які можуть швидко розчинятись

або поглинатись слизовою оболонкою і типово містять сполуку винаходу, плівкоутворюючий полімер, зв'язувальний агент, розчинник, вологопоглинач, пластифікатор, стабілізатор або емульсифікатор, агент, що модифікує в'язкість і розчинник. Деякі компоненти рецептури можуть виконувати більше ніж одну функцію.

Сполуки винаходу можуть бути водорозчинними або нерозчинними. Водорозчинна сполука типово містить від 1 ваг.% до 80 ваг.%, більш типово від 20 ваг.% до 50 ваг.%, розчиненої речовини. Менш розчинні сполуки можуть складати більшу частину композиції, типово до 88 ваг.% розчиненої речовини. Альтернативно, сполука формули (I) може бути у формі мілких часточок.

Плівкоутворюючий полімер може бути вибраний з природних полісахаридів, протеїнів або синтетичних гідроколідів і типово присутній в інтервалі від 0,01 до 99 ваг.%, більш типово в інтервалі від 30 до 80 ваг.%.

Іншими можливими інгредієнтами є антиоксиданти, барвники, ароматизатори і підсилювачі аромату, консерванти, агенти, що стимулюють слиновиділення, хладогенти, співрозчинник (включаючи олії), пом'якшувачі, наповнювачі, протипінні агенти, поверхнево-активні речовини і агенти, що коригують смак фармацевтичного агенту.

Плівки у відповідності з винаходом типово одержують шляхом сушіння випарюванням тонких водних плівок на носії з якого вона легко відшаровується або папері. Це можна здійснити у сушильній шафі або тунелі, типово поєднують висушувач покриттів або шляхом сушіння виморожуванням або вакуумуванням.

Тверді рецептури для перорального введення можна сформулювати для негайного і/або модифікованого вивільнення. Рецептури модифікованого вивільнення мають відстрочене-, тривале-, пульсуюче-, контрольоване-, цільове і програмоване вивільнення.

Придатні рецептури з модифікованим вивільненням для цілей винаходу описуються в патенті US 6,106,864. Деталі інших придатних методик вивільнення, таких як високоенерпійні дисперсії і осмотичні часточки і часточки з покриттям можна знайти в *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14, by Verma et al (2001). Використання жуйних гумок для досягнення контрольованого вивільнення описується в WO 00/35298.

Сполуки винаходу також можна вводити безпосередньо в потік крові, в м'яз або у внутрішній орган. Придатними шляхами для парентерального введення є внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньоочеревинне, інтратекальне, інтравентрикулярне, інтрауретральне, інтрастернальне, інтракраніальне, внутрішньом'язове і підшкірне. Придатними пристроями для парентерального введення є голкові (включаючи мікроголки) ін'єктори, безголкові ін'єктори і засоби впливання.

Сполуки винаходу також можна наносити місцево на шкіру або слизову оболонку, тобто, дермально або трансдермально.

Сполуки винаходу також можуть бути введені інтраназально або за допомогою інгаляції, типово у формі сухого порошку (або окремо, або як суміш, наприклад, суха суміш з лактозою, або як змішані часточки компонентів, наприклад, суміші з фосфоліпідами такими як фосфатидилхолін) з інгалятора сухого порошку або як аерозоль з контейнеру під тиском, насосу, спрею, пульверизатора (переважно використовують електродинамічний пульверизатор для одержання тонкого туману) або розпилювачу, з або без використання придатного пропеланту, такого як 1,1,1,2-тетрафторетан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для інтраназального використання, порошок може містити бюадгезивні агенти, наприклад, цитозан або циклодекстрин.

Контейнер під тиском, насос, спрей, пульверизатор або розпилювач містить розчин або суспензію сполук(и) винаходу, що включає, наприклад, етанол, водний етанол, або придатний альтернативний агент для диспергування, солюбілізування або розтягування вивільнення активної речовини, пропелант(и) як розчинник і, необов'язково, поверхнево-активну речовину, таку як триолеат сорбіту, олеїнова кислота або олігомолачна кислота.

Перед використанням сухого порошку або суспензії, лікарський продукт мікронізують до розміру придатного для вивільнення за допомогою інгалювання (типово менше ніж 5 мікрон). Це можна досягти будь-яким прийнятним методом подрібнення, таким як спіральний струминний млин, струминний млин з псевдо-зрідженням шаром, суспензія рідина обробка для одержання наночастинок, гомогенізація при високому тиску або висушування розпиленням.

Капсули (виготовлені, наприклад, з желатину або гідроксипропілметилцелюлози), блістери і картриджі для використання в інгаляторі або інсуфляторі можуть бути сформовані таким чином, що містять порошкову суміш сполуки винаходу, придатної порошкової основи, такі як лактоза або крохмаль і модифікатор експлуатаційних якостей, такі як І-лейцин, маніт або стеарат магнію. Лактоза може бути безводною або у формі моногідрату, переважно остання. Іншими придатними експікентами є декстран, глюкоза, мальтоза, сорбіт, ксиліт, фруктоза, цукроза і трехалоза.

Придатний розчин для використання в пульверизаторі, що використовує електродинамічну силу для одержання тонкого туману, може містити від 1 мкг до 20 мг сполуки винаходу і випускний об'єм може змінюватись від 1 мкл до 100 мкл. Типово рецептура може містити сполуку винаходу, пропіленгліколь, стерильну воду, етанол і хлорид натрію. Альтернативними розчинниками, які можуть бути використані замість пропіленгліколю є гліцерин і поліетиленгліколь.

В такі рецептури винаходу, що призначені для інгалювання/інтраназального введення можуть бути додані придатні ароматизатори, такі як ментол і левоментол, або підсолоджувачі, такі як сахарин або сахарин натрію.

Рецептури для інгалювання/інтраназального введення можуть бути сформовані для негайного

і/або модифікованого вивільнення використовуючи, наприклад, PGLA. Рецептури модифікованого вивільнення мають відстрочене-, тривале-, пульсуюче-, контрольоване-, цільове і програмоване вивільнення.

У випадку інгалятора сухого порошку і аерозолю, одиниця дозування визначається за допомогою клапану, який вивільнює вимірювану кількість. Одиниці у відповідності з винаходом типово готовляться для введення вимірюваної дози або "пшику", що містить від 0,001 мг до 10 мг сполуки винаходу. Загальна добова доза зазвичай знаходиться в інтервалі від 0,001 мг до 40 мг, яка може вводиться однією дозою або, що типовіше, як розподілені дози протягом дня.

В іншому втіленні винаходу, сполуки винаходу переважно вводяться за допомогою інгаляції. Більш переважно, сполуки винаходу вводять інгаляцією використовуючи інгалятор сухого порошку або інгалятор вимірюваної дози, більш переважно, використовуючи інгалятор сухого порошку.

Сполуки винаходу можуть бути введені ректально або вагінально, наприклад, у формі супозиторію, песарію або клізми.

Сполуки винаходу також можуть бути введені безпосередньо у око або вухо, типово у формі крапель мікронізованої суспензії або розчину в ізотонічному, рН-коригованому, стерильному саліні.

Сполуки винаходу можуть бути об'єднані з розчинними макромолекулярними сполуками, такими як циклодекстрин і їх придатні похідні або поліетиленгліколь-вмісні полімери, для того щоб покращити їх розчинність, швидкість розчинення, замаскувати смак, біодоступність і/або стабільність для використання в будь-якому з вищезгаданих шляхів введення.

Комплекси лікарський засіб-циклодекстрин, наприклад, знайшли застосування в більшості видів дозованих форм і шляхів введення. Можуть бути використані комплекси включення і невключення. Як альтернатива безпосередньому комплексуванню з лікарським засобом, циклодекстрин може бути використаний як допоміжна добавка, тобто, як носій, розріджувач або солюбілізатор. Найбільш часто для цих цілей використовується альфа-, бета- і гама-циклодекстрини, приклади яких можна знайти в міжнародних заявках WO 91/11172, WO 94/02518 і WO 98/55148.

В іншому втіленні винаходу, тут забезпечується фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) або її сіль і/або сольват, і фармацевтично прийнятний розріджувач, носій або ад'ювант.

В іншому аспекті винаходу, забезпечується набір, що включає:

а. сполуку формули (I) або її сіль і/або сольват,

б. інструкції для лікування обструктивного або запального захворювання дихальних шляхів,

і

в. упакування для зберігання а і б.

Переважаю, обструктивним або запальним захворюванням дихальних шляхів є COPD.

В альтернативному втіленні, інструкції в б. призначені для лікування астми.

Оскільки може бути бажано ввести комбінацію активних сполук, наприклад, з ціллю лікування окремої хвороби або стану, в межах представленого винаходу, що дві або більше фармацевтичних композицій, принаймні, одна з яких містить сполуку у відповідності з винаходом, можуть легко бути об'єднані у формі набору придатного для спільного введення композицій.

Таким чином, набір винаходу містить дві або більше окремі фармацевтичні композиції, принаймні, одна з яких містить сполуку винаходу у відповідності з винаходом, і засоби для окремого утримання згаданих композицій, такі як контейнер окремі пляшечки або окремі пакетики з фольги. Прикладом такого набору є звичайна блістерна упаковка, що використовується для пакування таблеток, капсул і їм подібних.

Набір винаходу є особливо придатним для введення різних дозованих форм, наприклад, парентерально, для введення окремих композицій з різними інтервалами дозування, або для титрування окремих композицій одна до одної. Для сприяння відповідності, набір типово містить вказівки по введенню і може бути забезпечений так званою пам'яткою.

Для введення людям, загальна добова доза сполуки винаходу типово знаходиться в інтервалі від 0,01 мг до 10 мг, що звичайно залежить від шляху введення. Наприклад, інгальована добова доза може потребувати від 0,01 мг до 5. Загальна добова доза може бути введена за один раз або розподілена на декілька доз і може, на розсуд лікаря, випадати з типового інтервалу приведеного тут.

Ці дози формуються виходячи з середньої людини, що має вагу приблизно 65-70 кг. Лікар легко визначить дози для суб'єкта вага якого випадає з цього інтервалу, такого як дитина і людини похилого віку.

Згідно з іншим втіленням представленого винаходу, сполуки винаходу також можуть бути використані як комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними агентами для спільного введення пацієнтові для одержання деякого окремого терапевтичного кінцевого результату, такого як лікування патофізіологічно-релевантного захворювання, що включає, але не обмежується (i) бронхоконструкція, (ii) запалення, (iii) алергія, (iv) руйнування тканини, (v) ознаки і симптоми, такі як задуха, кашель. Другим і більше додатковим терапевтичним агентом також може бути сполука винаходу або один або більше інгібіторів TNF і/або інгібіторів p38 відомих в цій галузі. Більш типово другий і більше терапевтичні агенти будуть вибирати з різних класів терапевтичних агентів.

Як тут використовується, терміни "спільне введення", "спільно введенні" і "в комбінації з", стосовно сполук винаходу і одного або більше інших терапевтичних агентів, призначені для означення, і віднесення, і включення наступного:

- одночасне введення такої комбінації сполук(и) винаходу і терапевтичного агенту(ів) паціє-

нтові що потребує лікування, коли такі компоненти сформовані разом в одну дозовану форму, яка вивільнює згадані компоненти, по суті, в той же самий час у згаданому пацієнті,

- по суті, одночасне введення такої комбінації сполук(и) винаходу і терапевтичного агенту(ів) пацієнтові, що потребує лікування, коли такі компоненти сформовані окремо один від одного в різні дозовані форми, які приймаються, по суті, одночасно згаданим пацієнтом де згадані компоненти вивільнюються, по суті, в той же самий час у згаданому пацієнті,

- послідовне введення такої комбінації сполук(и) винаходу і терапевтичного агенту(ів) пацієнтові, що потребує лікування, коли такі компоненти сформовані окремо один від одного в різні дозовані форми, які приймаються, по суті, послідовно згаданим пацієнтом із значним інтервалом часу між кожним прийомом, де згадані компоненти вивільнюються, по суті, в різний час у згаданому пацієнті, і

- послідовне введення такої комбінації сполук(и) винаходу і терапевтичного агенту(ів) пацієнтові, що потребує лікування, коли таю компоненти сформовані разом в одну дозовану форму, яка вивільнює згадані компоненти контрольовано, де вони одночасно безперервно і/або з накладенням вивільнюються в той же самий час і/або в різний час в згаданому пацієнті, де кожна частина може бути введення одним або різними шляхами.

Придатними прикладами інших терапевтичних агентів, які можуть бути використані в комбінації з сполукою(ами) винаходу або їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами або композиціями, є, але не обмежується:

(a) інгібітори 5-ліпоксигенази (5-LO) або антагоністи 5-ліпоксигенази активуючого протеїну (FLAP),

(b) антагоністи лейкотрієну (LTRAs) включаючи антагоністи LTB₄, LTC₄, LTD₄ і LTE₄,

(c) антагоністи рецептора гістаміну, включаючи H₁ і H₃ антагоністи,

(d) агоністи α_1 і α_2 -адренорецептора, судинозвужувальні симпатоміметичні агенти для проти-застійного застосування,

(e) антагоністи мускаринового M₃ рецептора або антихолінергічні агенти,

(f) інгібітори PDE, наприклад, інгібітори PDE₃, PDE₄ і PDE₅,

(g) теофілін,

(h) хромоглікат натрію,

(i) інгібітори COX як неселективні, так і селективні інгібітори COX-1 або COX-2 (NSAID),

(j) пероральні і інгальюємі глюкокортикоїди, такі як DAGR (дисоційовані агоністи кортикоїдного рецептора),

(k) моноклональні антитіла активні проти ендогенного запалення,

(l) β_2 агоністи, включаючи довгодіючі β_2 агоністи,

(m) інгібітори адгезії молекули, включаючи VLA-4 антагоністи,

(n) антагоністи рецептора кініну-B₁ і B₂,

(o) імуносупресивні агенти,

(p) інгібітори матриксних металопротеїназ (MMP),

(q) антагоністи рецептора тахікініну NK₁, NK₂ і NK₃,

(r) інгібітори еластази,

(s) агоністи рецептора аденозину A_{2a},

(t) інгібітори урокінази,

(u) сполуки, що діють як допамінові рецептори, наприклад, D₂ агоністи,

(v) модулятори NFκP шляху, наприклад, IKK інгібітори,

(w) модулятори цитокінових сигнальних шляхів, такі як сук кіназа або інгібітори JAK кінази,

(x) агенти, що можуть класифікуватись як муколітики або протикашлеві агенти, і

(y) антибіотики.

Згідно з представленим винаходом, комбінація сполук винаходу з:

- H₃ антагоністами,

- антагоністами мускаринового M₃ рецептора,

- інгібіторами PDE₄,

- глюкокортикоїдами,

- агоністами аденозинового A_{2a} рецептору,

- модуляторами цитокінових сигнальних шляхів, таких як сук кіназа, або,

- антагоністами лейкотрієну (LTRAs) включаючи антагоністи LTB₄, LTC₄, LTD₄ і LTE₄,

є переважними.

Згідно з представленим винаходом, комбінація сполук винаходу з:

- глюкокортикостероїдами, зокрема, глюкокортикостероїдами, що інгалюються, із зменшеними системними побічними ефектами, включаючи преднізон, преднізолон, флунізолід, тріамцінолон ацетонід, беклометазону дипропіонат, будезонід, флутиказону пропіонат, циклезонід, і мометазону фураат, і моногідрат мометазону фураату, або

- антагоністи мускаринового M₃ рецептора або антихолінергічні агенти, включаючи, зокрема, солі іпратропію, а саме бромід іпратропію, солі тіотропію, а саме бромід тіотропію, солі окситропію, а саме бромід окситропію, перензепін і теле-нзепін,

- або агоністи β₂, зокрема довгодіючі агоністи β₂, включаючи сальметерол, формотерол, QAB-149 і CHF-4226.

є переважною.

Переважно, сполуки винаходу проявляють довготривале зв'язування р38.

В іншому переважному втіленні, коли сполуки вводяться за допомогою інгаляції, вони легко метаболізують коли вони покидають легені.

Більш переважно, сполуки винаходу метаболізують до сполук, що є менш активними, ніж сполука, що вводиться.

В іншому втіленні винаходу забезпечується сполука, застосування, спосіб або композиція, по суті, як тут описано.

Дослідження: TNFα скринінг

Проти-запальні властивості сполук винаходу демонструються їх здатністю інгібувати вивільнення TNFα периферійними моноядерними клітинами крові людини. Венозну кров відбирали у

здорових добровольців і моноядерні клітини очищали центрифугуванням через прокладку Histopaque (Ficoll). Продуктування TNFα цими клітинами стимулюється додаванням ліпополісахариду. Після 18 годин інкубування в присутності LPS, надосадкову рідину клітин видаляли і концентрацію TNFα в надосадковій рідині визначали за допомогою ELISA. Додавання сполуки винаходу зменшує кількість TNFα, що продукується. IC₅₀ визначається як концентрація, що еквівалентна концентрації сполуки, що забезпечує 50% інгібування продуктування TNFα порівняно з LPS стимульованими контрольними лунками.

Тестували приклади сполук за методикою описаною вище і було знайдено, що IC₅₀ (TNFα скринінг) менше ніж 1000 нМ, і для більшості тестованих сполук, було знайдено, що IC₅₀ (TNFα скринінг) навіть менше ніж 100 нМ.

Для протестованих прикладів було знайдено, що IC₅₀ (р38 дослідження) менше ніж 1000 нМ, і для більшості протестованих сполук, було знайдено, що IC₅₀ (р38 assay) навіть менше ніж 100нМ.

В представленому винаході, термін "активний" або "сильний" означає, що сполука формули (I), проявляє TNF активність при менше ніж 1000 нМ, як виміряно в TNF дослідженні описаному тут.

Дослідження р38 кінази

Клонування р38а людини:

Кодувальну ділянку кДНК р38а людини одержували за допомогою PCR-ампліфікації з РНК виділеної з моноциту лінії клітини людини THP.1. Перший ланцюг кДНК синтезували з загальної РНК наступним чином: 2 мкг РНК відпалюють до 100 нг рендомних гексамерних праймерів в 10 мкл реакції шляхом нагрівання при 70°C протягом 10 хвилин після чого 2 хвилини на льоду. Потім синтезували кДНК додаючи 1 мкл РНКсин (Promega, Madison Wis.), 2 мкл 50 mM dNTP's, 4 мкл 5x буферу, 2 мкл 100 mM DTT і 1 мкл (200 U) Superscript II™ AMV оберненої транскриптази. Реверсний праймер, реагенти dNTP's і Superscript II™ одержували від Life-Technologies, Gaithersburg, Mass. Реакційну суміш інкубували при 42°C протягом 1 години. Ампліфікацію р38 кДНК проводили шляхом аліквотування 5 мкл оберненої транскриптази в 100 мкл PCR реакційну суміш, що містить наступні компоненти: 80 мкл dH₂O, 2 мкл 50 mM dNTP's, по 1 мкл прямого і оберненого праймерів (50 мкмоль/мкл), 10 мкл 10x буфер і 1 мкл Expand™ полімерази (Boehringer Mannheim). PCR праймер, що включає Bam HI ділянку, на 5' і 3' кінцях ампліфікованого фрагменту і одержували від Genosys. Послідовності прямого і зворотного праймерів були 5'-GATCGAGGATTTCATGTCTCAGGAGAGGCCCA-3' і 5'-GATCGAGGATTCTCAGGACTCCATCTCTTC-3', відповідно. PCR ампліфікацію проводили в DNA Thermal Cycler (Perkin Elmer), шляхом повторення 30 циклів 94°C протягом 1 хвилини, 60°C протягом 1 хвилини і 68°C протягом 2 хвилин. Після ампліфікації, надлишок праймерів і невиключених dNTP's видаляли з ампліфікованого фрагменту

використовуючи WizardTM PCR, що виготовляється (Promega), і перетравлювали Bam HI (New England Biolabs). Bam HI перетравлений фрагмент лігували в Bam HI перетравлений pGEX 2T плазмід ДНК (PharmaciaBiotech) використовуючи T-4 ДНК лігазу (New England Biolabs), як описано T. Maniatis, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd ed. (1989). Реакцію лігування проводили в хімічному компоненті клітин E. coli DH10B, що одержували від Life-Technologies, слідуючи інструкціям виробника. ДНК плазмиду виділяли з одержаної бактеріальної колонії використовуючи міні препаративний набір Promega WizardTM. Плазми, що містять прийнятний Bam HI фрагмент секвенували в DNA Thermal Cycler (Perkin Elmer) з PrismTM (Applied Biosystems Inc.). кДНК клони ідентифікували як такі, що кодують обидві із ізоформи р38а людини (Lee et al. Nature 372, 739). Один з клонів, що містив кДНК для р38а-2 (CSB-2) вводили в клонувальну ділянку PGEX 2T, 3' GST кодувального регіону позначеного рMON 35802. Одержана послідовність для цього клону чітко відповідає кДНК клону описаному Lee et al. Цю експресувальну плазмиду залишали для продукування злитого GST-р38а протеїну.

Експресування р38а людини

Злитий GST/р38а протеїн експресували з плазмиду рMON 35802 в E coli, штам DH10B (Life Technologies, Gibco-BRL). Протягом ночі культури вирощували в Luna Broth (LB), що містить 100мг/мл ампіциліну. На наступний день, інокулювали 500 мл свіжого LB з 10 мл культури культивованої протягом ночі і вирощували в 2 літровій колбі при 37°C при постійному перемішуванні до збільшення абсорбції культури з 0,8 до 600нм. Експресію злитого протеїну індукували шляхом додавання ізопропіл б-D-тіогалактозидази (IPTG) до кінцевої концентрації 0,05 мМ. Культури збовтували протягом трьох годин при кімнатній температурі і клітини віджимали центрифугуванням. Залишки клітин зберігали замороженими до очищення протеїну.

Очищення Р38 кінази-альфа

Всі реактиви одержували від Sigma Chemical Co., якщо не вказано інше. Двадцять грам залишку клітин E. coli збираних з п'яти 1 л ферментаційних колб ресуспендували в PBS (140 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 10 мМ Na₂HPO₄, 1,8 мМ KH₂PO₄, pH 7,3) до 200 мл. Суспензію клітин доводили до 5мМ DTT використовуючи 2 М DTT і потім еквівалентно розподіляли в п'ять 50 мл конічних пробірок Falcon. Клітини сонікували (Ultrasonics модель W375) з 1 см зондом протягом 3х1 хвилин (пульсуючі) на льоду. Лізовані клітинний матеріал видаляли центрифугуванням (12,000хg, 15 хвилин) і освітлювали надосадкову рідину використовуючи глутатіон-сефарозну смолу (Pharmacia).

Афінна хроматографія на глутатіон-сефарозі

Дванадцять мл 50% суспензії глутатіон сефарози-PBS додавали до 200 мл освітленої надосадкової рідини і інкубували партіями протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Смола збирала центрифугуванням (600хg, 5 хв) і промивали 2х150 мл PBS/1% Triton X-100 після чого 4х40мл PBS. Для відщеплення р38 кінази від

злитого GST-р38 протеїну, глутатіон-сефарозну смолу ресуспендували в 6 мл PBS, що містить 250 одиниць тромбінпротеази (Pharmacia, специфічна активність >7500 одиниць/мг) і обережно перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Глутатіон-сефарозну смолу видаляли центрифугуванням (600хg, 5 хв) і промивали 2х6мл PBS. PBS промивні фракції і перетравлену надосадкову рідину, що містить протеїн р38 кінази об'єднували і доводили до 0,3 мМ PMSF.

Моно Q аніонобінна хроматографія

Тромбін-розщеплену р38 кіназу надалі очищали за допомогою FPLC-аніонобінної хроматографії. Тромбін-розщеплений зразок в 2-рази розводили буфером А (25 мМ HEPES pH 7.5 25мМ бета-гліцерофосфату, 2 мМ DTT 5% гліцерину) і вводили в моно Q HR 10/10 (Pharmacia) аніонобінну колонку збалансовану буфером А. Колонку елюювали 160 мл 0,1 М-0,6 М NaCl/буфер А градієнт (швидкість потоку 2 мл/хвилину). Пік р38 кінази, що елюється 200мМ NaCl, збирали і концентрували до 3-4 мл використовуючи концентратор Filtron 10 (Filtron Corp.).

Sephacryl S100 гель-хроматографія

Очищений зразок концентрованої моно Q-р38 кінази очищали за допомогою гель-хроматографії (колонка Pharmacia HiPrep 26/60 Sephacryl S100 збалансована буфером В (50 мМ HEPES, pH 7,5, 50 мМ NaCl, 2 мМ DTT, 5% гліцерин)). Протеїн елюювали з колонки буфером В з швидкістю потоку 0,5 мл/хвилину і протеїн детектували по абсорбції при 280 нм. Фракції, що містять р38 кіназу (детектували за допомогою SDS-поліакриламідного гелю електрофорезу) об'єднували і заморожували при -80°C. Типово очищений протеїн одержували з 5 л E. coli ферментаційної колби в кількості 35 мг р38 кінази.

Кінетичні дослідження

Кінетика асоціації:

SKF-86002 (від Calbiochem; KD ~200 нМ) дає збільшення флуоресценції при зв'язуванні р38а (як контролювали використовуючи екстицію при 340nm і емісію при 420 нм). SKF-86002 (1-2 мкМ) попередньо інкубували з р38а (20-60 нМ) протягом 5-10 хв при кімнатній температурі в буфері, що містить 20 мМ Bis-Tris, 2 мМ EDTA, 500 мМ NaCl, 0,01% NaN₃, 0,15% NOG і 5% ДМСО. Потім додавали зразок сполуки (20-100 нМ) і контролювали зміни флуоресценції. Як SKF дисоційовані з його зв'язувальним сайтом на р38а, SKF заміняли зразком сполуки і спостерігали за зменшенням флуоресценції на шкалі часу пропорційно до швидкості асоціації сполуки. Використовуючи відому кінетику зв'язування SKF-86002, вимірювали швидкість асоціації сполуки.

Кінетика дисоціації:

Зразки сполук (50 або 100 нМ) попередньо інкубували з р38а (37 нМ протеїну або 21 нМ як визначено по титруванню активного сайту) протягом ночі при кімнатній температурі в буфері, що містить 20 мМ Bis-Tris, 2 мМ EDTA, 0,01% NaN₃, 0,15% NOG, 500 мМ NaCl і 5% ДМСО. На наступний день, додавали SKF 86002 до кінцевої концентрації 50 мкМ. Контролювали збільшення

флуоресценції при зв'язуванні SKF 86002 з р38а за екстинкцією при 340 нм і емісією при 420 нм, і вимірювали швидкість дисоціації.

Дані:
Наступні дані одержані використовуючи TNF скринінг описаний тут.

Приклад	TNF IC ₅₀ нМ	Приклад	TNF IC ₅₀ нМ	Приклад	TNF IC ₅₀ нМ
26	1,6	73	0,9	116	3,2
33	2,0	74	4,0	118	15,7
34	1,3	76	0,8	124	4,6
36	4,8	77	2,7	125	80,0
37	2,8	78	0,8	128	3,7
44	1,1	80	1,1	132	4,5
45	1,4	81	1,8	136	1,0
46	0,8	86	0,8	139	3,2
51	0,7	87	0,6	140	1,8
54	0,7	93	1,1	141	1,4
55	0,9	94	0,9	142	2,2
57	1,2	95	0,6	143	1,2
58	1,6	97	0,6	144	1,2
59	1,3	98	0,4	145	0,9
60	1,4	100	1,1	151	1,4
63	1,4	102	1,7	152	4,9
64	0,9	104	1,0	153	4,8
68	2,3	105	0,6	179	1,5
70	0,9	109	1,2	180	21,0
71	3,0	114	3,6	181	2,7
				182	0,7

Приклади і Приготування

Дані ядерного магнітного резонансу (ЯМР) одержували використовуючи спектрометри Varian Unity Inova-400, Varian Unity Inova-300 або Bruker AC300 і приводили в мільйонних частках відносно тетраметилсилану. Дані масспектру (МС) одержували на Finnigan Mat. TSQ 7000 або Fisons Instruments Trio 1000. Розраховані іони і іони, що спостерігаються, приводили у відповідність з ізотопічним складом найменшої маси. Для колонкової хроматографії на силікагелі, використовували Kieselgel 60, 230-400 меш, від E. Merck, Darmstadt, якщо не вказано інше. Платівки Kieselgel 60 F₂₅₄ від E. Merck використовували для ТШХ і сполуки візализували використовуючи УФ світло, 5% водний перманганат калію або реагент Драгендорффа (обприскували водним нітритом натрію). Вміст води визначали на Mitsubishi CA100 (Coulometric Karl Fisher Titrator). Інші вимірювання проводили використовуючи стандартне обладнання.

PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ є комплекс 1:1 хлориду 1,1-біс(дифенілрфосфіно)фероценпаладію (II) і дихлорметану.

DBU є 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен.

Приготування 1

2,2-Диметил-3-метилсульфаніл-пропіонової кислоти метиловий естер

N,N-Діізопропілетиламін (15,5 г, 0,12 моль) додавали до розчину метил 2,2-диметил-3-гідроксипропіонату (13,2 г, 0,1 моль) в дихлорметані (150 мл) і розчин охолоджували до 0°C. По краплям додавали метансульфонілхлорид (12,6г, 0,11 моль) і суміш перемішували при 0°C протягом 90 хвилин. Реакційну суміш розводили 0,5М хлорводневою кислотою (100 мл) і шари розділя-

ли. Водний шар екстрагували дихлорметаном (2×50 мл) і об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, до розчину залишку в діоксані (100 мл) додавали натрієву сіль метантиолу (7,7 г, 0,11 моль) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 24 годин. Суміш розводили етилацетатом (250 мл), промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:пентан 50:50 до 100:0, одержуючи вказану в заголовку сполуку як біло-жовте масло з 24% виходом, 3,85 г.

Приготування 2

4,4-Диметил-5-метилсульфаніл-3-оксопентаннітрил

Суспензію гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі, 1,20 г, 30 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) доводили до кипіння. Додавали розчин продукту приготування 1 (3,84 г, 23,7 ммоль) в ацетонітрилі (1,56 мл, 30 ммоль) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3 годин. Охолоджену реакційну суміш розводили водою, підкислювали 2М хлорводневою кислотою (30 мл) і екстрагували дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом магнію, концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметаном одержуючи вказану в заголовку сполуку як біло-жовте масло з 67% виходом, 2,70 г.

Приготування 3

4-Метил-4-метилсульфаніл-3-оксопентаннітрил

Вказану в заголовку сполуку одержували з етил 2-метил-2-(метилтіо)пропіонату і ацетоніт-

рилу, використовуючи методику подібну до описаної в приготуванні 2, як безбарвне масло з 81% виходом.

Приготування 4

(3-Метилсульфаніл-феніл)-гідазин

Магнієві ошурки (0,79 г, 33 ммоль) і один кристал йоду додавали до розчину 3-бромтіоанізола (6,11 г, 30 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш охолоджували до -78°C і додавали ди-третбутилдїазокарбоксилат (6,91 г, 30 ммоль). Суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин і потім гасили додаючи 1М лимонну кислоту (40 мл). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і екстрагували етилацетатом (250 мл). Органічний розчин промивали розсолон і водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в ізопропіловому спирті (200 мл) і розчин насичували хлороводнем. Суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок переносили у воду, підлюговували насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували дихлорметан:метанол, 90:10, (4×50 мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол, 100:0 до 70:30, одержуючи вказану в заголовку сполуку як темно-оранжеву рідину з 36% виходом.

Приготування 5

ди-трет-Бутил 1-(4-метокси-3-метилфеніл)гідазин-1,2-дикарбоксилат

"Бутиллітій (2,5М в гексанах, 23,9 мл, 59,75 ммоль) додавали до розчину 4-бром-2-метиланізола (10 г, 49,74 ммоль) в тетрагідрофурані (150 мл) охолоджену до -78°C , і суміш перемішували при цій температурі протягом 1 години. По краплям додавали розчин ди-трет-бутилдїазокарбоксилату (13,74 г, 59,68 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) і суміш перемішували при -78°C одну годину і потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію гасили водою (25 мл), концентрували у вакуумі до меншого об'єму і розділяли між діетиловим етером (300мл) і розсолон (300 мл). Водний шар відокремлювали і ре-екстрагували діетиловим ете-

ром (2×100 мл), і об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Очищали залишок колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали гептани:етилацетат, 75:25, одержуючи вказану в заголовку сполуку як блідо-жовту тверду речовину з 62% виходом, 10,93 г.

Приготування 6

(4-Метокси-3-метилфеніл)гідазин у гідрохлорид

4М Хлорводневу кислоту в 1,4-діоксані (37,5мл, 150 ммоль) додали по краплям до розчину продукту приготування 5 (10,75 г, 30,50ммоль) в 1,4-діоксані (12,5 мл) і суміш перемішували протягом 48 годин при кімнатній температурі. Суміш концентрували у вакуумі і залишок перемішували в діетиловому етері при 0°C протягом 30 хвилин. Осад відфільтровували, промивали діетиловим етером, і тверду речовину сушили у вакуумі при 40°C протягом 6 годин одержуючи вказану в заголовку сполуку з 94% виходом, 5,43 г.

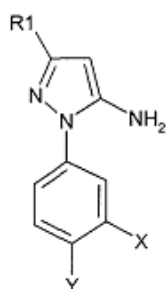
Приготування 7

3-трет-Бутил-1-[4-(метилтіо)феніл]-1Н-піразол-5-амін

Концентровану хлорводневу кислоту (1 мл) по краплям додавали до суміші 4-метилтіофенілгідазин (2 г, 10,5 ммоль) і 4,4-диметил-3-оксопентаннітрилу (1,44 г, 11,5 ммоль) в етанолі (30 мл) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 18 годин. Охолоджену суміш розводили етилацетатом, промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол, 100:0 до 97:3 одержуючи вказану в заголовку сполуку як жовте масло, що кристалізувалось при стоянні (2,59 г, 95% вихід).

Приготування 8-19

Наступні сполуки, загальної формули показаної нижче одержували за методикою подібною описаній для приготування 7, використовуючи прийнятний вихідний гідазин і нітрил. Реакції контролювали використовуючи ТШХ аналіз і нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3-24 годин.



№	X	Y	Дані	Вихід
Сполуки формули: (Приг. 8-13)				
8	SCH ₃	H	HPMC: m/z XIAT 261 [MH] ⁺	77%
9	Cl	Cl	HPMC: m/z XIAT 284 [MH] ⁺	68%
10	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	HPMC: m/z XIAT 288 [MH] ⁺	55%
11	CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	HPMC: m/z XIAT 288 [MH] ⁺	28%
12	H	CN	m/z XIAT 241 [MH] ⁺	52%
13	CN	H		58%

Сполуки формули: 				
(Приг. 14 і 15)				
14	H	CH ₃	m/z XIAT 276 [MH] ⁺	57%
15	H	H	m/z XIAT 262 [MH] ⁺	48%
Сполуки формули (Приг. 16-19)				
16	H	H	m/z XIAT 248 [MH] ⁺	72%
17	O-CH ₂ Ph	H	m/z XIAT 354 [MH] ⁺	54%
18	H	CF ₃	m/z EC 316 [MH] ⁺	55%
19	H	Cl	m/z EC 282 [MH] ⁺	20%

Приготування 14-19: Очищення проводили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:етилацетат, 80:20

Приготування 20

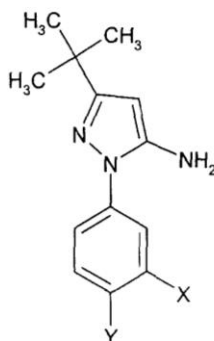
5-трет-Бутил-2-феніл-2Н-піразол-3-іламін

N,N-Діізопропілетиламін (1,7 мл, 7,99 ммоль) додавали до суміші гідрохлориду фенілгідазину (1,5 г, 10,39 ммоль) і 4,4-диметил-3-оксопентаннітрилу (1,0 г, 7,99 ммоль) в етанолі (15 мл) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 18 годин. Охолоджену суміш концентрували до меншого об'єму і розділяли між етилацетатом і насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічний шар відокремлювали,

сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали гептани:етилацетат, 75:25, одержуючи вказану в заголовку сполуку як блідо-оранжеве масло, що кристалізувалось при стоянні (1,21 г, 70% вихід).

Приготування 21-24

Наступні сполуки, загальної формули показаної нижче одержували за методикою подібною описаній для приготування 20, використовуючи прийнятний вихідний гідазин і нітрил. Реакції контролювали використовуючи ТШХ аналіз і нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3-24 годин.



№	X	Y	Дані	Вихід
21	H	CH ₃	HPMC m/z IAT-EC 230,7 [MH] ⁺	79%
22	H	O-CH ₃	HPMC m/z IAT-EC 246,6 [MH] ⁺	58%
23	CH ₃	OCH ₃	HPMC m/z IAT-EC 260 [MH] ⁺	84%
24	O-CH ₃	H	HPMC m/z IAT-EC 246,7 [MH] ⁺	99%

Приготування 25

(5-Бром-піридин-2-іл)-гідазин

2-Хлор-5-бромпіридин (64 г, 333 ммоль) суспендували в моногідраті гідазину (250 мл) і суміш нагрівали при 70°C протягом 72 годин. Реакційну суміш розводили водою (750 мл) і одержаний осад відфільтровували і азеотропували, спочатку з толуолом (×2) потім з дихлорметаном (×2), одержуючи вказану в заголовку сполуку як блідо-коричневу тверду речовину з 83% виходом, 52 г.

Приготування 26

4-Хлор-3-гідроксиметил-фенол

Літійалюмогідрид (1М в діетиловому етері, 25мл, 25 ммоль) додавали до охолодженого льодом розчину 2-хлор-5-гідрокси-бензойної кислоти (4 г, 23,2 ммоль) в тетрагідрофурані (200 мл) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 6 годин. Суміш розводили сумішшю вода/тетрагідрофуран, підкислювали 1М хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом. Органічний розчин сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку з кількісним виходом, 4,3 г.

Приготування 27

2-Хлор-5-гідрокси-бензальдегід

Діоксид марганцю (11 г, 125 ммоль) додавали до суспензії продукту приготування 26 (4 г, 25,2 ммоль) в ацетоні (25 мл) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в дихлорметан:метанол, 95:5, пропустили крізь шар силікагелю і концентрували у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку як тверду речовину з 81% виходом, 3,17 г.

Приготування 28

2-Хлор-4-гідрокси-бензальдегід

Діізобутилалюмогідрид (1М в гексані, 240 мл, 240 ммоль) додавали до розчину 2-хлор-4-гідроксибензонітрилу (15 г, 97,7 ммоль) в тетрагідрофурані (200 мл), охолодженому до -78°C, і суміш перемішували при цій температурі протягом 1 години потім при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш охолоджували до 0°C і по краплям додавали 1М хлорводневу кислоту (80 мл). Реакційну суміш розводили водою (200мл) і фільтрували, промивали етилацетатом (×2). Шари фільтрату розділяли і органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Розтирали залишок з дихлорме-

таном одержуючи вказану в заголовку сполуку як тверду речовину з 84% виходом, 12,92 г.

Приготування 29

Ізомасляної кислоти N'-(5-бром-піридин-2-іл)-гідразид

N,N-Діізопропілетиламін (137 г, 1,06 моль) додавали до суспензії продукту приготування 25 (40 г, 213 ммоль) в дихлорметані (100 мл) і розчин охолоджували до 0°C. По краплям додавали ізобутирилхлорид (22,7 г, 213 ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили водою і одержану тверду речовину відфільтровували і сушили протягом 48 годин на повітрі. Тверду речовину перекристалізували з метанол/N,N-діізопропілетиламін, 25:75, одержуючи вказану в заголовку сполуку як білу кристалічну речовину з 85% виходом, 1,16 г.

Приготування 30

2-(Бензилокси)бензальдегіду (5-бромпіридин-2-іл)гідрозон

Суміш 2-бензилоксибензальдегіду і продукту приготування 25 (10 г, 53,2 ммоль) в етанолі (350мл) нагрівали при 80°C протягом 15 хвилин. Одержаний осад відфільтровували, промивали етанолом, і сушили у вакуумі 18 годин одержуючи вказану в заголовку сполуку як білу тверду речовину з 94% виходом.

Приготування 31

6-Бром-3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

Суспензію продукту приготування 29 (16 г, 62 ммоль) в оксихлориді фосфору (320 мл) нагрівали при 75°C протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розчиняли у воді, підлговували 2М розчином гідроксиду натрію і екстрагували етилацетатом. Органічний розчин сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Розтирали залишок в етилацетат/метанол, 98/2, одержуючи вказану в заголовку сполуку з 75% виходом, 11,23 г.

Приготування 32

3-(6-Бром-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)-4-хлорфенол

Суміш продукту Приготування 27 (3,1 г, 19,7 ммоль) і 25 (3,7 г, 19,7 ммоль) в етанолі (75 мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 1 години. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили етанолом (75 мл) і додавали йодбензолдіацетат (6,30 г, 19,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш концентрували у вакуумі, розтирали з сумішшю етилацетат і метанол і відфільтровували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол, 90:10, одержуючи вказану в заголовку сполуку з 15% виходом, 0,95 г.

Приготування 33

4-(6-Бром-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)-3-хлорфенол

Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготувань 28 і 25, використовуючи методику подібну до описаної в приготуванні 32, як тверду речовину з 78% виходом.

Приготування 34

3-[2-(Бензилокси)феніл]-6-бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 30, використовуючи методику подібну до методики приготування 33. Вказану в заголовку сполуку надалі очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали етилацетат:дихлорметан, 50:50, після чого розтирали з діетиловий етер/етилацетат одержуючи вказану в заголовку сполуку як тверду речовину з 88% виходом.

Приготування 35

[2-(3-Ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілсульфаніл)-феніл]-метанол

2-меркаптобензиловий спирт (12,8 г, 91 ммоль) додавали до суміші продукту приготування 31 (19,8 г, 70 ммоль), карбонату цезію (31,9 г, 98 ммоль) і адуку 1,1'-біс(дифенілрфосфіно)фероцендихлорпаладій (II) і дихлорметану (5,7 г, 7,0 ммоль) в N,N-диметилформаміді (175 мл) і реакційну суміш нагрівали при 90°C протягом 21 годин. Суміш охолоджували, розводили водою і екстрагували етилацетатом. Органічний розчин сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали етилацетат:метанол, 98:2, і триетиламіном (одна крапля на 100 мл органічного розчину), одержуючи вказану в заголовку сполуку як коричневу тверду речовину з 33% виходом, 7 г.

Приготування 36

4-Хлор-3-(6-{[2-(гідроксиметил)феніл]тіо}[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)фенол

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 32 і 2-меркаптобензилового спирту, використовуючи методику подібну до описаної в приготуванні 35, як блідо-коричневу тверду речовину з 62% виходом.

Приготування 37

3-Хлор-4-(6-{[2-(гідроксиметил)феніл]тіо}[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)фенол

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 33 і 2-меркаптобензилового спирту, використовуючи методику подібну до описаної в приготуванні 35, як блідо-коричневу піну з 41% виходом.

Приготування 38

[2-{3-[2-(Бензилокси)феніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}феніл]метанол

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 34 і 2-меркаптобензилового спирту, використовуючи методику подібну до описаної в приготуванні 35, як коричневу тверду речовину з 57% виходом.

Приготування 39

6-(2-Азидометил-фенілсульфаніл)-3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

1,8-Діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (6,4 г, 42,1 ммоль) додавали до охолодженої льодом суспензії продукту приготування 35 (10,5 г, 35,1

ммоль) і дифенілфосфорилазиді (11,6 г, 42,1 ммоль) в толуолі (60 мл) і суміш перемішували при 0°C протягом 3 годин і при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію потім гасили розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Органічний розчин промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали етилацетат:метанол, 98:2, і триетиламіном (одна крапля на 100 мл органічного розчину), одержуючи вказану в заголовку сполуку як коричневе масло з 79% виходом, 9 г.

Приготування 40

3-(6-{[2-

(Азидометил)феніл]тіо}[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)-4-хлорфенілдифеніл фосфат

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 36, використовуючи методику подібну до описаної в приготуванні 39, з 84% виходом.

Приготування 41

4-(6-{[2-

(Азидометил)феніл]тіо}[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)-3-хлорфенол

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 37, використовуючи методику подібну до описаної в приготуванні 39, як блідо-коричневу піну з 58% виходом.

Приготування 42

6-{[2-(Азидометил)феніл]тіо}-3-[2-(бензилокси)феніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 38, використовуючи методику подібну до описаної в приготуванні 39, як рідину з 45% виходом.

Приготування 43

{2-[(3-Ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил]аміну гідрохлорид

Трифенілфосфін (10,6 г, 40,3 ммоль) і воду (0,73 мл, 40,3 ммоль) додавали до розчину продукту приготування 39 (10,8 г, 33,6 ммоль) в тетрагідрофурані (114 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 годин, потім нагрівали при 40°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою і екстрагували етилацетатом. Органічний розчин промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в дихлорметані і охолоджували на бані з льодом. По краплям додавали 1М хлорводневу кислоту в діетиловому етері (35 мл) і суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Одержаний осад відфільтровували і сушили над пентаоксидом фосфору одержуючи вказану в заголовку сполуку як сіру тверду речовину з 65% виходом, 7,24 г.

Приготування 44

3-(6-{[2-

(Амінометил)феніл]тіо}[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)-4-хлорфенолу гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 40, використовуючи методику подібну до описаної в приготуванні 43. Неочищений продукт розчиняли в метанолі і насичували 1М хлорводневою кислотою в діетиловому етері одержуючи бажаний продукт з кількісним виходом.

чували 1М хлорводневою кислотою в діетиловому етері одержуючи бажаний продукт з кількісним виходом.

Приготування 45

4-(6-{[2-

(Амінометил)феніл]тіо}[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)-3-хлорфенолу гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 41, використовуючи методику подібну до описаної в приготуванні 43. Неочищений продукт розчиняли в метанолі і насичували 1М хлорводневою кислотою в діетиловому етері одержуючи бажаний продукт з 60% виходом.

Приготування 46

[2-({3-[2-

(бензилокси)феніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо]бензил]аміну гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 42, використовуючи методику подібну до описаної в приготуванні 43. Неочищений продукт розчиняли в метанолі і насичували 1М хлорводневою кислотою в діетиловому етері одержуючи бажаний продукт як білу тверду речовину з 78% виходом.

Приготування 47

4,4-Диметил-3-оксогексаннітрил

Суспензію гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі, 3,18 г, 79,4 ммоль) в тетрагідрофурані (60 мл) нагрівали при 60°C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали ацетонітрил (4,2мл, 79,4 ммоль) і 2,2-диметил-масляної кислоти етиловий естер [(7,95 г, 61 ммоль), J. Am. Chem. Soc., 1942, 64, 2964] в тетрагідрофурані (100 мл) і суміш перемішували протягом 4 годин при 25°C. Суміш розводили 1М хлорводневою кислотою (100 мл) і водний шар відокремлювали і екстрагували етилацетатом. Органічний розчин потім сушили над сульфатом магнію, концентрували у вакуумі і залишок розтирали з гептаном одержуючи вказану в заголовку сполуку як блідо-коричневу тверду речовину з 27% виходом, 2,3 г.

Приготування 48

1-(Бензилокси)-3-бром-5-метилбензол

Суміш 3-бром-5-метилфенолу [(40,7 г, 218ммоль) J. Amer. Chem. Soc, 2003, 125, 7792], бензилброміду (28,6 мл, 239 ммоль) і карбонату калію (90,2 г, 653 ммоль) в ацетоні (1 л) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2 годин. Охолоджену реакційну суміш підкислювали 2М хлорводневою кислотою і водний шар екстрагували етилацетатом. Органічний розчин промивали розсоллом (x3), сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку як червоне масло з кількісним виходом.

Приготування 49

Бензил 5-(бензилокси)-2-хлорбензоат

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-хлор-5-гідроксибензойної кислоти (US2002/0037905 p15), використовуючи методику подібну до описаної для приготування 48, як масло з кількісним виходом.

Приготування 50

4-(Бензилокси)-2-хлорбензонітрил

Карбонат калію (66,3 г, 480 ммоль) додавали до суміші 2-хлор-4-гідроксибензонітрилу (25 г, 160 ммоль) і бензилброміду (19,3 мл, 161 ммоль) в ацетонітрилі (300 мл) і суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Розтирали залишок з гептанами одержуючи вказану в заголовку сполуку як майже білу тверду речовину з 99% виходом, 38,65 г.

Приготування 51

4-(Бензилокси)-2-хлорбензальдегід

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 50, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 28, з 97% виходом.

Приготування 52

4-Бром-1-етил-2-метоксибензол

Метилйодид (3 мл, 47,3 ммоль) додавали до розчину 4-бром-2-гідроксиацетофенону (9,25 г, 43 ммоль) і карбонату калію (6,54 г, 47,3 ммоль) в ацетоні (20 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі до меншого об'єму і розводили водою. Водну суміш екстрагували дихлорметаном (3×50 мл) і об'єднаний органічний розчин промивали водою, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в 1,2-етандіолі (10 мл), додавали гідразин (19,47 мл, 400 ммоль) і гідроксид калію (7,86 г, 140 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 150°C протягом 60 годин. Реакційну суміш потім гасили 1М хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і залишок очищали фракційною перегонкою Кюгель Рора (150°C/0,05мбар) одержуючи вказану в заголовку сполуку як жовте масло (128 мг).

Приготування 53

N-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N'-(2,2-диметилпропаноїл)-2,2-диметилпропаногідрозид

Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-бром-2-хлор-1-метокси-бензолу (J. Org. Chem. 1982, 47, 5270) і ди-трет-бутилдіазокарбоксилату, використовуючи методику аналогічну методиці приготування 5, як білий порошок з 43% виходом.

Приготування 54

ди-трет-Бутил 1-[3-(бензилокси)-5-метилфеніл]гідразин-1,2-дикарбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 48 і ди-трет-бутилдіазокарбоксилату, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 5, як жовту рідину з 84% виходом.

Приготування 55

ди-трет-бутил 1-(3-етил-4-метоксифеніл)гідразин-1,2-дикарбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-бром-2-етил-1-метокси-бензолу і ди-трет-бутилдіазокарбоксилату, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 53, як тверду речовину з 53% виходом.

Приготування 56

ди-трет-Бутил 1-(4-етил-3-метоксифеніл)гідразин-1,2-дикарбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 52 і ди-трет-бутилдіазокарбоксилату, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 53, як блідо-жовте масло з 40% виходом.

Приготування 57

(3-Хлор-4-метоксифеніл)гідразину гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 53, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 6, як майже-білий порошок з 93% виходом.

Приготування 58

[3-(Бензилокси)-5-метилфеніл]гідразину гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 54, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 6, як тверду речовину з 59% виходом.

Приготування 59

(4-Етил-3-метоксифеніл)гідразину гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 55, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 6, як тверду речовину з кількісним виходом.

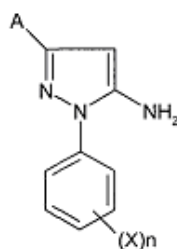
Приготування 60

(4-Етил-3-метоксифеніл)гідразину гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 56, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 6, як майже білу тверду речовину з 85% виходом.

Приготування 61-86, 88 і 89

Наступні сполуки, загальної формули показаної нижче одержували за методикою подібною описаній для приготування 7, використовуючи прийнятний вихідний комерційно доступний гідразин і комерційно доступний нітрил. Коли вихідні матеріали не є комерційно доступними, синтез тут описується. Реакції контролювали використовуючи ТШХ аналіз і нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3-24 годин.



№	Дані	Вихід
A=C(CH ₃) ₃		
61	X=4-F	57%
62	X=3-F	94%
63	X= 3-OCH ₂ Ph	90%
64	X=4-CH ₂ CH ₃	91%
65	X=3-CH ₂ CH ₃	78%
66	X=3-OCH ₂ Ph, 5-CH ₃	60%
67	X=4-OCH ₃	49%
68	X=3-OCH ₃	86%
69	X=3-OCH ₃ , 4-Cl	50%
A=(CH ₂ CH ₃)C(CH ₃) ₂		
70	X= 3-OCH ₂ Ph	91%
71	X= 4-CH ₃	35%
A=(CH ₃ -S-CH ₂)C(CH ₃) ₂		
72	X= 3-OCH ₂ Ph	71%
73	X= 4-F	35%
74	X= 3-F	75%
75	X= 3-F, 4-F	63%
76	X= 4-OCH ₂ Ph	70%
A=(CH ₃ -S)C(CH ₃) ₂		
77	X= 3-CF ₃	73%
78	X= 4-F	62%
79	X= 3-F	86%
80	X=3-Cl	50%
81	X= 3-F, 4-F	79%
82	X= 4-CH ₂ CH ₃	79%
83	X= 3-CH ₂ CH ₃	65%
84	X=3-CH ₃ , 4-OCH ₃	25%
85	X=4-CH ₃	50%
86	X=3-CH ₃	quant
88	X=3-Br	52%
89	X=3-CH ₃ , 5-CH ₃	73%

^b Неочищені сполуки очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали гептани:етилацетат, 75:25

Приготування 83: одержували з продукту приготування 3 і гідрохлориду (3-етилфеніл)гідазину (EP 177242, р31).

Приготування 84: неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали пентан:етилацетат, 100:0 до 60:40.

Приготування 86: неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали гексан:етилацетат, 91:9 до 83:17.

Приготування 87

(4-Хлор-3-метоксифеніл)гідазин

Концентровану хлорводневу кислоту (12 мл) і розчин нітриту натрію (1,7 г, 24,4 ммоль) у воді (8 мл) додавали до розчину 4-хлор-3-метоксианіліну (3,86 г, 24,4 ммоль) у воді (8 мл), при -10°C. Суміш перемішували протягом 30 хвилин і потім додавали до розчину хлориду олова (14,89 г, 66 ммоль) в концентрованій хлорводневій кислоті (24 мл) і воді (24 мл), охолоджених до 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин, дозволяли температурі піднятися до 25°C. Одержаний осад відфільтровували і тверду речовину перекристалізували з гептани/етилацетат (33:66) одержуючи вказану в заголовку сполуку вказану як білу тверду речовину з 72% виходом, 3 г.

Приготування 90

3-трет-Бутил-1-піридин-3-іл-1Н-піразол-5-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували з 4,4-диметил-3-оксопентаннітрилу і 3-піридиногідазиду (US2002/0143176, р22), використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 7, як оранжеве масло з 50% виходом.

Приготування 91

3-трет-Бутил-1-піридин-2-іл-1Н-піразол-5-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували з 4,4-диметил-3-оксопентаннітрилу і 2-гідазинопіридину, використовуючи таку ж саму

методику, що описана для приготування 7, як тверду речовину з 99% виходом.

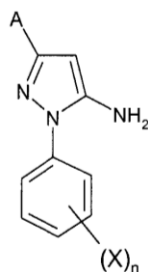
Приготування 92

1-[4-(бензилокси)феніл]-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1Н-піразол-5-амін

Концентровану хлорводневу кислоту (2 мл) по краплям додавали до суспензії гідрохлориду [4-(бензилокси)феніл]гідазину (3,19 г, 12,74 ммоль) і продукту приготування 3 (2 г, 12,74 ммоль) в етанолі (50 мл) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2 годин. Потім додавали воду (5 мл) і реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом ще 16 годин. Охолоджену суміш розводили етилацетатом, промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:етилацетат, 100:0 до 85:15, одержуючи вказану в заголовку сполуку як оранжеве масло що кристалізувалось при стоянні (2,79 г, 62% вихід).

Приготування 93-97

Наступні сполуки, загальної формули показаної нижче одержували за методикою подібною описаній для приготування 20, використовуючи прийнятний комерційно доступний вихідний гідазин і комерційно доступний нітрил. Коли вихідні матеріали не є комерційно доступними, синтез тут описаний. Реакції контролювали використовуючи ТШХ аналіз і нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3-24 годин.



№	Дані	Вихід
	$A = C(CH_3)_3$	
93	$X = 4-CH_3$	57%
94	$X = 3-Cl, 4-OCH_3$	48%
95	$X = 3-F, 4-F$	18%
96	$X = 3-CH_2CH_3, 4-OCH_3$	65%
97	$X = 3-OCH_3, 4-CH_2CH_3$	27%

Приготування 93: Неочищену сполуку розтирали з гептан:діетиловий етер 66:33.

Приготування 98

[4-(5-Аміно-3-трет-бутил-1Н-піразол-1-іл)феніл]метанол

Літійалюмогідрид (1М в тетрагідрофурані, 1,83 мл, 1,83 ммоль) додавали до охолодженого льодом розчину 4-[5-аміно-3-(1,1-диметилетил)-1Н-піразол-1-іл]-бензойної кислоти метилового естеру [(0,25 г, 0,92 ммоль), WO2004060306,

p134] в тетрагідрофурані (5 мл), і суміш перемішували при 0°C протягом 1 години. Реакцію потім гасили водою (0,35 мл) і 1М розчином гідроксиду натрію (0,35 мл) після чого ще водою (1 мл). Суміш екстрагували діетиловим етером, (10 мл) і органічний розчин сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку як червоне масло з 98% виходом, 220,1 мг.

Приготування 99

3-трет-Бутил-1-[4-({трет-бутил(диметил)силіл)окси}метил]феніл]-1Н-піразол-5-амін

Суміш продукту приготування 98 (0,5 г, 2,04 ммоль), трет-бутилдиметилсилілхлориду (0,34 г, 2,25 ммоль) і імідазолу (0,18 г, 2,55 ммоль) в N,N-диметилформаміді (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розводили метанолом (1 мл) і перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Суміш розводили розчином гідрокарбонату натрію (20 мл) і екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали гептани:етилацетат, 85:15, 75:25, одержуючи вказану в заголовку сполуку як безбарвну тверду речовину з 30% виходом, 220,5 мг.

Приготування 100

3-трет-Бутил-1-(3-({трет-бутил(диметил)силіл)окси}-4-метилфеніл)-1Н-піразол-5-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували з 5-[5-аміно-3-(1,1-диметилетил)-1Н-піразол-1-іл]-2-метил-фенол гідрохлориду (WO 03/005999, р81-р82) і трет-бутилдиметилсилілхлориду, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 99, як тверду речовину з 86% виходом.

Приготування 101

3-(5-Аміно-3-трет-бутил-1Н-піразол-1-іл)фенол

Трибромід бору (1М в дихлорметані, 12 мл, 1 2 ммоль) по краплям додавали до охолодженого льодом розчину продукту приготування 63 (1,28 г, 4 ммоль) в дихлорметані (50 мл) і суміш перемішували протягом 30 хвилин, дозволяли температурі піднятися до 25°C. Реакційну суміш розводили метанолом (20 мл) і водою, підлугувували 0,88 аміаком і екстрагували дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:етилацетат, 100:0 до 80:20, одержуючи вказану в заголовку сполуку як блідо-жовту піну з 89% виходом, 825 мг.

Приготування 102

4-{5-Аміно-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1Н-піразол-1-іл}фенол

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 76, використовуючи методику подібну до описаної для приготування 101, як білу тверду речовину з 40% виходом.

Приготування 103

N-{1-[4-(Бензилокси)феніл]-3-трет-бутил-1Н-піразол-5-іл}бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту 244 і фенілхлорформіату, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 116, як коричневе масло з кількісним виходом.

Приготування 104

1-(4-({трет-Бутил (диметил)силіл)окси}феніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1Н-піразол-5-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 102 і трет-бутилдиметилсилілхлориду, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 99, як жовте масло з 48% виходом.

Приготування 105

1-(3-({трет-Бутил(диметил)силіл)окси}феніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1Н-піразол-5-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 110 і трет-бутилдиметилсилілхлориду, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 99, як червоне масло з 49% виходом.

Приготування 106

3-трет-Бутил-1-(3-({трет-бутил(диметил)силіл)окси}феніл)-1Н-піразол-5-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 101 і трет-бутилдиметилсилілхлориду використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 99, як безбарвне масло з 34% виходом.

Приготування 107

3-{5-Аміно-3-[1,1-Диметил-2-(метилтіо)етил]-1Н-піразол-1-іл}фенол

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 72, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 101, як жовту тверду речовину з 18% виходом.

Приготування 108

3-[5-Аміно-3-(1,1-диметилпропіл)-1Н-піразол-1-іл]фенол

Розчин триброміду бору (1,7 мл, 17,9 ммоль) в дихлорметані (20 мл) по краплям додавали до охолодженого льодом розчину продукту приготування 70 (1,20 г, 3,6 ммоль) в дихлорметані (15 мл) і суміш перемішували протягом 90 хвилин, дозволяли температурі піднятися до 25°C. По краплям додавали диметиламін (40% у воді, 5 мл) і суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Водний шар відокремлювали, екстрагували етилацетатом і органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Очищали залишок колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали гептани:етилацетат, 100:0 до 50:50, одержуючи вказану в заголовку сполуку як жовту піну з 49% виходом, 390 мг.

Приготування 109

2-(6-([2-(Амінометил)феніл]тіо)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)фенол

Продукт приготування 46 (3,43 г, 7,22 ммоль) суспендували в бромводневій кислоті (5,7М в льодяній оцтовій кислоті, 7 мл, 40 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розводили діетиловим етером (150 мл), перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин і потім відфільтровували. Залишок розділяли між дихлорметаном і насиченим розчином гідрокарбонату натрію і одержаний осад відфільтровували і розчиняли в дихлорметан:метанол, (90:10, 400 мл). Водний шар фільтрату відокремлювали і екстрагували три рази дихлорметан:метанол, (90:10).

Екстракти потім об'єднували з розчином розчиненого залишку, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Розтирали залишок з діетиловим етером одержуючи вказану в заголовку сполуку як тверду речовину з 96% виходом, 2,40 г.

Приготування 110

3-{5-Аміно-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил-1Н-піразол-1-іл]}феніл

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 87, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 109, як білу піну з 44% виходом.

Приготування 111

3-трет-Бутил-1-{3-[2-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-піразол-5-амін

Суміш продукту приготування 101 (750 мг, 3,25 ммоль), 2-(2-брометокси)тетрагідро-2Н-пірану (1,02 г, 4,88 ммоль) і карбонату калію (690мг, 5 ммоль) в N,N-диметилформаміді (10мл) перемішували при 60°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури розводили етилацетатом і промивали водою (×2) і розсоллом. Органічний розчин потім сушили над сульфатом магнію, концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:етилацетат, 100:0 до 85:15, одержуючи вказану в заголовку сполуку як жовте масло з 71% виходом.

Приготування 112

3-[1-Метил-1-(метилтіо)етил]-1-{3-[2-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-піразол-5-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 110 і 2-(2-брометокси)тетрагідро-2Н-пірану, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 111, як оранжеве масло з 94% виходом.

Приготування 113

3-[1,1-Диметил-2-(метилтіо)етил]-1-{3-[2-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-піразол-5-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 107 і 2-(2-брометокси)тетрагідро-2Н-пірану, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 111, як жовте масло з 71% виходом.

Приготування 114

3-(1,1-Диметилпропіл)-1-{3-[2-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-піразол-5-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 108 і 2-(2-брометокси)тетрагідро-2Н-пірану, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 111, як жовте масло з 71% виходом.

Приготування 115

3-[1-Метил-1-(метилтіо)етил]-1-{4-[2-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-піразол-5-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 102 і 2-(2-брометокси)тетрагідро-2Н-пірану, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 111, як жовте масло з 82% виходом.

Приготування 116

Феніл (3-трет-бутил-1-{3-[2-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-піразол-5-іл)карбамат

Фенілхлорформіат (1,94 г, 12,4 ммоль) додавали до охолодженого льодом розчину продукту приготування 111 (4,05 г, 11,3 ммоль) і піридину (1,09 мл, 13,5 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) і суміш перемішували при 0°C протягом 5 хвилин і при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали водою, 5% лимонною кислотою і насиченим розчином гідрокарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку як жовте масло з 86% виходом, 5,22 г.

Приготування 117

Феніл (3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1-{3-[2-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-піразол-5-іл)карбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 112 і фенілхлорформіату, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 116, як оранжеве масло з кількісним виходом.

Приготування 118

Феніл {1-[3-(бензилокси)феніл]-3-трет-бутил-1Н-піразол-5-іл}карбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 63 і фенілхлорформіату, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 116, як коричневу тверду речовину з 94% виходом.

Приготування 119

Феніл [3-трет-бутил-1-{3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси]феніл]-1Н-піразол-5-іл}карбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 106 і фенілхлорформіату, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 116, як прозоре масло з кількісним виходом.

Приготування 120

Феніл (1-(3-{трет-бутил(диметил)силіл]окси]феніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1Н-піразол-5-іл)карбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 105 і фенілхлорформіату, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 116, як червоне масло з кількісним виходом.

Приготування 121

N-[2-({3-2-(бензилокси)феніл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо)бензил]-N'-[3-трет-бутил-1-(4-фторфеніл)-1Н-піразол-5-іл]сечовина

Продукту приготування 61 (117 мг, 0,50 ммоль) додавали до розчину N,N'-карбонілдіімідазолу (405 мг, 2,50 ммоль) в дихлорметані (20 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували дихлорметаном (3×20 мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. До розчину залишку додавали

продукт приготування 46 (142 мг, 0,30 ммоль) і N-етилдіізопропіламін (129 мг, 1 ммоль) в дихлорметані (10 мл) і суміш перемішували протягом 45 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали 0,5M хлорводневою кислотою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали етилацетат:метанол, 100:0 до 90:10, одержуючи вказану в заголовку сполуку як скло з 90% виходом, 189 мг.

Приготування 122

N-[2-((3-2-

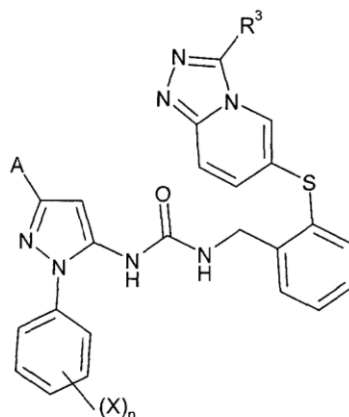
(бензилокси)феніл[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-іл]тіобензил]-N'-(3-трет-бутил-1-{3-[2-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)етокси]феніл}-1H-піразол-5-іл)сечовина

Продукту приготування 111 (180 мг, 0,50 ммоль) додавали до розчину N,N'-карбонілдіімідазолу (405 мг, 2,50 ммоль) в дихлорметані (20 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували дихлорметаном (3×20 мл). Об'єднаний органічний роз-

чин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. До розчину залишку додавали продукт приготування 46 (167 мг, 0,35 ммоль) і N-етилдіізопропіламін (0,17 мл, 1 ммоль) в дихлорметані (10 мл) і суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали 0,1N лимонною кислотою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали етилацетат:метанол, 95:5, одержуючи вказану в заголовку сполуку з 95% виходом, 273 мг.

Приготування 123-166

Наступні сполуки, загальної формули показаної нижче одержували за методикою подібною описаній для приготування 121, використовуючи прийнятний вихідний амін, N,N'-карбонілдіімідазол і прийнятний амінопіразол, які є доступними з синтезів описаних тут або є комерційно доступними. Реакції контролювали використовуючи ТШХ аналіз і перемішували при кімнатній температурі протягом 20-72 годин.



№	Дані	Вихід
A=C(CH ₃) ₃		
123	X= 3-(бензилокси)феніл, R ³ =2-гідроксифеніл	72%
124	X= 4-CH ₃ ; R ³ =2-(бензилокси)феніл	82%
125	X= 3-CH ₃ ; R ³ =2-(бензилокси)-5-хлорфеніл	78%
126	X= 4-CH ₂ CH ₃ ; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	80%
127	X= 3-CH ₂ CH ₃ ; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	86%
128	X=3-Cl, 4-Cl; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	73%
129	X=3-CN; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	87%
130	X=4-CN; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	58%
131	X=H; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	77%
132	X=3-OCH ₂ Ph, 5-CH ₃ ; R ³ =HC(CH ₃) ₂	48%
133	X=3-CH ₂ CH ₃ , 4-OCH ₃ ; R ³ =HC(CH ₃) ₂	42%
134	X=3-OCH ₃ , 4-CH ₂ CH ₃ ; R ³ =HC(CH ₃) ₂	17%

135	X= 3-F, 4-F; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	34%
136	X=4-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)метил; R ³ =HC(CH ₃) ₂	58%
137	X= 3-([трет-бутил(диметил)силіл]окси), 4-CH ₃ ; R ³ =HC(CH ₃) ₂	66%
138	X=4-OCH ₃ ; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	84%
139	X=3-OCH ₃ ; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	69%
140	X=3-OCH ₃ , 4-Cl; R ³ =HC(CH ₃) ₂	58%
A=(CH ₃ -CH ₂)C(CH ₃) ₂		
141	X=4-CH ₃ ; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	36%
A=(CH ₃ -S-CH ₂)C(CH ₃) ₂		
142	X= H; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	86%
143	X= 4-CH ₃ ; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	78%
144	X= 4-F; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	77%
145	X= 3-F; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	78%
146	X= 3-F, 4-F; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	44%
147	X= 3-бензилокси; R ³ = CH(CH ₃) ₂	87%
148	X= 4-бензилокси; R ³ = CH(CH ₃) ₂	72%
149	X=4-CH ₃ ; R ³ =2-(бензилокси)-5-хлорфеніл	75%
A=(CH ₃ -S)C(CH ₃) ₂		
150	X= 3-CF ₃ ; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	70%
151	X= 4-бензилокси; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	56%
152	X= 4-F; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	63%
153	X= 3-F; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	70%
154	X=3-Cl; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	46%
155	X=3-Br; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	28%
156	X= 3-F, 4-F; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	61%
157	X= 4-етил; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	83%
158	X= 3-етил; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	76%
159	X= 3-метил, 4-метокси; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	93%
160	X= 3-бензилокси; R ³ = 2-метилфеніл	12%
161	X= 3-[2-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)етокси]; R ³ = HC(CH ₃) ₂	88%
162	X= 3-[2-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)етокси]; R ³ = 2-хлорфеніл	36%
163	X= 4-([трет-бутил(диметил)силіл]окси); R ³ =2-фторфеніл	48%
164	X=3-CH ₃ , 5-CH ₃ ; R ³ = 2-(бензилокси)феніл	72%
165	X=3-CH ₃ ; R ³ = 2-(бензилокси)-5-хлорфеніл	72%
166	X=4-CH ₃ ; R ³ = 2-(бензилокси)-5-хлорфеніл	60%

^a Неочищені сполуки очищали розтиранням з діетиловим етером.

Приготування 124, 132 і 133: неочищені сполуки очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:7М метанольний аміак, 100:0 до 97,5:2,5. Надалі очищали використовуючи колонкову хроматографію з оберненою фазою на C18 силікагелі, елюювали вода/7М метанольний аміак (98:2):ацетонітрил/7М метанольний аміак (98:2), 75:25 до 25:75.

Приготування 134: неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:7М метанольний аміак/дихлорметан (10:90), 100:0 до 50:50. Після цього очищали розтиранням з дихлорметан:метанол:діетиловий етер.

Приготування 160: одержували з продуктів Приготування 17 і 206

Приготування 163: одержували з продуктів Приготування 104 і 214

Приготування 165 і 166: одержували з прийнятих амінопіразолів і продукту приготування 208. Неочищені сполуки очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали гексан:етилацетат, 90:10, після чого пентан:етилацетат, 80:20 до 20:80, після чого етилацетат:метанол, 100:0 до 50:50.

Приготування 167

N-[2-({3-2-

(бензилокси)феніл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо)бензил]-N'-(3-трет-бутил-1-піридин-3-іл-1H-піразол-5-іл)сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту Приготування 46 і 90, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 121, з 15% виходом.

Приготування 168

N-[2-({3-2-

(бензилокси)феніл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо)бензил]-N'-(3-трет-бутил-1-піридин-2-іл-1H-піразол-5-іл)сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту Приготування 46 і 91, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 121, з 63% виходом.

Приготування 169

N-[2-({3-2-

(бензилокси)феніл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо)бензил]-N'-(3-[1,1-диметил-2-(метилтіо)етил]-1-{3-[2-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)етокси]феніл]-1H-піразол-5-іл)сечовина

Піридин (64 мкл, 0,8 ммоль) і фенілхлорформіат (110 мг, 0,70 ммоль) додавали послідовно до охолодженого льодом розчину продукту приготування 113 (250 мг, 0,62 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) і суміш перемішували при 0°C протягом 10 хвилин і при кімнатній температурі протягом 40 хвилин. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в диметилсульфоксиді (5 мл), додавали продукт приготування 46 (332 мг, 0,70 ммоль) і N,N-етилдіізопропіламін (0,17 мл, 1 ммоль) і суміш перемішували при 50°C протягом 90 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою і промивали 0,1 М лимонною кислотою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку як жовту піну з кількісним виходом, 614 мг.

Приготування 170

N-[2-({3-2-

(бензилокси)феніл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо)бензил]-N'-(3-(1,1-диметилпропіл)-1-{3-[2-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)етокси]феніл]-1H-піразол-5-іл)сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 114 і 46, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 169. Неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:етилацетат, 100:0 до 30:70, одержуючи бажаний продукт як білу піну з 59% виходом.

Приготування 171

N-{1-[3-(Бензилокси)феніл]-3-трет-бутил-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-({3-(2-метилфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо)бензил)сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 63 і 206, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 169. Неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією використовуючи картридж з діоксидом кремнію 12g ISCO, елюювали етилацетатом, одержуючи бажаний продукт з 43% виходом.

Приготування 172

N-(2-({3-(2-Гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо)бензил)-N'-[3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1-(4-метилфеніл)-1H-піразол-5-ілісечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 85 і 109, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 169. Неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол, 95:5, одержуючи бажаний продукт з 33% виходом.

Приготування 173

N-{2-[(3-Ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо)бензил]-N'-(3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1-{3-[2-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)етокси]феніл]-1H-піразол-5-іл)сечовина

Суміш продукту прикладу 26 (89 мг, 0,15 ммоль), 2-(2-брометокси)тетрагідро-2H-пірану (36 мг, 0,17 ммоль) і карбонату калію (28 мг, 0,2 ммоль) в N,N-диметилформаміді (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і нагрівали при 60°C протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури розводили етилацетатом і промивали водою і розсолем. Органічний розчин потім сушили над сульфатом магнію концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак, 100:0:0 до 94:6:1, одержуючи вказану в заголовку сполуку як скло з 67% виходом.

Приготування 174

N-{1-[3-(Бензилокси)феніл]-3-трет-бутил-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-({3-[2-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)етокси]феніл}[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо)бензил)сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 123 і 2-(2-брометокси)тетрагідро-2H-пірану, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 111, як білу піну з 75% виходом.

Приготування 175

N-(3-трет-Бутил-1-{4-[2-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)етокси]феніл]-1H-піразол-5-іл)-N'-(2-({3-(2-хлорфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо)бензил)сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 257 і 2-(2-брометокси)тетрагідро-2H-пірану, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 169. Неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:етилацетат, 100:0 до 30:70, одержуючи бажаний продукт як білу піну з 59% виходом.

чи таку ж саму методику, що описана для приготування 111, як білдо-жовту піну з 45% виходом.

Приготування 176

[5-(Бензилокси)-2-хлорфеніл]метанол

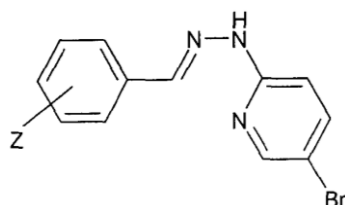
Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 49, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 26. Неочищену сполуку розтирали з діетиловим етером одержуючи бажаний продукт як білу тверду речовину з 91% виходом.

Приготування 177

5-(Бензилокси)-2-хлорбензальдегід

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 176, використовуючи методику подібну до описаної для приготування 27. Неочищену сполуку перекристалізували з ізопропілового етеру одержуючи бажаний продукт як тверду речовину з 67% виходом.

Приготування 178-183



Наступні сполуки, загальної формули показаної нижче одержували за методикою подібною описаній для приготування 30, використовуючи продукт приготування 25 і прийнятний комерційно доступний альдегід. Для приготування 182, вихідний матеріал 4-бензилокси-2-хлорбензальдегід одержували як описано в J. Chem. Soc. Perkin Trans 1990, (2), 253.

№	Дані	Вихід
178	Z=2-етил	84%
179	Z=2-метил	Кільк.
180	Z=2-(метилтіо)	89%
181	Z=2-хлор	98%
182	Z=2-хлор, 4-бензилокси	89%
183	Z=2-бензилокси, 5-хлор	94%

Приготування 184

6-Бром-3-(2-етилфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

(Діацетоксид)бензол (6,95 г, 22 ммоль) додавали до розчину продукту приготування 178 (5,46 г, 18 ммоль) в дихлорметані (200 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали етилацетат:дихлорметан, 50:50, одержуючи вказану в заголовку сполуку як тверду речовину з кількісним виходом.

Приготування 185

6-Бром-3-(2-хлорфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 181, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування

184. Неочищену сполуку надалі очищали розтиранням з етилацетатом одержуючи бажаний продукт з 73% виходом.

Приготування 186

6-Бром-3-[2-

(метилтіо)феніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

(Діацетоксид)бензол (500 мг, 1,55 ммоль) додавали до охолодженого льодом розчину продукту приготування 180 (500 мг, 1,55 ммоль) і суміш перемішували протягом 6 годин, дозволяли температурі піднятися до 25°C. Додавали ще (діацетоксид)бензол (500 мг, 1,55 ммоль) і перемішування продовжували ще 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали етилацетатом одержуючи вказану в заголовку сполуку як білу тверду речовину з 68% виходом.

Приготування 187

6-Бром-3-(2-метилфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

Нітрат амонію церію (35 г, 63,76 ммоль) додавали до розчину продукту приготування 179 (9,25 г, 31,88 ммоль) в етанолі (190 мл) і дихлорметані (60 мл) і суміш перемішували протягом 72 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розділяли між етилацетатом (200 мл) і водою (100 мл). Органічний розчин відокремлювали, промивали водою (4×100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Очищали залишок колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали пентан:етилацетат, 75:25, після чого дихлорметан:етанол, 50:50, одержуючи вказану в заголовку сполуку з 21% виходом, 1,94 г.

Приготування 188

6-Бром-3-(2-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-фторбензальдегіду і продукту приготування 25, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 32, як білий порошок з 54% виходом.

Приготування 189

6-Бром-3-(2-

метоксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

Суміш 2-метоксибензальдегіду (10 г, 73,4 ммоль) і продукту приготування 25 (13,8 г, 73,4 ммоль) в дихлорметані (10 мл) і етанолі (100 мл) нагрівали при 65°C протягом 5 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і відфільтровували. Залишок розчиняли в дихлорметані (50 мл) і етанолі (50 мл), додавали йодбензолдіацетат (23,66 г, 73,4 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Суміш концентрували у вакуумі і залишок розтирали три рази з діетиловим етером одержуючи вказану в заголовку сполуку як білу тверду речовину з 64% виходом, 14,2 г.

Приготування 190

6-Бром-3-(2-хлор-3-

метоксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

Суміш 2-хлор-3-метоксибензальдегіду [(10 г, 58,6 ммоль), WO 2005/007165, р47] і продукту приготування 25 (11,13 г, 58,6 ммоль) в етанолі

(70 мл) нагрівали при 70°C протягом 2,5 годин. Додавали йодбензолдіацетат (24,5 г, 76 ммоль) і реакційну суміш розводили етанолом (40 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Одержаний осад відфільтровували, промивали етанолом і сушили у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку як тверду речовину з 64% виходом, 12,70 г.

Приготування 191

3-[5-(Бензилокси)-2-хлорфеніл]-6-бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 177, використовуючи методику подібну до описаної для приготування 190, як тверду речовину з 60% виходом.

Приготування 192

3-[4-(Бензилокси)-2-хлорфеніл]-6-бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

Суміш продукту приготування 182 (53,4 г, 128 ммоль) і йодбензолдіацетат (41,3 г, 128 ммоль) в дихлорметані (50 мл) і етилацетаті (50 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Одержаний жовтий осад відфільтровували, одержуючи першу порцію вказаної в заголовку сполуки. Фільтрат обробляли дихлорметаном (50 мл) і діетиловим етером (100 мл) і одержаний

жовтий осад відфільтровували одержуючи ще вказану в заголовку сполуку, і загальним виходом 37,1 г (70%).

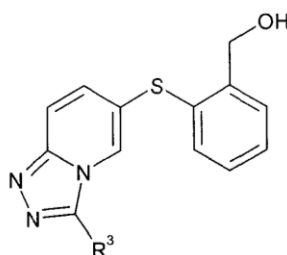
Приготування 193

3-[2-(Бензилокси)-5-хлорфеніл]-6-бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

Суспензію продукту приготування 183 (6,2 г, 14,8 ммоль) в дихлорметані (300 мл) і етанолі (100 мл) нагрівали при 40°C. Додавали йодбензолдіацетат (6,39 г, 19,24 ммоль) і суміш перемішували при 40°C протягом 10 хвилин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури 3 години. Реакційну суміш розводили дихлорметаном (400 мл), промивали 5% розчином бісульфіту натрію (300 мл) і водою (300 мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок потім розтирали з діетиловим етером одержуючи вказану в заголовку сполуку як білу тверду речовину з 92% виходом, 5,7 г.

Приготування 194-203

Наступні сполуки, загальної формули показаної нижче одержували за методикою подібною описаній для приготування 35, використовуючи прийнятний вихідний матеріал і 2-меркаптобензиловий спирт.



№	Дані	Вихід
194	R³= 2-етилфеніл	75%
195	R³= 2-метилфеніл	77%
196	R³=2-(метилтіо)феніл	48%
197	R³=2-фторфеніл	67%
198	R³=2-метоксифеніл	61%
199	R³=2-хлорфеніл	93%
200	R³=2-хлор-3-метоксифеніл	91%
201	R³=2-хлор-4-бензилоксифеніл	87%
202	R³=2-хлор-5-бензилоксифеніл	71%
203	R³=2-бензилокси- 5-хлорфеніл	37%

Приготування 195: Неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали етилацетат:дихлорметан, 50:50, після чого дихлорметан:метанол, 95:5.

Приготування 196: Неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:етилацетат, 40:60 до 0:100.

Приготування 197, 198 і 202: Неочищені сполуки розтирали з діетиловим етером.

Приготування 204

(2-[[3-(2-Етилфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо]бензил)аміну гідрохлорид

Метансульфоновий ангідрид (5 г, 29 ммоль) додавали до розчину продукту приготування 194 (3,5 г, 9,7 ммоль) і N,N-етилдіізопропіламіну (6,8 мл, 38,8 ммоль) в дихлорметані (100 мл) і суміш

перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Потім додавали 7М метанольний аміак (140 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в дихлорметані (200 мл) і промивали розчином гідрокарбонату натрію (2×200 мл) і 2М хлорводневою кислотою (4×50 мл). Кислі промивні розчини об'єднували, підлугували 2М гідроксидом натрію до pH 8 і екстрагували дихлорметаном (3×100 мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в дихлорметані. Одержаний розчин охолоджували на льодяній бані і барботували хлорид водню до насичення. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок азеотропували з діетиловим етером, після чого з дихлорметаном одержуючи вказану в заголовку сполуку як оранжеву піну з 43% виходом, 1,66 г.

Приготування 205

(2-{{3-(2-Хлорфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}бензил)аміну гідрохлорид

Метансульфоновий ангідрид (4,99 г, 28,66 ммоль) додавали до охолодженого льодом розчину продукту приготування 199 (5,27 г, 14,33 ммоль) і N,N-етилдіізопропіламіну (7,4 мл, 42,99 ммоль) в дихлорметані (150 мл) і суміш перемішували при 0°C протягом 10 хвилин і при кімнатній температурі протягом 4 годин. Потім додавали 7М метанольний аміак (143 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в дихлорметані (150 мл) і промивали розчином гідрокарбонату натрію (150 мл) і 2М хлорводневою кислотою (3×70 мл). Кислі промивні розчини об'єднували, підлугували 2М гідроксидом натрію (250 мл) і екстрагували дихлорметаном (4×125 мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію, концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак, 95:5:0,5, одержуючи оранжеву піну. Цю піну розчиняли в дихлорметані (15 мл) і підкислювали хлорводневою кислотою (4М в діоксані, 3,1 мл). Суміш азеотропували з метанолом і дихлорметаном, і залишок розтирали з діетиловим етером одержуючи вказану в заголовку сполуку як білу тверду речовину з 48% виходом, 2,82 г.

Приготування 206

(2-{{3-(2-метилфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}бензил)амін

Метансульфоновий ангідрид (2,7 г, 15,49 ммоль) додавали до розчину продукту приготування 195 (1,8 г, 5,18 ммоль) і N,N-етилдіізопропіламіну (3,6 мл, 20,72 ммоль) в дихлорметані (50 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім додавали 7М метанольний аміак (140 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Реакційну суміш потім промивали розчином гідрокарбонату натрію, розсолем і 2М хлорводневою кислотою (3×100 мл). Кислі промивні розчини об'єднували, підлугували 2М гідроксидом натрію до pH 8 і екстрагували дихло-

рметаном (5×150 мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку як оранжеву гуму з 55% виходом, 982 мг.

Приготування 207

[2-{{3-[2-(Метилтіо)феніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}бензил)амін

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 196, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 206, як блідо-оранжеву піну з 49% виходом.

Приготування 208

[2-{{3-[2-(Бензилокси)-5-хлорфеніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}бензил)амін

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 203, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 206. Неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак, 97:3:0,2 до 95:5:0,5, одержуючи бажану сполуку як блідо-коричневу гуму з 52% виходом.

Приготування 209

6-{{2-(Азидометил)феніл}тіо}-3-(2-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 197 і дифенілфосфорилазиду, використовуючи методику подібну до описаної в приготуванні 39, з 95% виходом.

Приготування 210

6-{{2-(Азидометил)феніл}тіо}-3-(2-метоксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 198 і дифенілфосфорилазиду, використовуючи методику подібну до описаної в приготуванні 39, з 86% виходом.

Приготування 211

6-{{2-(азидометил)феніл}тіо}-3-(2-хлор-3-метоксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 200 і дифенілфосфорилазиду, використовуючи методику подібну до описаної в приготуванні 39. Неочищену сполуку розтирали з дихлорметан/діетиловим етер одержуючи бажаний продукт з 59% виходом.

Приготування 212

6-{{2-(Азидометил)феніл}тіо}-3-[4-(бензилокси)-2-хлорфеніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 201 і дифенілфосфорилазиду, використовуючи методику подібну до описаної в приготуванні 39, як коричневу піну з кількісним виходом.

Приготування 213

6-{{2-(Азидометил)феніл}тіо}-3-[5-(бензилокси)-2-хлорфеніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 202 і дифенілфосфорилазиду, використовуючи методику подібну до описаної в приготуванні 39, з кількісним виходом.

Приготування 214

(2-{{3-(2-Фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}бензил)аміну гідрохлорид

Трифенілфосфін (8,53 г, 32,5 ммоль) і воду (0,58 мл, 32,5 ммоль) додавали до розчин продукту приготування 209 (10,2 г, 27,1 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в дихлорметані (200 мл). По краплям додавали хлорводневу кислоту (4М в діоксані, 8 мл) і суміш перемішували протягом 72 годин при кімнатній температурі. Одержаний осад відфільтровували і розтирали з дихлорметаном одержуючи вказану в заголовку сполуку як тверду речовину з 35% виходом, 3,7 г.

Приготування 215

(2-{{3-(2-Метоксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}бензил)аміну гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 210, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 214, як тверду речовину з 52% виходом.

Приготування 216

(2-{{3-(2-Хлор-3-метоксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}бензил)аміну гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 211, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 214, як тверду речовину з 72% виходом.

Приготування 217

[2-{{3-[4-(бензилокси)-2-хлорфеніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}бензил)аміну гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 212, використовуючи методику подібну до описаної для приготування 214, як тверду речовину з 64% виходом.

Приготування 218

[2-{{3-[5-(бензилокси)-2-хлорфеніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}бензил)аміну

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 213, використовуючи методику подібну до описаної для приготування 214, як тверду речовину з 85% виходом.

Приготування 219

N-(3-трет-Бутил-1-{{3-[2-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-піразол-5-іл)-N'-(2-{{3-(2-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}бензил)сечовина

Суміш продукту приготування 214 (360 мг, 0,93 ммоль), продукту приготування 116 (446 мг, 0,93 ммоль) і N,N-етилдіізопропіламіну (0,39 мл, 2,23 ммоль) в диметилсульфоксиді (4 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин і при 60°C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили етилацетатом (50 мл) і промивали 0,5М хлорводневою кислотою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і розсоллом. Органічний розчин сушили над сульфатом натрію концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол, 99:1 до 93:7, одержуючи

жучочи вказану в заголовку сполуку як світло-коричневе масло з 33% виходом, 223 мг.

Приготування 220

N-(3-трет-Бутил-1-{{3-[2-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-піразол-5-іл)-N'-(2-{{3-(2-хлорфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}бензил)сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 205 і 116, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 219, як білу піну з 45% виходом.

Приготування 221

N-(3-трет-бутил-1-{{3-[2-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-піразол-5-іл)-N'-(2-{{3-(2-ізопропілфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}бензил)сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів приготування 237 і 116, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 219, як білу піну з 37% виходом.

Приготування 222

N-(3-трет-Бутил-1-{{3-[2-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)етокси]феніл}-1Н-піразол-5-іл)-N'-(2-{{3-(2-метоксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}бензил)сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 215 і 116, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 219, як білу піну з 46% виходом.

Приготування 223

N-{1-[3-(Бензилокси)феніл]-3-трет-бутил-1Н-піразол-5-іл)-N'-(2-{{3-(2-хлорфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}бензил)сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 118 і 205, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 219, як блідо-жовту піну з 59% виходом.

Приготування 224

N-{1-[3-(Бензилокси)феніл]-3-трет-бутил-1Н-піразол-5-іл)-N'-(2-{{3-(2-(бензилокси)феніл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}бензил)сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 118 і 46, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 219, як білу тверду речовину з 58% виходом.

Приготування 225

N-{1-(3-{{трет-Бутил(диметил)силіл}окси}феніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1Н-піразол-5-іл)-N'-(2-{{3-(ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}бензил)сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 120 і 43, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 219, як білу піну з 69% виходом.

Приготування 226

N-{1-(3-{{трет-Бутил(диметил)силіл}окси}феніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1Н-піразол-5-іл)-N'-(2-{{3-(2-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}бензил)сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 120 і 214, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 219, як майже-білу піну з 48% виходом.

Приготування 227

N-{1-(3-{трет-

Бутил(диметил)силіл]окси)феніл}-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-{[3-(2-метоксифеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 120 і 215, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 219, як білу піну з 53% виходом.

Приготування 228

N-{1-[3-(Бензилокси)феніл]-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-{[3-(2-етилфеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 204 і приготування 17, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 121, з 41% виходом.

Приготування 229

N-{1-[3-(Бензилокси)феніл]-3-трет-бутил-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-{[3-(2-метилтіо)феніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 207 і 63, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 121, як білу тверду речовину з 52% виходом.

Приготування 230

N-{1-[4-(Бензилокси)феніл]-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-{[3-(2-метилфеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 92 і 206, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 121, з 19% виходом.

Приготування 231

N-[2-{[3-[4-(Бензилокси)-2-хлорфеніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил-N'-[3-трет-бутил-1-(3,4-дифторфеніл)-1H-піразол-5-іл]сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 95 і 217, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 121, як коричневий порошок з 59% виходом.

Приготування 232

N-[2-{[3-[5-(Бензилокси)-2-хлорфеніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил-N'-[3-трет-бутил-1-(3,4-дифторфеніл)-1H-піразол-5-іл]сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 218 і 95, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 121, як білий порошок з 40% виходом.

Приготування 234

6-Бром-3-(2-ізопропілфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 25 і 2-ізопропілбензальдегіду, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 189. Неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол, 95:5, одержуючи бажаний продукт як жовту рідину з 35% виходом.

Приготування 235

[3-(2-Ізопропілфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]метанол

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 234 і 2-меркаптобензилового спирту, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 35. Неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією, елюювали дихлорметан:метанол, 95:5, одержуючи бажаний продукт як темно-коричнєве масло з 45% виходом.

Приготування 236

6-{[2-(Азидометил)феніл]тіо}-3-(2-ізопропілфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 235 і дифенілфосфорилазид, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 39, як коричнєве масло з 66% виходом.

Приготування 237

(2-{[3-(2-Ізопропілфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)аміну гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 236, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 214, як білу тверду речовину з 80% виходом.

Приготування 238

N-(2-{[3-(2-Фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)-N'-(3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1-{3-[2-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)етокси]феніл]-1H-піразол-5-іл]сечовина

Суміш продукту приготування 117 (399 мг, 0,78 ммоль), продукту приготування 214 (307 мг, 0,78 ммоль) і N,N-етилдіізопропіламіну (0,30 мл, 1,70 ммоль) в диметилсульфоксиді (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розводили етилацетатом (50 мл) і промивали 0,5M хлорводневою кислотою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і розсоллом. Органічний розчин сушили над сульфатом натрію концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол, 100:0 до 95:5, одержуючи вказану в заголовку сполуку як білу піну з 40% виходом, 266 мг.

Приготування 239

N-(2-{[3-(2-Метоксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)-N'-(3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1-{3-[2-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)етокси]феніл]-1H-піразол-5-іл]сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 117 і 215, використовуючи методику подібну до описаної для продукту приготування 238, як білу піну з 45% виходом.

Приготування 240

1-[3-(Бензилокси)феніл]-3-(1,1-диметилпропіл)-1H-піразол-5-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 47 і гідрохлориду 3-бензилоксифенілгідразину, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 7. Неочищену сполуку розтирали з діетиловим етером одержуючи бажаний продукт як рожеву тверду речовину з 91% виходом.

Приготування 241

3-[5-Аміно-3-(1,1-диметилпропіл)-1Н-піразол-1-іл]фенол

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 240, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 99, як жовту піну з 49% виходом.

Приготування 242

1-(3-{{трет-бутил(диметил)силіл}окси}феніл)-3-(1,1-диметилпропіл)-1Н-піразол-5-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 241 і трет-бутилдиметилсилілхлориду, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 99, як тверду речовину з 69% виходом.

Приготування 243

N-{1-(3-{{трет-бутил(диметил)силіл}окси}феніл)-3-(1,1-диметилпропіл)-1Н-піразол-5-іл 1-N'-[2-{{3-[2-(метилтіо)феніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}бензил]сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 242 і 207, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 169, з 47% виходом.

Приготування 244

1-[4-(Бензилокси)феніл]-3-трет-бутил-1Н-піразол-5-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували з 4,4-диметил-3-оксопентаннітрилу і гідрохлориду 4-бензилоксифенілгідразину, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 7, як біло-рожевий порошок з кількісним виходом.

Приготування 245

4-(5-Аміно-3-трет-бутил-1Н-піразол-1-іл)фенол

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 244, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 99, як коричневий порошок з 72% виходом.

Приготування 246

3-трет-Бутил-1-(4-{{трет-бутил(диметил)силіл}окси}феніл)-1Н-піразол-5-амін

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 245 і трет-бутилдиметилсилілхлориду, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 99, як білу тверду речовину з 18% виходом.

Приготування 247

Феніл [3-трет-бутил-1-(4-{{трет-бутил(диметил)силіл}окси}феніл)-1Н-піразол-5-іл]карбамат

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 246 і фенілхлорформіату, використовуючи методику подібну до описаної для приготування 116, з кількісним виходом.

Приготування 248

N-[3-трет-Бутил-1-(4-{{трет-бутил(диметил)силіл}окси}феніл)-1Н-піразол-5-іл]-N'-(2-{{3-(2-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}бензил]сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 214 і 247, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 219, як безбарвну склоподібну речовину з 93% виходом.

Приготування 249

4-(Метилтіо)бензальдегід (5-бромпіридин-2-іл)гідразон

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 25 і 4-(метилтіо)бензальдегіду, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 30, як біло-жовту тверду речовину з 92% виходом.

Приготування 250

6-Бром-3-[4-(метилтіо)феніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 249, використовуючи методику подібну до описаної для приготування 184, як білу тверду речовину з 72% виходом.

Приготування 251

[2-{{3-[4-(Метилтіо)феніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}феніл]метанол

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 250 і 2-меркаптобензилового спирту, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 35, як білу тверду речовину з 58% виходом.

Приготування 252

[2-{{3-[4-(метилтіо)феніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}бензил]аміну гідробромід

Тіонілбромід (235 мкл, 3,03 ммоль) додавали до охолодженого льодом розчину продукту приготування 251 (384 мг, 1,01 ммоль) в дихлорметані (10 мл) і суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в дихлорметані. Розчин охолоджували до 0°C, по краплям додавали 7М метанольний аміак (15 мл) і суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розводили дихлорметаном, промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Очищали залишок колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали метанол:етилацетат, 20:80 до 50:50, одержуючи вказану в заголовку сполуку як біло-жовту тверду речовину з 40% виходом, 154 мг.

Приготування 253

N-{1-[3-(бензилокси)феніл]-3-трет-бутил-1Н-піразол-5-іл}-N'-[2-{{3-[4-(метилтіо)феніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо}бензил]сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 252 і 63, використовуючи методику подібну до описаної для продукту приготування 121, як білу тверду речовину з 65% виходом.

Приготування 254

N-[2-((3-[2-(бензилокси)феніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо)бензил)-N'-(3-трет-бутил-1-(3-фторфеніл)-1H-піразол-5-іл)сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 62 і 46, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 121. Неочищену сполуку розтирали з діетиловим етером одержуючи бажаний продукт як тверду речовину з 85% виходом.

Приготування 255

N-(2-((3-[2-(ізопропілфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо)бензил)-N'-(3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1-{3-[2-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)етокси]феніл}-1H-піразол-5-іл)сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів приготування 237 і 117, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 219, як білу піну з 48% виходом.

Приготування 256

N-{1-[4-(бензилокси)феніл]-3-трет-бутил-1H-піразол-5-іл}-N'-(2-((3-[2-(хлорфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо)бензил)сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту Приготування 103 і 205, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 219, як піну з 74% виходом.

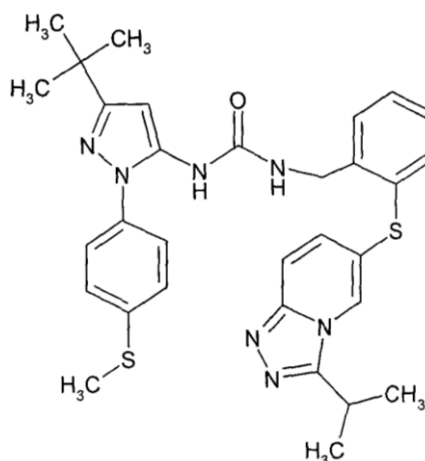
Приготування 257

N-[3-трет-Бутил-1-(4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-((3-[2-(хлорфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо)бензил)сечовина

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 256, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 101. Неочищену сполуку надалі очищали розтиранням з діетиловим етером одержуючи вказану в заголовку сполуку вказану як білу тверду речовину з 47% виходом.

Приклад 1

N-{3-трет-Бутил-1-[4-(метилтіо)феніл]-1H-піразол-5-іл}-N'-(2-((3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо)бензил)сечовина

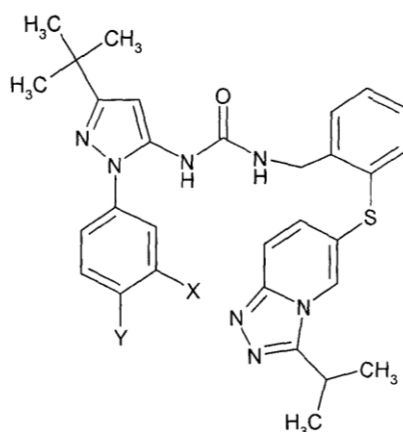


Продукт приготування 7 (0,13 г, 0,50 ммоль) додавали до розчину N,N'-карбонілдіімідазолу (0,49 г, 3,00 ммоль) в дихлорметані (10 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційну суміш розводили розсолем і інтенсивно перемішували протягом 15 хвилин. Водний шар відокремлювали і екстрагували дихлорметаном (3×15 мл) і об'єднані органічні розчини сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Продукту приготування 43 (0,15 г, 0,49 ммоль) додавали до розчину залишку і N-етилдіізопропіламіну (65 мг, 0,50 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) і суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали водою (25 мл) і розсолем (25 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:7М аміак в метанолі, 100:0 до 97,5:2,5. Прийнятні фракції концентрували у вакуумі і залишок двічі очищали використовуючи колонку з оксидом кремнію Flashmaster®, елюювали дихлорметан:7М аміак в метанолі, 100:0 до 97,5:2,5 одержуючи вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 1,20(д, 6H), 1,40(с, 9H), 2,29(с, 3H), 3,15(м, 1H), 4,50(д, 2H), 6,30(с, 1H), 6,72(д, 1H), 6,80(д, 2H), 7,05(д, 2H), 7,21 (м, 5H), 7,48(д, 1H), 7,65(с, 1H), 8,15(с, 1H) НРМС: m/z ІАТ-ЕС 586,7 [МН]⁺

Приклади 2-12

Наступні сполуки, загальної формули показаної нижче, одержували за методикою подібною до описаної для прикладу 1, використовуючи продукт приготування 43, N,N'-карбонілдіімідазол і прийнятний вихідний піразол. Реакції контролювали використовуючи ТШХ аналіз і перемішували при кімнатній температурі протягом 20-48 годин.



№	X	Y	Дані	Вихід
2	SCH ₃	H	¹ H ЯМР (300МГц, CDCl ₃) δ: 1,30(м, 15H), 2,25(с, 3H), 3,15(м, 1H), 4,55(д, 2H), 6,32(с, 1H), 6,75-7,30(м, 8H), 7,45(д, 1H) 7,72(с, 1H), 8,40(шс, 1H) HPMC: m/z IAT-EC 586,7 [MH] ⁺	55%
3	Cl	Cl	¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃) δ: 1,28(м, 15H), 3,14(м, 1H), 4,55(д, 2H), 6,33(с, 1H), 6,87(д, 1H), 6,99(д, 1H), 7,09(д, 1H), 7,23(м, 1H), 7,28(м, 3H), 7,40(м, 1H), 7,45(д, 1H), 7,54(с, 1H), 7,68(с, 1H), 8,79(шс, 1H) HPMC: m/z XIAT 608 [MH] ⁺	27%
4	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃) δ: 1,24-1,33(м, 18H), 3,14(м, 1H), 4,26(к, 2H), 4,54(д, 2H), 6,33(с, 1H), 6,85(д, 1H), 7,03(д, 1H), 7,19(м, 1H), 7,26(м, 3H), 7,43(д, 1H), 7,49(д, 2H), 7,71(м, 3H), 8,56(с, 1H) HPMC: m/z XIAT 612 [MH] ⁺ Мікроаналіз: C ₃₃ H ₃₇ N ₇ O ₃ S. 0,1DCM необхідно (%): C 64,10; H 6,05;	46%

			N 15,81; знайдено (%) C 63,85; H 6,14, N 15,43.	
5	CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃) δ: 1,28(м, 18H), 3,15(м, 1H), 4,21(к, 2H), 4,52(д, 2H), 6,33(с, 1H), 6,86(д, 1H), 7,03(шс, 1H), 7,12(д, 1H), 7,16-7,27(м, 4H), 7,40(д, 1H), 7,59(д, 1H), 7,66(д, 1H), 7,71(с, 1H), 8,08(с, 1H), 8,31(с, 1H) НРМС: m/z ХІАТ 612 [МН] ⁺	24%
6	H	CN	¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃) δ: 1,29(м, 15H), 3,17(м, 1H), 4,55(д, 2H), 6,30(с, 1H), 6,94(д, 1H), 7,13(д, 1H), 7,24-7,33(м, 4H), 7,40(м, 2H), 7,45(д, 1H), 7,65(д, 2H), 7,74(с, 1H), 8,64(с, 1H): НРМС: m/z ХІАТ 565 [МН] ⁺	52%
7	CN	H	¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD) δ: 1,31(с, 9H), 1,41(д, 6H), 3,46(м, 1H), 4,50(д, 2H), 6,27(с, 1H), 7,20(д, 1H), 7,25-7,39(м, 4H), 7,58-7,64(м, 2H), 7,71(д, 1H), 7,81(д, 1H), 7,87(с, 1H), 8,31(с, 1H) НРМС: m/z ХІАТ 565 [МН] ⁺	58%
8	H	H	¹ H ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,21(с, 9H), 1,35(д, 6H), 3,55(м, 1H), 4,40(д, 2H), 6,25(с, 1H), 7,10(д, 1H), 7,20-7,30(м, 4H), 7,35(м, 1H), 7,50(м, 4H), 7,65(с, 1H), 7,70(д, 1H), 8,30(с, 1H), 8,60(с, 1H) НРМС: m/z ІАТ-ЕС 540,8 [МН] ⁺	кількіс ний
9	H	CH ₃	¹ H ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,25(с, 9H), 1,40(д, 6H), 2,27(с, 3H), 3,55(м, 1H), 4,40(д, 2H), 6,20(с, 1H), 7,00(м, 1H), 7,10(д,	71%

			1H), 7,20-7,40(м, 8H), 7,65(д, 1H), 8,20(с, 1H), 8,56(с, 1H) HPMC: m/z IAT-EC 554,8 [MH] ⁺	
10	H	O-CH ₃	¹ H ЯМР (300МГц, CDCl ₃) δ: 1,30(с, 9H), 1,36(д, 6H), 3,16(м, 1H), 3,68(с, 3H), 4,54(д, 2H), 6,27(с, 1H), 6,42(м, 1H), 6,66(д, 2H), 6,85(д, 1H), 7,17-7,31(м, 7H), 7,38(д, 1H), 7,70(с, 1H), HPMC: m/z IAT-EC 570,8 [MH] ⁺	80%
11	CH ₃	O-CH ₃	¹ H ЯМР (300МГц, CDCl ₃) δ: 1,30(с, 9H), 1,38(д, 6H), 2,05(с, 3H), 3,20(м, 1H), 3,71(с, 3H), 4,60(д, 2H), 6,27(м, 2H), 6,60(д, 1H), 6,88(д, 1H), 7,10(д, 1H), 7,16(м, 2H), 7,20-7,34(м, 4H), 7,40(д, 1H), 7,75(с, 1H), HPMC: m/z IAT-EC 584,6 [MH] ⁺	49%
12	O-CH ₃	H	¹ H ЯМР (300МГц, CDCl ₃) δ: 1,30(м, 15H), 3,15(м, 1H), 3,62(с, 3H), 4,55(д, 2H), 6,32(с, 1H), 6,55(д, 1H), 6,85-7,10(м, 5H), 7,20-7,40(м, 5H), 7,72(с, 1H), 8,40(шс, 1H) HPMC: m/z IAT-EC 570,8 [MH] ⁺	88%

Приклад 3: Реакцію проводили тільки в дихлорметані. Очищали використовуючи колонку з силікагелем Biotage®, елюювали етилацетатом.

Приклад 4: Реакцію проводили тільки в дихлорметані. Очищали на колонці з силікагелем ISCO companion®, елюювали пентан:етилацетат, 100:0, 50:50, 20:80.

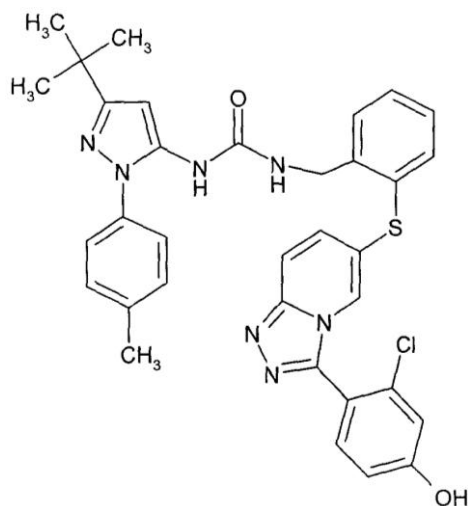
Приклад 5: Очищали на колонці з силікагелем ISCO companion®, елюювали етилацетатом.

Приклад 9: Неочищений продукт надалі очищали перекристалізацією з дихлорметан/діетиловий етер одержуючи кінцеву сполуку.

Приклад 11: Неочищену сполуку потім очищали використовуючи колонку з силікагелем Flashmaster®, елюювали етилацетатом.

Приклад 13

N-[3-трет-Бутил-1-(4-метилфеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-([3-(2-хлор-4-гідроксифеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо)бензил)сечовина



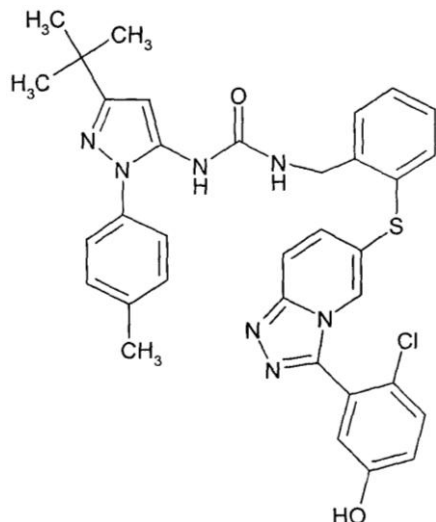
Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів приготування 21 і 45, використовуючи методику подібну до описаної в прикладі 1, як білу піну з 54% виходом.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 1,30(с, 9H), 2,40(с, 3H), 4,45(д, 2H), 6,30(с, 1H), 6,85(дд, 1H), 7,00(д, 1H), 7,15(д, 1H), 7,20-7,32(м, 10H), 7,40(д, 1H),

7,65(с, 1H), 7,70(д, 1H) НРМС: m/z IAT-EC 638,5 [MH]⁺

Приклад 14

N-[3-трет-Бутил-1-(4-метилфеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-[[3-(2-хлор-5-гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)сечовина

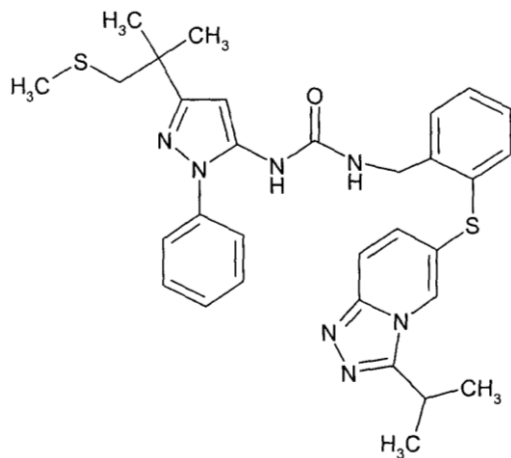


Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів приготування 21 і 44, використовуючи методику подібну до описаної в прикладі 1, з 51% виходом.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,25(с, 9H), 2,30(с, 3H), 4,35(д, 2H), 6,20(с, 1H), 6,95-7,10(м, 3H), 7,20-7,40(м, 9H), 7,45(д, 1H), 7,85(д, 1H), 7,99(с, 1H), 8,20(с, 1H) НРМС: m/z IAT-EC 638,5 [MH]⁺

Приклад 15

N-(3-[1,1-Диметил-2-(метилтіо)етил]-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-N'-(2-[[3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)сечовина

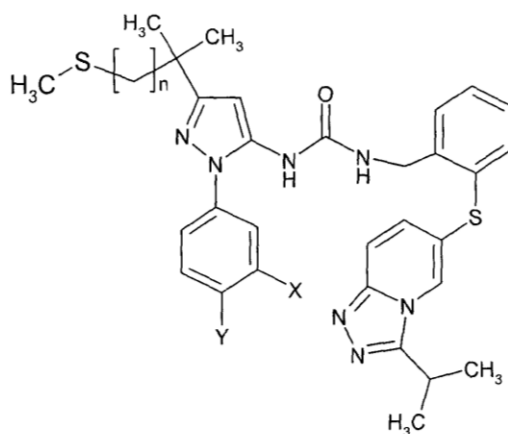


Продукт приготування 15 (209 мг, 0,80 ммоль) додавали до розчину N,N'-карбонілдіімідазолу (810 мг, 5,00 ммоль) в дихлорметані (10 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували дихлорметаном (3×25 мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Продукту приготування 43 (215 мг, 0,64 ммоль) додавали до розчину залишку і N-етилдіізопропіламіну (129 мг, 1 ммоль) в дихлорметані (10 мл) і суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили 0,1 М хлорводневою кислотою (25 мл) і екстрагували дихлорметаном (3×25 мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали етилацетат:метанол, 100:0 до 85:15. Прийнятні фракції концентрували у вакуумі і залишок кристалізували з етилацетату одержуючи вказану в заголовку сполуку з 55% виходом, 206 мг.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,29(с, 6H), 1,34(д, 6H), 1,97(с, 3H), 2,77(с, 2H), 3,55(м, 1H), 4,40(д, 2H), 6,29(с, 1H), 7,02(т, 1H), 7,10(д, 1H), 7,26(м, 4H), 7,38(т, 1H), 7,46(м, 4H), 7,70(д, 1H), 8,35(с, 1H), 8,60(с, 1H) НРМС: m/z XIAT 586 [MH]⁺ Мікроаналіз: C₃₃H₃₅N₇OS₂·0,2H₂O необхідно (%): C 63,17; H 6,05; N 16,63; знайдено (%) C 63,03; H 6,00; N 16,42.

Приклади 16-20

Наступні сполуки, загальної формули показаної нижче одержували за методикою подібною до описаної для прикладу 15, використовуючи продукт приготування 43, N,N'-карбонілдіімідазол і прийнятний вихідний піразол. Реакції контролювали використовуючи ТШХ аналіз і перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5-18 годин.



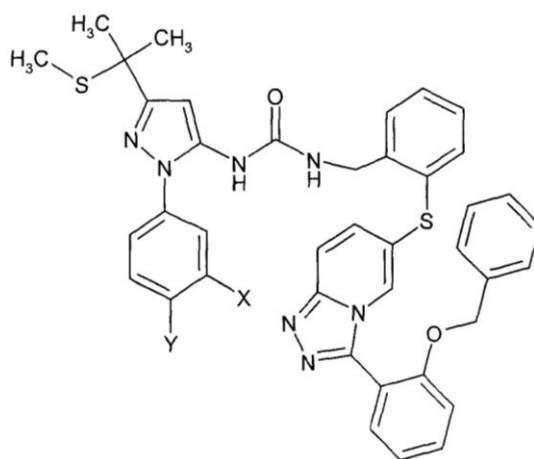
№	X	Y	n	Дані	Вихід
16	H	CH ₃	1	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,28(с, 6H), 1,34(д, 6H), 1,96(с, 3H), 2,34(с, 3H), 2,76(с, 2H), 3,55(м, 1H), 4,39(д, 2H), 6,26(с, 1H), 7,00(т, 1H), 7,10(д, 1H), 7,23-7,33(м, 8H), 7,69(д, 1H), 8,27(с, 1H), 8,60(с, 1H) НРМС: m/z ХІАТ 600 [МН] ⁺ Мікроаналіз: C ₃₂ H ₃₇ N ₇ OS ₂ . необхідно (%): С 64,08; Н 6,22; N 16,35; знайдено (%) С 63,79; Н 6,20, N 16,14.	67%
17	H	H	0	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,33(д, 6H), 1,57(с, 6H), 1,89(с, 3H), 3,55(м, 1H), 4,40(д, 2H), 6,36(с, 1H), 7,06(м, 1H), 7,10(д, 1H), 7,26(д, 4H), 7,40(м, 1H), 7,48(м, 4H), 7,70(д, 1H), 8,38(с, 1H), 8,60(с, 1H) НРМС: m/z ХІАТ 572 [МН] ⁺ Мікроаналіз: C ₃₀ H ₃₇ N ₇ OS ₂ . необхідно (%): С 63,02; Н 5,82; N 17,15; знайдено (%) С 62,75; Н 5,80, N 17,09.	76%
18	-OCH ₂ Ph	H	0	¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃) δ: 77%	77%

				1,37(д, 6H), 1,68(с, 6H), 1,95(с, 3H), 3,17(м, 1H), 4,58(д, 2H), 4,98(с, 2H), 6,15(шс, 1H), 6,46(с, 1H), 6,80(д, 1H), 6,95(д, 1H), 7,00(д, 1H), 7,06(шс, 1H), 7,09(т, 1H), 7,17(т, 1H), 7,23-7,37(м, 9H), 7,46(с, 1H), 7,72(с, 1H) НРМС: m/z ХІАТ 678 [МН] ⁺ Мікроаналіз: C ₃₃ H ₃₅ N ₇ OS ₂ 0,2H ₂ O необхідно (%): С 63,17; Н 6,05; N 16,63; знайдено (%) С 63,03; Н 6,00, N 16,42.	
19	H	Cl	0	¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃) δ: 1,38(д, 6H), 1,65(с, 6H), 1,98(с, 3H), 3,18(м, 1H), 4,61(д, 2H), 6,48(с, 1H), 7,00-7,65(м, 13H), m/z ЕС 606 [МН] ⁺ C ₃₃ H ₃₂ ClN ₇ OS ₂ необхідно (%): С 59,44; Н 5,32; N 16,17; знайдено (%) С 59,29; Н 5,19, N 16,07.	58%
20	H	CF ₃	0	¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃) δ: 1,35(д, 6H), 1,65(с, 6H), 1,98(с, 3H), 3,15(м, 1H), 4,62(д, 2H), 6,49(с, 1H), 7,20-7,65(м, 13H), m/z ЕС 640 [МН] ⁺ C ₃₃ H ₃₂ F ₃ N ₇ OS ₂ 0,4 H ₂ O необхідно (%): С 57,19; Н 4,86; N 15,00; знайдено (%) С 57,55; Н 5,11, N 15,15.	87%

Приклади 21-23

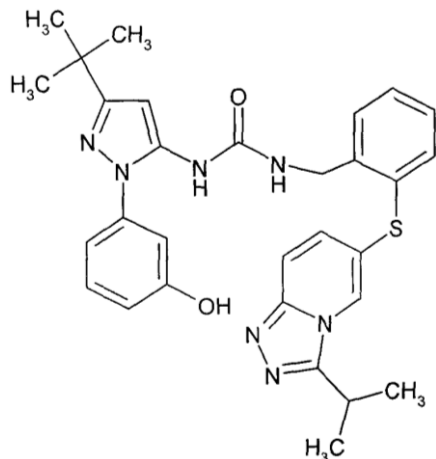
Наступні сполуки, загальної формули показаної нижче одержували за методикою подібною до описаної для прикладу 15, використовуючи про-

дукт приготування 46 N,N'-карбонілдіімідазол і прийнятний вихідний піразол. Реакції контролювали використовуючи ТШХ аналіз і перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5-18 годин.



№	X	Y	Дані	Вихід
21	H	H	^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,66(д, 6H), 1,34(с, 3H), 4,51(д, 2H), 5,02(с, 2H), 6,20(шс, 1H), 6,45(с, 1H), 6,86(д, 1H), 6,99(д, 1H), 7,05(т, 1H), 7,10-7,15(м, 5H), 7,17-7,28(м, 7H), 7,35-7,40(м, 3H), 7,51-7,59(м, 2H), 7,81(с, 1H), НРМС: m/z XIAT 712 $[\text{MH}]^+$	82%
22	H	Cl	^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,65(д, 6H), 1,95(с, 3H), 4,55(д, 2H), 5,01(с, 2H), 6,42(с, 1H), 6,43(шс, 1H), 6,90(шс, 1H), 7,05-7,35(м, 15H), 7,42-7,60(м, 4H), 7,72(шс, 1H) НРМС: m/z ECI 746 $[\text{MH}]^+$	75%
23	H	CF_3	^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,65(д, 6H), 1,95(с, 3H), 4,55(д, 2H), 4,97(с, 2H), 6,49(с, 1H), 6,71(д, 1H), 6,82(д, 1H), 6,91(шс, 1H), 7,00(шс, 1H), 7,01-7,32(м, 10H), 7,40-7,58(м, 4H), 7,68(с, 1H) 8,38(шс, 1H) НРМС: m/z ECI 780 $[\text{MH}]^+$	52%

Приклад 24
N-[3-трет-Бутил-1-(3-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-{2-[(3-ізопропіл[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина

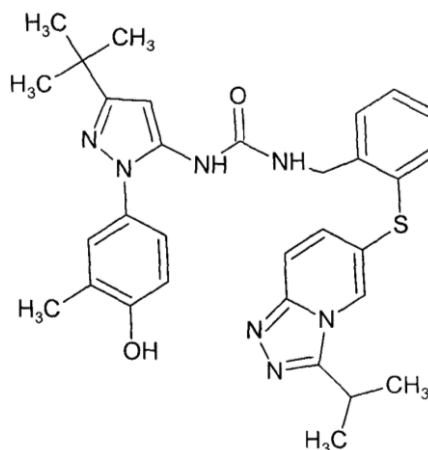


Розчин продукту прикладу 12 (0,26 г, 0,45 ммоль) в дихлорметані (5,5 мл) охолоджували до 10°C, додавали трибромід бору (1М в дихлорметані, 5,5 мл, 5,50 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. По краплям додавали розчин етилендіаміну (15% у воді, 25 мл) і суміш підкислювали 6М хлорводневою кислотою до pH1. Водний шар відокремлювали і екстрагували етилацетатом (3×20 мл) і об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Очищали залишок колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол, 96:4-92:8, після чого розтирали з дихлорметан/діетиловий етер одержуючи вказану в заголовку сполуку з 35% виходом, 88 мг.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,20(с, 9H), 1,40(д, 6H), 3,60(м, 1H), 4,40(д, 2H), 6,20(с, 1H), 6,75(д, 1H), 6,85(м, 2H), 7,20(м, 2H), 7,30(м, 5H), 7,72(д, 1H), 8,30(с, 1H), 8,60(с, 1H), 9,70(с, 1H) HPMC m/z IAT-EC 556,8 [MH]⁺

Приклад 25

N-[3-трет-Бутил-1-(4-гідрокси-3-метилфеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-{2-[(3-ізопропіл[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина

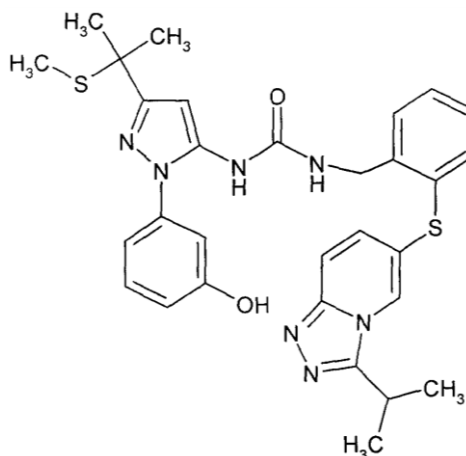


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 11, використовуючи методику подібну до прикладу 24. Неочищену сполуку очищали використовуючи колонку з силікагелем Flashmaster®, елюювали дихлорметан:7М аміак в метанолі, 100:0 до 95:5, одержуючи бажаний продукт з 84% виходом.

¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ: 1,20(с, 9H), 1,35(д, 6H), 2,14(с, 3H), 3,55(м, 1H), 4,60(д, 2H), 6,20(с, 1H), 6,80(д, 1H), 6,95-7,05(м, 2H), 7,10(м, 2H), 7,20-7,34(м, 4H), 7,70(д, 1H), 8,10(с, 1H), 8,60(с, 1H), 9,60(шс, 1H) HPMC: m/z IAT-EC 570,6 [MH]⁺

Приклад 26

N-{1-(3-Гідроксифеніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл]-N'-{2-[(3-ізопропіл[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина

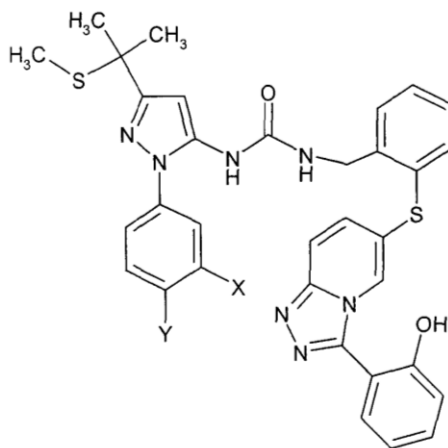


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 18, використовуючи методику подібну до прикладу 24. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали етилацетат:метанол, 100:0 до 90:10. Прийнятні фракції концентрували у вакуумі і залишок перекристалізували з етилацетату одержуючи вказану в заголовку сполуку як тверду речовину з 55% виходом.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,34(д, 6H), 1,57(с, 6H), 1,88(с, 3H), 3,56(м, 1H), 4,41(д, 2H), 6,34(с, 1H), 6,79(д, 1H), 6,88(м, 2H), 7,10(м, 2H), 7,23-7,30(м, 5H), 7,70(д, 1H), 8,35(с, 1H), 8,60(с, 1H), 9,79(с, 1H) НРМС: m/z ХІАТ 588 $[\text{MH}]^+$

Приклади 27-29

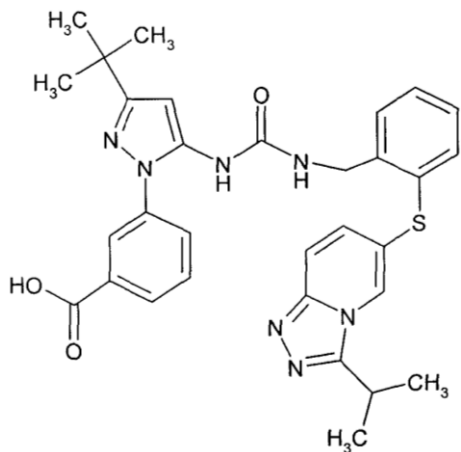
Наступні сполуки, загальної формули показаної нижче одержували за методикою подібною до описаної для прикладу 24, використовуючи прийнятну вихідну сечовину. Реакції контролювали використовуючи ТШХ аналіз і перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5-1,0 годин.



№	X	Y	Дані
27	H	H	ВРМС: m/z знайдено: 622,2072; $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}_2$ необхідно 622,2053
28	H	Cl	ВРМС: m/z знайдено 656,1669; $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_2\text{S}_2$ необхідно 656,1664
29	H	CF_3	ВРМС: m/z знайдено 690,1927; $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2\text{S}_2$ необхідно 690,1927

Приклад 30

3-(3-трет-Бутил-5-{3-[2-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілсульфаніл)-бензил]-уреїдо}-піразол-1-іл)-бензойна кислота



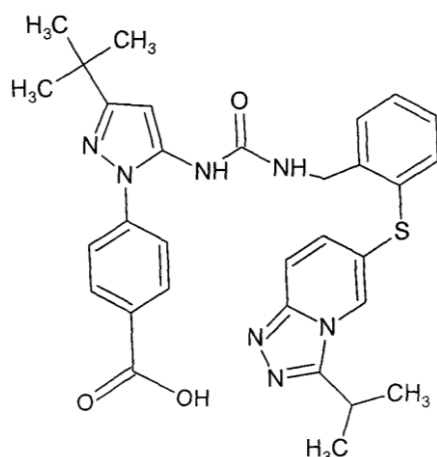
Суміш продукту прикладу 5 (68,5 мг, 0,11 ммоль) і 2М розчину гідроксиду натрію (1 мл) в діоксані (2 мл) нагрівали при 90°C протягом 18 годин. Розчинник потім упарювали при пониже-

ному тиску і водний залишок розводили водою (10 мл), підкислювали 1М хлорводневою кислотою до рН3, і екстрагували етилацетатом (2×10мл). Органічний розчин сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:оцтова кислота, 95:5:0,5. Релевантні фракції концентрували у вакуумі і залишок сушили у вакуумі при 50°C одержуючи вказану в заголовку сполуку з 27% виходом, 16,8 мг.

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 1,31 (с, 9H), 1,41(д, 6H), 3,48(м, 1H), 4,49(с, 2H), 6,28(с, 1H), 7,19(д, 1H) 7,23-7,31(м, 3H), 7,37(д, 1H), 7,52-7,65(м, 3H), 8,02(д, 1H), 8,11(с, 1H), 8,27(с, 1H) НРМС m/z ХІАТ 582 $[\text{MH}]^+$ Мікроаналіз $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$. 0,55 DCM необхідно (%): C 60 11; H 5,45; N 15,55; знайдено (%) C 59,76; H 5,57; N 15,42.

Приклад 31

4-(3-трет-бутил-5-{[(2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил)аміно)карбоніл]аміно}-1H-піразол-1-іл)бензойна кислота

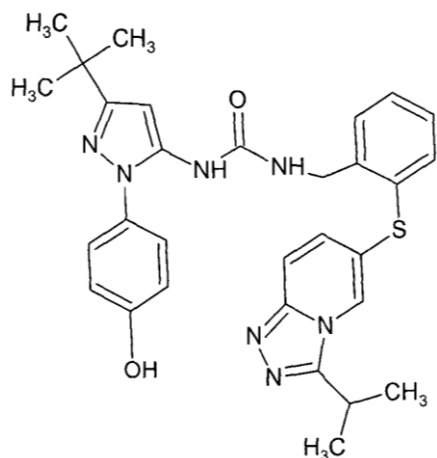


Суміш продукту прикладу 4 (130 мг, 0,21 ммоль) і 2М розчин гідроксиду натрію (1,5 мл) в діоксані (3 мл) нагрівали при 90°C протягом 16 годин. Суміш розводили етилацетатом (10 мл) і екстрагували розчином гідроксиду натрію (2×5мл). Водний розчин підкислювали до pH5 1М хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом (2×5 мл). Органічний розчин сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:оцтова кислота, 95:5:0,5 до 90:10:1. Релевантні фракції концентрували у вакуумі і залишок азеотропували з толуолом і сушили у вакуумі при 50°C одержуючи вказану в заголовку сполуку з 6% виходом, 7 мг.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 1,31 (с, 9H), 1,41(д, 6H), 3,47(м, 1H), 4,50(с, 2H), 6,28(с, 1H), 7,20(д, 1H), 7,24-7,39(м, 4H), 7,53(д, 2H), 7,59(д, 1H), 8,09(д, 2H), 8,27(с, 1H) НРМС m/z EC 607 [MNa]⁺

Приклад 32

N-[3-трет-Бутил-1-(4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-{2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина

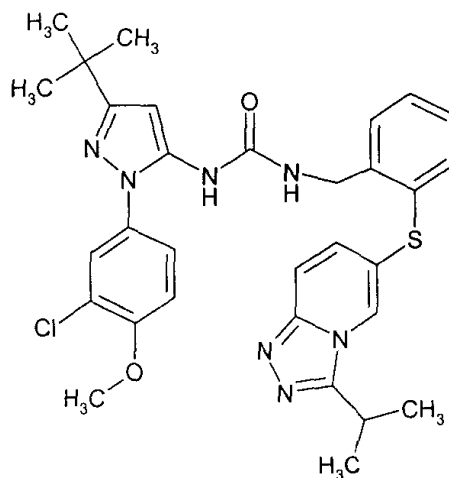


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 10, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 24, як білий порошок з 46% виходом.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 1,24(с, 9H), 1,35(д, 6H), 3,56(м, 1H), 4,41 (д, 2H), 6,22(с, 1H), 6,85(д, 2H), 7,03(м, 1H), 7,12(дд, 1H), 7,19-7,34(м, 6H), 7,71(д, 1H), 8,15(с, 1H), 8,60(с, 1H), 9,74(с, 1H); НРМС: m/z IAT-EC 556,4 [MH]⁺

Приклад 33

N-[3-трет-Бутил-1-(3-хлор-4-метоксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-{2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина

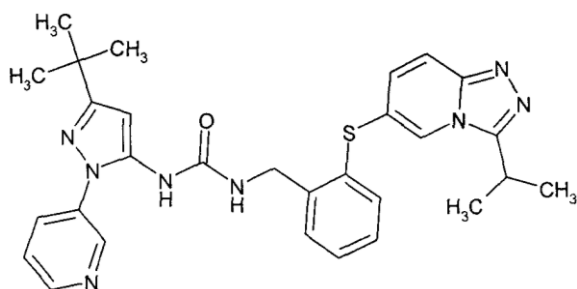


Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 94 і 43, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 121. Неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:7М метанольний аміак, 100:0 до 97,5:2,5. Після чого очищали використовуючи колонкову хроматографію з оберненою фазою на силікагелі C18, елюювали вода/7М метанольний аміак (98:2):ацетонітрил/7М метанольний аміак (98:2), 75:25 до 25:75, одержуючи бажаний продукт як білу тверду речовину з 22% виходом.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 1,25-1,47(м, 15H), 3,15(м, 1H), 3,79(с, 3H), 4,55(д, 2H), 6,30(с, 1H), 6,67(д, 1H), 6,81(м, 2H), 7,07(м, 1H), 7,17-7,31(м, 4H), 7,36(м, 1H), 7,42(м, 1H), 7,66(с, 1H), 7,94(м, 1H); РХМС m/z 604/606 [M+H]⁺

Приклад 34

N-(3-трет-Бутил-1-піридин-3-іл-1H-піразол-5-іл)-N'-{2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина

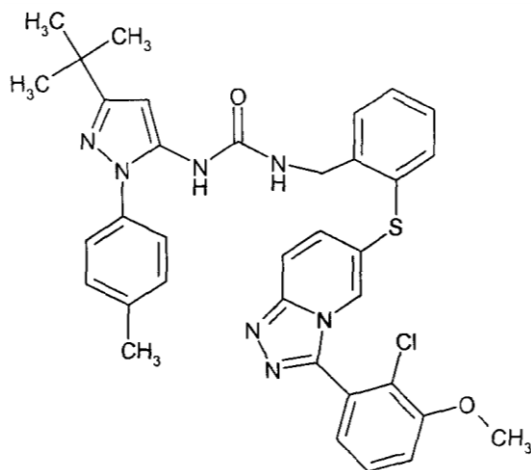


Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 90 і 43, використовуючи методику подібну до описаної для приготування 121. Неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією використовуючи силікагелевий картридж Biotage®, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак, 100:0:0 до 95:5:0,5. Залишок надалі очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали етилацетат:метанол, 90:10, одержуючи бажаний продукт з 5% виходом.

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ : 1,32(с, 9H), 1,42(д, 6H), 3,49(м, 1H), 4,50(с, 2H), 6,29(с, 1H), 7,21(д, 1H), 7,26-7,40(м, 4H), 7,54(м, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,96(д, 1H), 8,31(с, 1H), 8,55(д, 1H), 8,74(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 541 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 35

N-[3-трет-Бутил-1-(4-метилфеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-([3-(2-хлор-3-метоксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо)бензил)сечовина

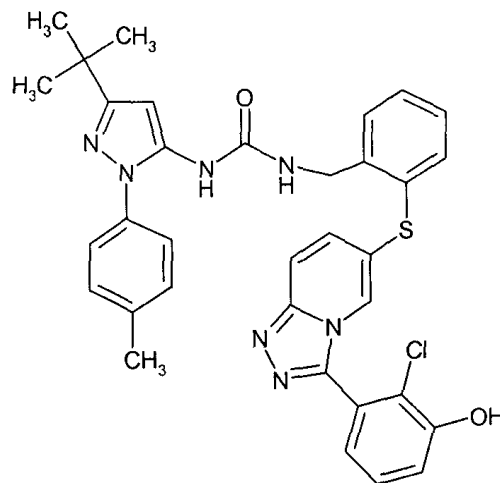


Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 21 і 216, використовуючи таку ж саму методику, що описана для приготування 121. Неочищену сполуку розтирали з діетиловим етером одержуючи бажаний продукт як тверду речовину з 56% виходом.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 1,29(с, 9H), 2,27(с, 3H), 3,96(с, 3H), 4,51 (д, 2H), 5,79(с, 1H), 6,24(с, 1H), 6,58(с, 1H), 6,97(м, 1H), 7,07-7,38(м, 10H), 7,41-7,49(м, 1H), 7,52(м, 1H), 7,70(с, 1H); РХМС m/z 652,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 36

N-[3-трет-Бутил-1-(4-метилфеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-([3-(2-хлор-3-гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо)бензил)сечовина

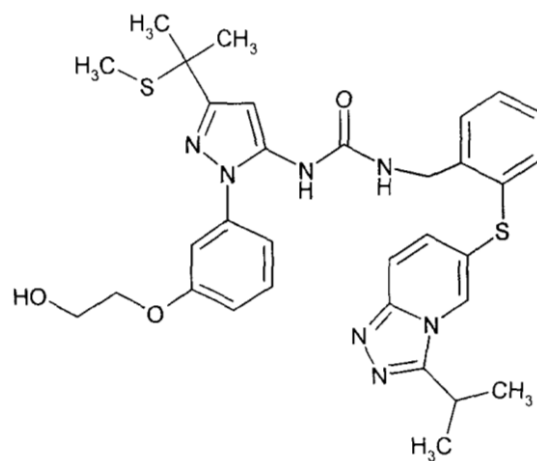


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 36, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 72. Неочищену сполуку перекристалізували з дихлорметан/метанол: діетиловий етер, як тверду речовину з 23% виходом.

^1H ЯМР (300МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,29(с, 9H), 2,34(с, 3H), 4,35(д, 2H), 6,21(м, 1H), 6,95(м, 1H), 7,11(м, 1H), 7,20-7,36(м, 11H), 7,88(м, 1H), 8,01(м, 1H), 8,22(м, 1H), 10,67(с, 1H); РХМС m/z 638,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 37

N-{1-[3-(2-Гідроксиетокси)феніл]-3-[1-метил-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл]-N'-[2-([3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо)бензил]сечовина



пара-Толуолсульфову кислоту (20 мг) додавали до розчину продукту приготування 173 (72 мг, 0,1 ммоль) в метанолі (10 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали розчином гідрокарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували у

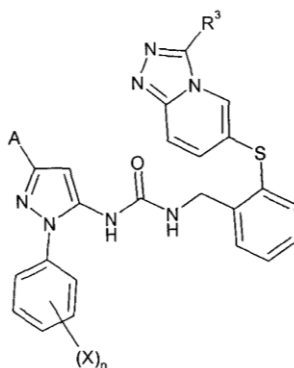
вакуумі. Очищали залишок колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали етилацетат:метанол, 100:0 до 90:10, одержуючи вказану в заголовку сполуку як білу тверду речовину з 98% виходом, 62 мг.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,34(д, 6H), 1,57(с, 6H), 1,89(с, 3H), 3,56(м, 1H), 3,71(м, 2H), 4,02(м, 2H), 4,41(д, 2H), 4,88(т, 1H), 6,36(с, 1H), 6,97(д, 1H), 7,03(м, 2H), 7,09(м, 2H), 7,24(м, 2H),

7,29(м, 2H), 7,39(м, 1H), 7,69(д, 1H), 8,06(с, 1H), 8,38(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 632 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклади 38-42

Наступні сполуки, загальної формули показаної нижче одержували за методикою подібною до описаної для прикладу 37, використовуючи прийнятний вихідний матеріал і паратолуолсульфонову кислоту.

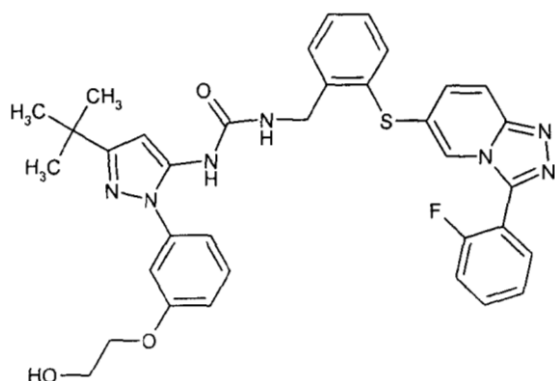


№	Дані	Вихід
$\text{A}=\text{C}(\text{CH}_3)_3$		
38	$\text{X} = 3\text{-(2-гідроксиетокси)}$, $\text{R}^3 = 2\text{-хлорфеніл}$ ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,23(с, 9H), 3,70(к, 2H), 4,00(т, 2H), 4,37(д, 2H), 4,83(т, 1H), 6,23(с, 1H), 6,94(д, 1H), 6,98(м, 1H), 7,03(м, 2H), 7,21-7,30(м, 5H), 7,35(м, 1H), 7,55(м, 1H), 7,63-7,72(м, 3H), 7,88(д, 1H), 8,02(с, 1H), 8,26(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 668 $[\text{M}+\text{H}]^+$	77%
39	$\text{X} = 4\text{-(2-гідроксиетокси)}$, $\text{R}^3 = 2\text{-хлорфеніл}$ ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,22(с, 9H), 3,72(к, 2H), 4,01(т, 2H), 4,35(д, 2H), 4,85(т, 1H), 6,19(с, 1H), 6,93(д, 1H), 7,01(д, 2H), 7,21-7,33(м, 7H), 7,55(м, 1H), 7,63-7,72(м, 3H), 7,88(д, 1H), 8,01(с, 1H), 8,13(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 668 $[\text{M}+\text{H}]^+$	51%
$\text{A}=(\text{CH}_3\text{-S})\text{C}(\text{CH}_3)_2$		
40	$\text{X} = 3\text{-(2-гідроксиетокси)}$, $\text{R}^3 = 2\text{-хлорфеніл}$ ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,57(с, 6H), 1,89(с, 3H), 3,70(к, 2H), 4,01(т, 2H), 4,37(д, 2H), 4,84(т, 1H), 6,34(с, 1H), 6,97(д, 1H), 7,02(м, 3H), 7,22-7,31(м, 5H), 7,38(м, 1H), 7,56(м, 1H), 7,63-7,72(м, 3H), 7,88(д, 1H), 8,02(с, 1H), 8,32(с, 1H)	65%

41	X= 3-(2-гідроксиетокси), R ³ =2-метоксифеніл ¹ H ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,58(с, 6H), 1,90(с, 3H), 3,69(м, 5H), 4,01(т, 2H), 4,37(д, 2H), 4,87(т, 1H), 6,32(с, 1H), 6,95(д, 1H), 7,02(м, 2H), 7,20(м, 8H), 7,38(м, 1H), 7,58(м, 2H), 7,84(м, 2H), 8,46(с, 1H); PXMC m/z 696 [M+H] ⁺	80%
42	X= 3-(2-гідроксиетокси), R ³ =2-фторфеніл ¹ H ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,58(с, 6H), 1,90(с, 3H), 3,69(м, 2H), 4,00(т, 2H), 4,35(д, 2H), 4,91(т, 1H), 6,28(с, 1H), 6,91(д, 1H), 7,05(м, 2H), 7,28(м, 8H), 7,44(м, 2H), 7,67(м, 1H), 7,85(д, 1H), 8,19(д, 1H), 9,08(с, 1H); PXMC m/z 684 [M+H] ⁺	83%

Приклад 43

N-{3-трет-Бутил-1-[3-(2-гідроксиетокси)феніл]-1H-піразол-5-іл}-N'-(2-{[3-(2-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)сечовина



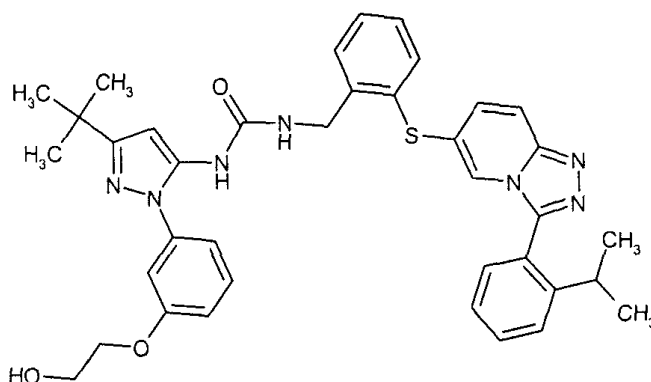
(4 мл), тетрагідрофурану (2 мл) і води (1 мл) і одержаний розчин нагрівали при 60°C протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол, 99:1 до 92:8. Прийнятні фракції упарювали при пониженому тиску і залишок розтирали з дихлорметан/діетиловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку як білий порошок з 26% виходом, 50,2 мг.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,24(с, 9H), 3,68(м, 2H), 3,98(м, 2H), 4,37(м, 2H), 4,85(т, 1H), 6,22(с, 1H), 6,92(м, 1H), 7,00-7,11(м, 3H), 7,21-7,44(м, 8H), 7,65(м, 1H), 7,78(м, 1H), 7,87(м, 1H), 8,19(м, 1H), 8,35(с, 1H); PXMC m/z 652,6 [M+H]⁺

Приклад 44

N-{3-трет-Бутил-1-[3-(2-гідроксиетокси)феніл]-1H-піразол-5-іл}-N'-(2-{[3-(2-ізопропілфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)сечовина

Розчин продукту приготування 219 (215 мг, 0,29 ммоль) розчиняли в суміші оцтової кислоти



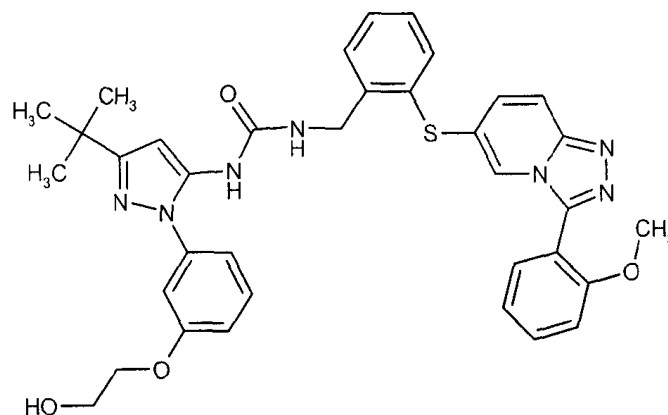
вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 221, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 43, як білий порошок з 66% виходом.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,07(д, 6H), 1,24(с, 9H), 2,75(м, 1H), 3,68(м, 2H), 4,00(м, 2H), 4,35(м, 2H), 4,86(т, 1H), 6,21(с, 1H), 6,90(м, 1H), 7,01(м, 3H), 7,16-7,36(м, 7H), 7,47(м, 1H), 7,58(м,

2H), 7,86(м, 2H), 8,31 (с, 1H); PXMC m/z 676,2 [M+H]⁺

Приклад 45

N-{3-трет-Бутил-1-[3-(2-гідроксиетокси)феніл]-1H-піразол-5-іл}-N'-(2-{[3-(2-метоксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)сечовина

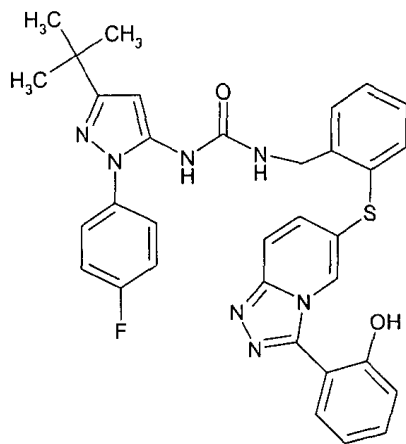


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 222, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 43, як білий порошок з 45% виходом.

^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ : 1,25(с, 9H), 2,75(м, 1H), 3,68-3,70(м, 5H), 4,01(м, 2H), 4,35(м, 2H), 4,86(т, 1H), 6,22(с, 1H), 6,94(м, 1H), 7,01(м, 3H), 7,13-7,34(м, 8H), 7,57(м, 2H), 7,85(м, 2H), 8,31 (с, 1H); РХМС m/z 664,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 46

N-[3-трет-Бутил-1-(4-фторфеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-([3-(2-гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо)бензил)сечовина



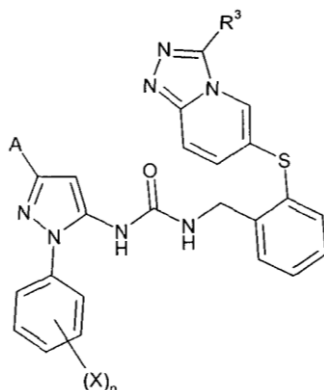
Трибромід бору (1М в дихлорметані, 1 мл, 1 ммоль) по краплям додавали до охолодженого

льодом розчину продукту приготування 121 (186мг, 0,27 ммоль) в дихлорметані (10 мл) і суміш перемішували протягом 10 хвилин при 0°C . Реакційну суміш розводили дихлорметаном (25мл) і водою (25 мл) і перемішування продовжували при 0°C протягом ще 10 хвилин. Додавали 0,88 аміак (5 мл) і водний шар відокремлювали і екстрагували дихлорметаном (2x25 мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали етилацетат:метанол, 100:0 до 95:5. Прийнятні фракції упарювали при пониженому тиску і залишок перекристалізували з етилацетату одержуючи вказану в заголовку сполуку як блідо-жовту тверду речовину з 48% виходом, 78 мг.

^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ : 1,23(с, 9H), 4,35(д, 2H), 6,23(с, 1H), 6,96(м, 1H), 7,00(т, 1H), 7,05(д, 1H), 7,04-7,55(м, 7H), 7,43(м, 1H), 7,48(дд, 2H), 7,54(дд, 1H), 7,83(д, 1H), 8,05(с, 1H), 8,28(с, 1H), 10,44(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 608 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклади 47-69

Наступні сполуки, загальної формули показаної нижче одержували за методикою подібною до описаної для прикладу 46, використовуючи прийнятний вихідний матеріал і 4-6 еквіваленти триброміду бору



№	Дані	Вихід
A=C(CH ₃) ₃		
47	<p>X= 3-F; R³= 2-(гідроксифеніл)</p> <p>¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,24(с, 9H), 4,36(д, 2H), 6,26(с, 1H), 7,02(м, 3H), 7,19-7,25(м, 6H), 7,35(д, 2H), 7,43(м, 1H), 7,49(м, 1H), 7,54(дд, 1H), 7,83(д, 1H), 8,06(с, 1H), 8,39(шс, 1H), 10,45(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 608 [M+H]⁺</p>	30%
48	<p>X= 4-CH₂CH₃; R³= 2-(гідроксифеніл)</p> <p>¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,18(т, 3H), 1,23(с, 9H), 2,63(к, 2H), 4,36(д, 2H), 6,23(с, 1H), 7,01(м, 2H), 7,05(д, 1H), 7,17-7,36(м, 9H), 7,43(м, 1H), 7,54(д, 1H), 7,83(д, 1H), 8,06(с, 1H), 8,26(с, 1H), 10,46(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 618 [M+H]⁺</p>	58%
49	<p>X= 3-CH₂CH₃; R³= 2-(гідроксифеніл)</p> <p>¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,17(т, 3H), 1,23(с, 9H), 2,63(к, 2H), 4,36(д, 2H), 6,24(с, 1H), 7,00(м, 2H), 7,05(д, 1H), 7,19-7,29(м, 8H), 7,37(м, 1H), 7,43(м, 1H), 7,54(д, 1H), 7,83(д, 1H), 8,06(с, 1H), 8,27(с, 1H), 10,46(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 618 [M+H]⁺</p>	64%
50	<p>X=3-Cl, 4-Cl; R³= 2-(гідроксифеніл)</p> <p>¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ: 1,31(с, 9H), 4,48(д, 2H), 6,26(с, 1H), 6,97(д, 1H), 7,03(м, 1H), 7,27(м, 2H), 7,31-7,39(м, 3H), 7,45(м, 2H), 7,54-7,59(м, 2H), 7,70-7,74(м, 2H), 7,82(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 658 [M+H]⁺</p>	31%
51	<p>X=3-CN; R³= 2-(гідроксифеніл)</p> <p>¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ: 1,32(с, 9H), 4,48(с, 2H), 6,28(с, 1H), 6,97(д, 1H), 7,03(м, 1H), 7,24-7,38(м, 5H), 7,44(м, 1H), 7,55(д, 1H), 7,62(м, 1H), 7,70-7,72(м, 2H), 7,81-7,82(м, 2H), 7,88(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 615 [M+H]⁺</p>	47%
52	<p>X=4-CN; R³= 2-(гідроксифеніл)</p> <p>¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ: 1,31(с, 9H), 4,48(с, 2H), 6,29(с, 1H), 6,97(д, 1H), 7,02(м, 1H), 7,26-7,46(м, 6H), 7,54(д, 1H), 7,70-7,71(м, 3H), 7,76-7,79(м, 2H), 7,82(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 615 [M+H]⁺</p>	60%
53	<p>X=H; R³= 2-(гідроксифеніл)</p> <p>¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ: 1,31(с, 9H), 4,48(с, 2H), 6,29(с, 1H), 6,98-7,04(м, 2H), 7,23-7,33(м, 4H), 7,36(м, 1H), 7,40-7,49(м, 6H), 7,54(д, 1H), 7,69(д, 1H), 7,81(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 590 [M+H]⁺</p>	83%

54	X=3-OH; R ³ = 2-хлорфеніл ¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,22(с, 9H), 4,37(д, 2H), 6,21(с, 1H), 6,75(д, 1H), 6,86(д, 1H), 6,87(с, 1H), 6,89(м, 1H), 7,22-7,30(м, 6H), 7,55(м, 1H), 7,63-7,72(м, 3H), 7,88(д, 1H), 8,02(с, 1H), 8,24(с, 1H), 9,70(с, 1H)	48%
55	X=3-OH; R ³ = 2-(гідроксифеніл) ¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,13(с, 9H), 4,40(д, 2H), 6,23(с, 1H), 6,76(д, 1H), 6,89(с, 2H), 6,95-7,10(м, 3H), 7,16-7,28(м, 6H), 7,40(м, 1H), 7,55(д, 1H), 7,77-7,90(м, 1H), 8,06(с, 1H), 8,65(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 606 [M+H] ⁺	50%
56	X=3-OH; R ³ = 2-метилфеніл ¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃) δ: 1,29(с, 9H), 2,14(с, 3H), 4,48(д, 2H), 6,36(с, 1H), 6,47(д, 1H), 6,56(шс, 1H), 6,75(с, 1H), 6,80(д, 1H), 6,95(м, 2H), 7,17(м, 2H), 7,33(м, 7H), 7,42(м, 1H), 7,60(с, 1H), 7,72(шс, 1H); НРМС ХІАТ m/z 604 [M+H] ⁺	57%
57	X=3-OH, 5-CH ₃ ; R ³ =HC(CH ₃) ₂ ¹ H ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,35(д, 6H), 3,56(м, 1H), 4,38(д, 2H), 6,19(с, 1H), 6,96-7,04(м, 2H), 7,09(дд, 1H), 7,17-7,30(м, 5H), 7,39(д, 1H), 7,68(д, 1H), 8,22(с, 1H), 8,58(с, 1H), 10,53(с, 1H); РХМС m/z 590/592 [M+H] ⁺	59%
58	X= 3-CH ₃ ; R ³ =2-гідрокси-5-хлорфеніл ¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,22(с, 9H), 2,31(с, 3H), 4,37(д, 2H), 6,22(с, 1H), 7,00(м, 1H), 7,05(д, 1H), 7,20(м, 8H), 7,33(м, 1H), 7,45(д, 1H), 7,54(с, 1H), 7,83(д, 1H), 8,10(с, 1H), 8,27(с, 1H), 10,75(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 638/640 [M+H] ⁺	39%
A=(CH ₃ -S-CH ₂)C(CH ₃) ₂		
59	X= 3-(2-гідроксиетокси), R ³ =2-(гідроксифеніл) ¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,28(с, 6H), 1,96(с, 3H), 2,76(с, 2H), 3,70(м, 2H), 4,00(т, 2H), 4,37(д, 2H), 4,88(шс, 1H), 6,28(с, 1H), 6,94(д, 1H), 7,02(м, 5H), 7,19(м, 3H), 7,27(м, 2H), 7,37(м, 1H), 7,43(м, 1H), 7,54(д, 1H), 7,84(д, 1H), 8,06(с, 1H), 8,37(с, 1H), 10,47(шс, 1H); НРМС ЕСІ m/z 696 [M+H] ⁺	63%
60	X=H, R ³ =2-(гідроксифеніл) ¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,39(с, 6H), 2,00(с, 3H), 2,83(с, 2H), 4,56(д, 2H), 6,35(с, 1H), 6,85(шм, 1H), 6,92(м, 1H), 7,00(д, 1H), 7,12-7,52(м, 14H), 7,74(шм, 1H); НРМС ЕСІ m/z 636 [M+H] ⁺	47%

61	$X=4\text{-CH}_3$, $R^3=2\text{-(гідроксифеніл)}$ $^1\text{H ЯМР (400МГц, ДМСО-}d_6)$ δ : 1,39(с, 6H), 2,00(с, 3H), 2,18(с, 3H), 2,84(с, 2H), 4,56(д, 2H), 6,35(с, 1H), 6,87(шм, 1H), 6,93(м, 1H), 7,01-7,05(м, 3H), 7,15(д, 1H), 7,20-7,52(м, 10H), 7,72(шм, 1H); НРМС ЕСІ m/z 650 $[\text{M}+\text{H}]^+$	49%
62	$X=4\text{-F}$; $R^3=2\text{-(гідроксифеніл)}$ $^1\text{H ЯМР (400МГц, CD}_3\text{OD)}$ δ : 1,37(с, 6H), 1,99(с, 3H), 2,82(с, 2H), 4,49(с, 2H), 6,31(с, 1H), 7,01(м, 2H), 7,15-7,49(м, 10H), 7,55(д, 1H), 7,71(д, 1H), 7,82(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 654 $[\text{M}+\text{H}]^+$	32%
63	$X=3\text{-F}$; $R^3=2\text{-(гідроксифеніл)}$ $^1\text{H ЯМР (400МГц, CD}_3\text{OD)}$ δ : 1,38(с, 6H), 1,99(с, 3H), 2,83(с, 2H), 4,50(с, 2H), 6,31(с, 1H), 6,98(д, 1H), 7,03(м, 1H), 7,14(м, 1H), 7,23-7,33(м, 6H), 7,37(д, 1H), 7,41-7,50(м, 2H), 7,55(д, 1H), 7,71(д, 1H), 7,80(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 654 $[\text{M}+\text{H}]^+$	34%
64	$X=3\text{-F, 4-F}$; $R^3=2\text{-(гідроксифеніл)}$ $^1\text{H ЯМР (400МГц, CDCl}_3)$ δ : 1,38(с, 6H), 1,99(с, 3H), 2,79(с, 2H), 4,50(с, 2H), 6,22(с, 1H), 6,97(м, 2H), 7,15-7,28(м, 6H), 7,30-7,41(м, 5H), 7,45(д, 1H), 7,55(м, 1H), 7,78(м, 1H); НРМС ХІАТ m/z 672 $[\text{M}+\text{H}]^+$	19%
65	$X=3\text{-OH}$; $R^3=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ $^1\text{H ЯМР (400МГц, ДМСО-}d_6)$ δ : 1,28(с, 6H), 1,34(д, 6H), 1,96(с, 3H), 2,76(с, 2H), 3,56(м, 1H), 4,40(д, 2H), 6,26(с, 1H), 6,77(д, 1H), 6,87(м, 2H), 7,04(м, 1H), 7,11(д, 1H), 7,24(м, 2H), 7,30(м, 3H), 7,70(д, 1H), 8,32(с, 1H), 8,60(с, 1H), 9,76(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 602 $[\text{M}+\text{H}]^+$	53%
66	$X=4\text{-OH}$; $R^3=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ $^1\text{H ЯМР (400МГц, ДМСО-}d_6)$ δ : 1,27(с, 6H), 1,34(д, 6H), 1,95(с, 3H), 2,74(с, 2H), 3,55(м, 1H), 4,39(д, 2H), 6,23(с, 1H), 6,84(д, 2H), 7,00(м, 1H), 7,11(д, 1H), 7,18(д, 2H), 7,24(м, 2H), 7,28(м, 2H), 7,69(д, 1H), 8,15(с, 1H), 8,59(с, 1H), 9,73(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 602 $[\text{M}+\text{H}]^+$	58%
$A=(\text{CH}_3\text{-S})\text{C}(\text{CH}_3)_2$		

67	X= 3-CF ₃ ; R ³ =2-(гідроксифеніл) ¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃) δ: 1,65(с, 6H), 1,95(с, 3H), 4,56(д, 2H), 6,40(д, 1H), 6,90-7,00(м, 2H), 7,10(шс, 1H), 7,20-7,45(м, 8H), 7,55(м, 2H), 7,70(д, 1H), 7,80(шс, 1H), 7,90(с, 1H), 8,10(шс, 1H); НРМС ХІАТ m/z 780 [M+H] ⁺	57%
68	X= 4-OH; R ³ =2-(гідроксифеніл) ¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,55(с, 6H), 1,87(с, 3H), 4,37(д, 2H), 6,30(с, 1H), 6,86(д, 2H), 7,00-7,10(м, 3H), 7,20-7,27(м, 7H), 7,41(м, 1H), 7,55(д, 1H), 7,82(д, 1H), 8,09(с, 1H), 8,20(с, 1H), 9,80(шс, 1H), 10,42(шс, 1H); НРМС ХІАТ m/z 780 [M+H] ⁺	66%
69	X=3-Br; R ³ = 2-(гідроксифеніл) ¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,58(с, 6H), 1,88(с, 3H), 4,35(д, 2H), 6,35(с, 1H), 7,00-7,07(м, 3H), 7,19-7,26(м, 5H), 7,40-7,46(м, 2H), 7,50-7,60(м, 3H), 7,69(с, 1H), 7,83(д, 1H), 8,06(с, 1H), 8,45(с, 1H), 10,42(с, 1H); НРМС ЕСІ m/z 702 [M+H] ⁺	42%

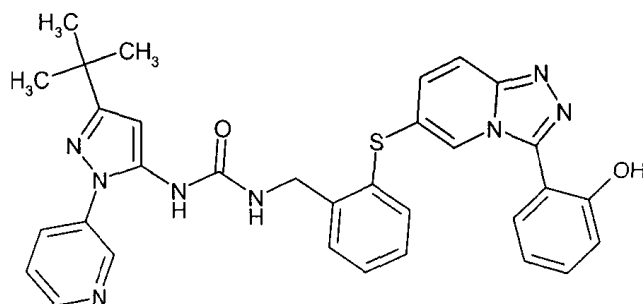
^a неочищені сполуки розтирали з діетиловим етером, що є кращим ніж перекристалізація з етилацетату.

Приклад 48: Неочищену сполуку надалі очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали етилацетат:метанол, 100:0 до 95:5, після чого розтирали залишок з діетиловим етером.

Приклад 66: Неочищену сполуку перекристалізували з етилацетат/метанол

Приклад 70

N-(3-трет-Бутил-1-піридин-3-іл-1H-піразол-5-іл)-N'-(2-([3-(2-гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-іл]-тіо)бензил)сечовина



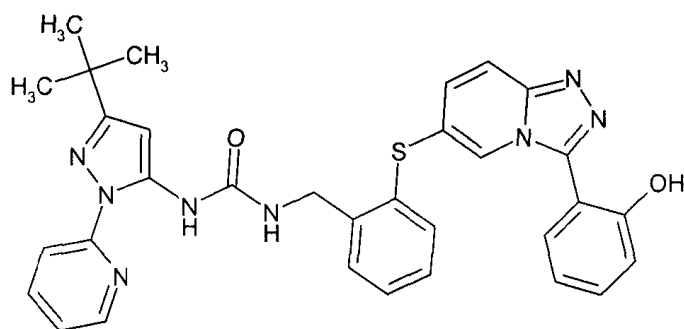
Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 167, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 46, з 75% виходом.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ: 1,32(с, 9H), 4,48(с, 2H), 6,30(с, 1H), 7,01 (м, 2H), 7,24-7,37(м, 5H), 7,44(м, 1H), 7,54(м, 2H), 7,71 (д, 1H), 7,84(с,

1H), 7,97(д, 1H), 8,52(д, 1H), 8,73(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 591 [M+H]⁺

Приклад 71

N-(3-трет-Бутил-1-піридин-2-іл-1H-піразол-5-іл)-N'-(2-([3-(2-гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-іл]-тіо)бензил)сечовина

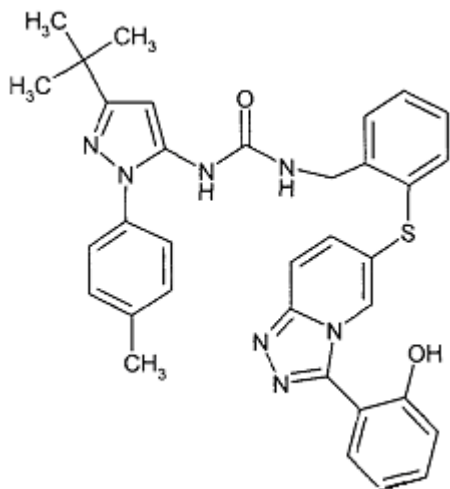


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 168, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 46, як коричневу тверду речовину з 18% виходом.

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ : 1,25(с, 9H), 4,46(с, 2H), 6,49(с, 1H), 7,00(м, 1H), 7,23-7,30(м, 5H), 7,40-7,45(м, 2H), 7,54(д, 1H), 7,83-7,86(м, 2H), 7,94-8,00(м, 1H), 8,05(м, 1H), 8,11(с, 1H), 8,35(м, 1H), 10,45(с, 1H), 10,99(с, 1H); HPMC XIAT m/z 591 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 72

N-[3-трет-Бутил-1-(4-метилфеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-([3-(2-гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо)бензил)сечовина

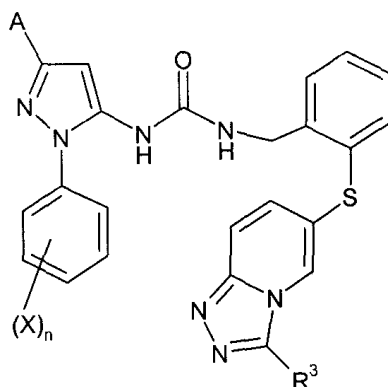


Трибромід бору (1М в дихлорметані, 5,05 мл, 5,05 ммоль) по краплям додавали до розчину продукту приготування 124 (0,18 г, 0,25 ммоль) в дихлорметані (2 мл) і суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили водою (1,5 мл) і перемішування продовжували ще 10 хвилин і потім додавали 1,2-діаміноетан (1,5 мл). Суміш інтенсивно перемішували і підкислювали до pH1 6М хлорводневою кислотою. Водний шар відокремлювали і ре-екстрагували дихлорметаном (5 мл) і об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Перекристалізували залишок з дихлорметан:метанол, 50:50, одержуючи вказану в заголовку сполуку як білу тверду речовину з 36% виходом.

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ : 1,29(с, 9H), 2,34(с, 3H), 4,39(д, 2H), 6,25(с, 1H), 7,02-7,59(м, 14H), 7,81-7,91 (м, 1H), 8,08(с, 1H), 8,28(с, 1H), 10,53(с, 1H); PXMC m/z 604,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклади 73-79

Наступні сполуки, загальної формули показаної нижче одержували за методикою подібною до описаної для прикладу 72, використовуючи прийнятний вихідний матеріал і 4-6 еквіваленти триброміду бору.



№	Дані	Вихід
A=C(CH ₃) ₃		
73	X = 3-Cl, 4-OH; R ³ = HC(CH ₃) ₂ ¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃) δ: 1,23(с, 9H), 1,35(д, 6H), 3,56(м, 1H), 4,38(д, 2H), 6,19(с, 1H), 6,96-7,04(м, 2H), 7,09(дд, 1H), 7,17-7,30(м, 5H), 7,39(д, 1H), 7,68(д, 1H), 8,22(с, 1H), 8,58(с, 1H); НРМС ІАТ-ЕС 590/592 [M+H] ⁺	59%
74	X = 3-CH ₂ CH ₃ , 4-OH; R ³ = HC(CH ₃) ₂ ¹ H ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,14(т, 3H), 1,24(с, 9H), 1,35(с, 6H), 2,56(к, 2H), 3,57(м, 1H), 4,40(д, 2H), 6,19(с, 1H), 6,86(д, 1H), 7,00-7,14(м, 4H), 7,22-7,30(м, 4H), 7,68(д, 1H), 8,13(с, 1H), 8,59(с, 1H), 9,63(с, 1H); РХМС m/z 584 [M+H] ⁺	90%
75	X = 3-OH, 4-CH ₂ CH ₃ ; R ³ = HC(CH ₃) ₂ ¹ H ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,15(т, 3H), 1,24(с, 9H), 1,35(с, 6H), 2,56(к, 2H), 3,56(м, 1H), 4,41(д, 2H), 6,22(с, 1H), 6,79(дд, 1H), 6,89(д, 1H), 7,03-7,15(м, 3H), 7,19-7,31(м, 3H), 7,69(д, 1H), 8,27(с, 1H), 8,59(с, 1H), 9,65(с, 1H); РХМС m/z 584 [M+H] ⁺	33%
76	X = 3-OH, 4-Cl; R ³ = HC(CH ₃) ₂ ¹ H ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,24(с, 9H), 1,35(д, 6H), 3,56(м, 1H), 4,40(д, 2H), 6,23(с, 1H), 6,88(д, 1H), 6,91(м, 1H), 7,09(м, 2H), 7,22-7,37(м, 4H), 7,40-7,67(м, 1H), 7,70(д, 1H), 8,31(с, 1H), 8,57(с, 1H), 10,52(с, 1H); РХМС m/z 590/592 [M+H] ⁺	84%
77	X = 3-F, 4-F; R ³ = 2-хлор-4-гідроксифеніл ¹ H ЯМР (300МГц, CDCl ₃) δ: 1,24(с, 9H), 4,35(д, 2H), 6,23(с, 1H), 6,89-7,01(м, 3H), 7,17-7,51(м, 6H), 7,54-7,62(м, 3H), 7,84(м, 1H), 7,97(с, 1H), 8,34(с, 1H); РХМС m/z 660,6 [M+H] ⁺	27%
78	X = 3-F, 4-F; R ³ = 2-хлор-5-гідроксифеніл ¹ H ЯМР (300МГц, CDCl ₃) δ: 1,24(с, 9H), 4,35(д, 2H), 6,23(с, 1H), 6,89-7,00(м, 3H), 7,17-7,45(м, 6H), 7,48-7,62(м, 3H), 7,81(м, 1H), 7,97(с, 1H), 8,34(с, 1H); РХМС m/z 660,6 [M+H] ⁺	72%
79	X = 3-F, 4-F; R ³ = 2-гідроксифеніл ¹ H ЯМР (300МГц, CD ₃ OD) δ: 1,30(с, 9H), 4,48(д, 2H), 6,24(с, 1H), 6,97(м, 1H), 7,31(м, 6H), 7,34(с, 1H), 7,40(м, 2H), 7,52(дд, 1H), 7,70(д, 1H), 7,80(с, 1H); РХМС m/z 624 [M+H] ⁺	26%

Приклад 73: неочищену сполуку надалі очищали перекристалізацією з дихлорметан/метанол: діетиловий етер

Приклад 74: Неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол, 98:2 до 92:8

Приклад 75: Неочищену сполуку перекристалізували з дихлорметан/метанол:діетиловий етер

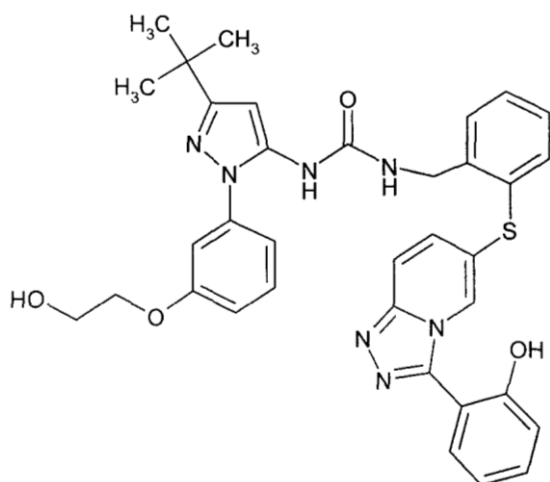
Приклад 78: Неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол, 97:3 до 94:6, після

чого розтирали з дихлорметан/метанол:діетиловий етер (×3)

Приклад 79: Неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол, 100:0 до 95:5, після чого розтирали з дихлорметаном

Приклад 80

N-{3-трет-Бутил-1-[3-(2-гідроксietокси)феніл]-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-[[3-(2-гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-іл]тіо)бензил)сечовина

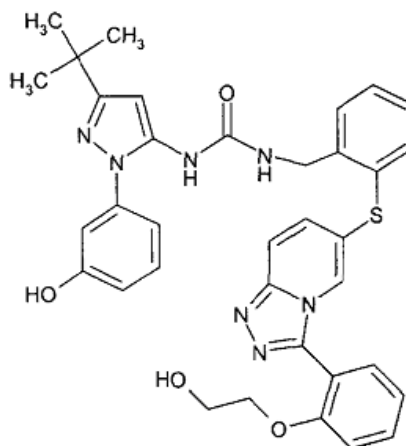


Трибромід бору (1М в дихлорметані, 1,6 мл, 1,6 ммоль) по краплям додавали до розчину продукту приготування 122 (270 мг, 0,33 ммоль) в дихлорметані (10 мл), охолодженому до -78°C і суміш перемішували протягом 90 хвилин при цій температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ще 30 хвилин, дозволяли температурі піднятися до 25°C , і потім гасили метанолом (10 мл) і 0,88 аміаком (3 мл). Суміш підкислювали 2М хлорводневою кислотою і екстрагували дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію, концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол, 100:0 до 90:10. Прийнятні фракції упарювали при пониженому тиску і залишок перекристалізували з етилацетат/метанол одержуючи вказану в заголовку сполуку як тверду речовину з 56% виходом, 120 мг.

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ : 1,24(с, 9H), 3,70(м, 2H), 4,00(т, 2H), 4,37(д, 2H), 4,86(м, 1H), 6,25(с, 1H), 6,94(дд, 1H), 7,03(м, 5H), 7,19(м, 3H), 7,26(д, 2H), 7,36(т, 1H), 7,54(д, 1H), 7,83(д, 1H), 8,06(с, 1H), 8,32(с, 1H), 10,45(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 650 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 81

N-[3-трет-Бутил-1-(3-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-[2-((3-[2-(2-гідроксиетокси)феніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо)бензил]сечовина

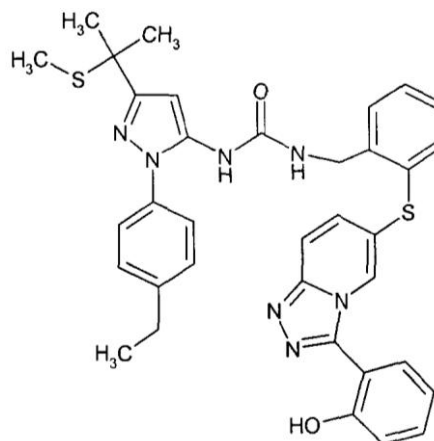


Трибромід бору (1М в дихлорметані, 1,3 мл, 1,3 ммоль) по краплям додавали до розчину продукту приготування 174 (214 мг, 0,26 ммоль) в дихлорметані (10 мл), при -78°C , і суміш перемішували протягом 5 хвилин при цій температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ще 5 хвилин дозволяючи температурі піднятися до 0°C . Суміш охолоджували до -78°C , гасили метанолом (5 мл) і температурі дозволяли піднятися до 25°C . Реакційну суміш розводили водою і екстрагували дихлорметаном (3×40 мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію, концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак, 100:0:0 до 93:7:1. Прийнятні фракції упарювали при пониженому тиску і залишок перекристалізували з етилацетат/метанол одержуючи вказану в заголовку сполуку як тверду речовину з 47% виходом, 79 мг.

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ : 1,23(с, 9H), 3,52(м, 2H), 4,06(т, 2H), 4,36(д, 2H), 4,72(т, 1H), 6,22(с, 1H), 6,76(д, 1H), 6,88(м, 2H), 7,01(т, 1H), 7,14(т, 1H), 7,17-7,28(м, 7H), 7,58(м, 2H), 7,82(д, 1H), 8,12(с, 1H), 8,28(с, 1H), 9,73(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 650 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 82

N-{1-(4-Етилфеніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл]-N'-[2-((3-(2-гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо)бензил]сечовина

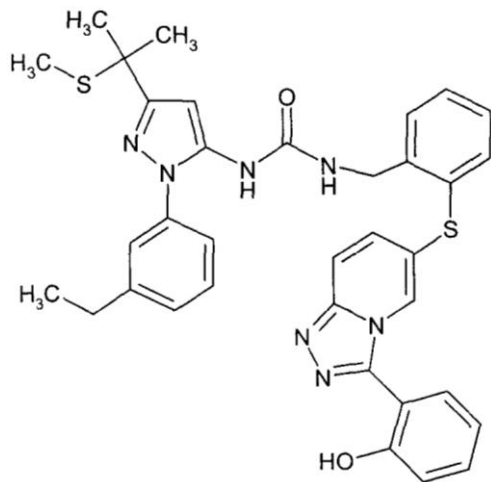


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 157, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 81, як тверду речовину з 60% виходом.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,19(т, 3H), 1,57(с, 6H), 1,88(с, 3H), 2,64(к, 2H), 4,37(д, 2H), 6,34(с, 1H), 7,03(м, 3H), 7,18-7,37(м, 9H), 7,43(м, 1H), 7,54(д, 1H), 8,06(с, 1H), 8,32(с, 1H), 10,46(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 650 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 83

N-{1-(3-Етилфеніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-[[3-(2-гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо]бензил)сечовина

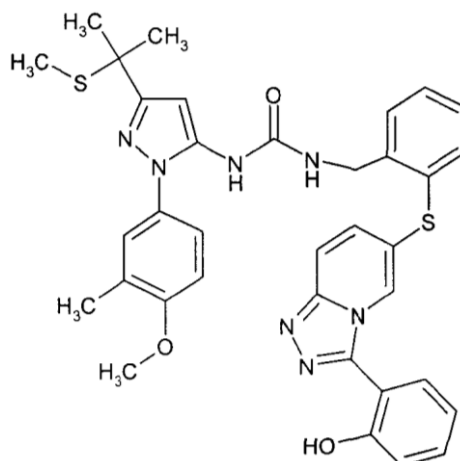


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 158, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 81. Неочищену сполуку розтирали з етилацетат/дихлорметан одержуючи бажаний продукт як тверду речовину з 52% виходом.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,17(т, 3H), 1,57(с, 6H), 1,89(с, 3H), 2,64(к, 2H), 4,37(д, 2H), 6,35(с, 1H), 7,01(м, 3H), 7,05(д, 1H), 7,19-7,29(м, 8H), 7,39(м, 1H), 7,44(д, 1H), 7,54(д, 1H), 8,06(с, 1H), 8,33(с, 1H), 10,45(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 650 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 84

N-(2-[[3-(2-Гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо]бензил)-N'-(1-(4-метокси-3-метилфеніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл)сечовина

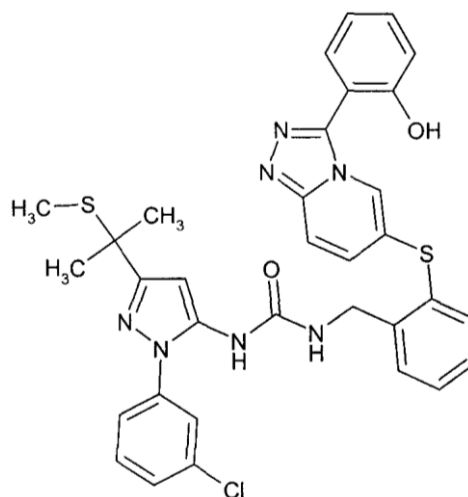


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 159, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 81. Неочищену сполуку розтирали з етилацетатом одержуючи бажаний продукт як тверду речовину з 43% виходом.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,56(с, 6H), 1,88(с, 3H), 2,17(с, 3H), 3,81(с, 3H), 4,36(д, 2H), 6,32(с, 1H), 6,99-7,06(м, 4H), 7,18-7,26(м, 7H), 7,43(м, 1H), 7,54(д, 1H), 7,83(д, 1H), 8,06(с, 1H), 8,21(с, 1H), 10,45(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 666 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 85

N-{1-(3-Хлорфеніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-[[3-(2-гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо]бензил)сечовина

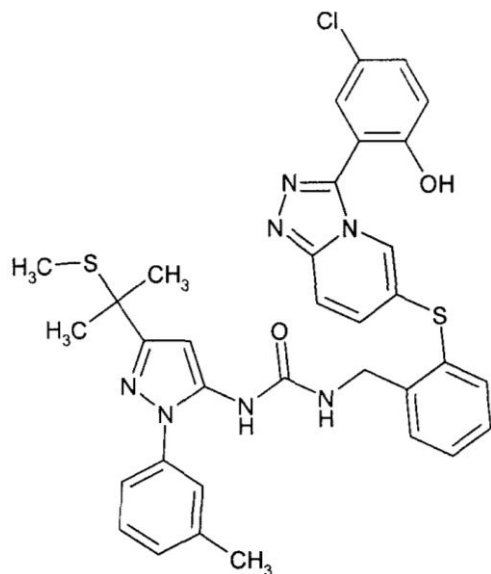


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 154, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 81. Неочищену сполуку розтирали з етилацетатом одержуючи бажаний продукт як тверду речовину з 44% виходом.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,55(с, 6H), 1,88(с, 3H), 4,35(д, 2H), 6,35(с, 1H), 6,87-7,32(м, 8H), 7,34-7,62(м, 6H), 7,82(д, 1H), 8,05(с, 1H), 8,50(с, 1H), 10,50(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 608/610 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 86

N-(2-([3-(5-Хлор-2-гідроксифеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо)бензил)-N'-[3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1-(3-метилфеніл)-1Н-піразол-5-іл]сечовина

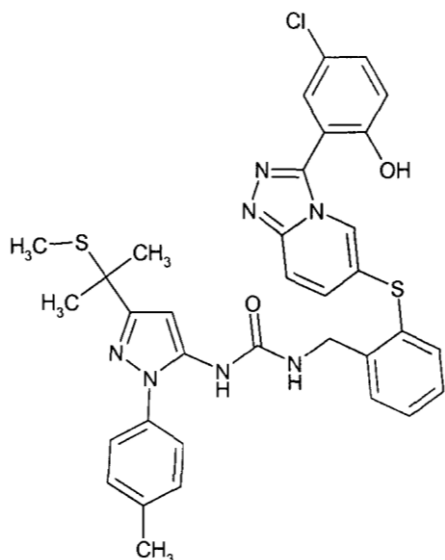


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 165, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 81. Неочищену сполуку розтирали з метанолом одержуючи бажаний продукт як тверду речовину з 26% виходом.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,56(с, 6Н), 1,87(с, 3Н), 2,34(с, 3Н), 4,36(д, 2Н), 6,35(с, 1Н), 7,02(м, 1Н), 7,05(д, 1Н), 7,22(м, 8Н), 7,36(м, 1Н), 7,47(м, 1Н), 7,55(с, 1Н), 7,83(д, 1Н), 8,10(с, 1Н), 8,31(с, 1Н), 10,75(с, 1Н); НРМС ХІАТ m/z 608/610 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 87

N-(2-([3-(5-Хлор-2-гідроксифеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо)бензил)-N'-[3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1-(4-метилфеніл)-1Н-піразол-5-іл]сечовина

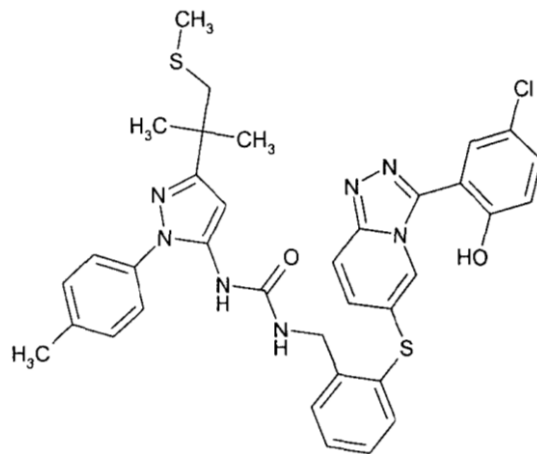


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 166, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 81. Неочищену сполуку розтирали з етилацетат/метанол одержуючи бажаний продукт як тверду речовину з 24% виходом.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,56(с, 6Н), 1,87(с, 3Н), 2,34(с, 3Н), 4,36(д, 2Н), 6,33(с, 1Н), 7,01(м, 1Н), 7,05(д, 1Н), 7,25(м, 9Н), 7,47(м, 1Н), 7,54(с, 1Н), 7,83(д, 1Н), 8,11(с, 1Н), 8,27(с, 1Н), 10,75(с, 1Н); НРМС ХІАТ m/z 608/610 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 88

N-(2-([3-(5-Хлор-2-гідроксифеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо)бензил)-N'-[3-[1,1-диметил-2-(метилтіо)етил]-1-(4-метилфеніл)-1Н-піразол-5-іл]сечовина

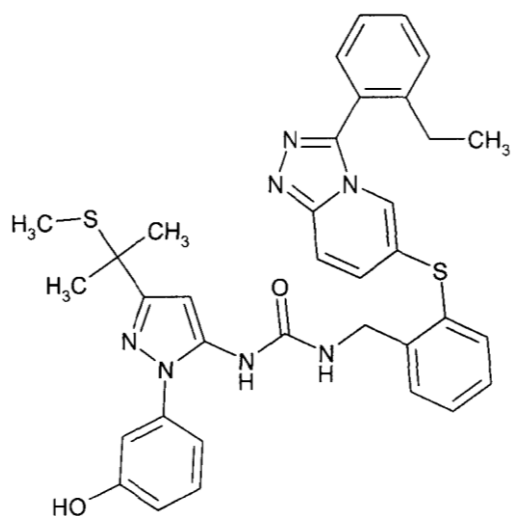


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 149, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 81. Неочищену сполуку розтирали з етилацетат/метанол одержуючи бажаний продукт як тверду речовину з 52% виходом.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,26(с, 6Н), 1,95(с, 3Н), 2,33(с, 3Н), 2,77(с, 2Н), 4,36(д, 2Н), 6,27(с, 1Н), 6,98(м, 1Н), 7,06(д, 1Н), 7,16-7,35(м, 9Н), 7,47(д, 1Н), 7,55(с, 1Н), 7,84(д, 1Н), 8,12(с, 1Н), 8,27(с, 1Н), 10,78(с, 1Н); НРМС ХІАТ m/z 684/686 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 89

N-(2-([3-(2-Етилфеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо)бензил)-N'-[1-(3-гідроксифеніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1Н-піразол-5-іл]сечовина

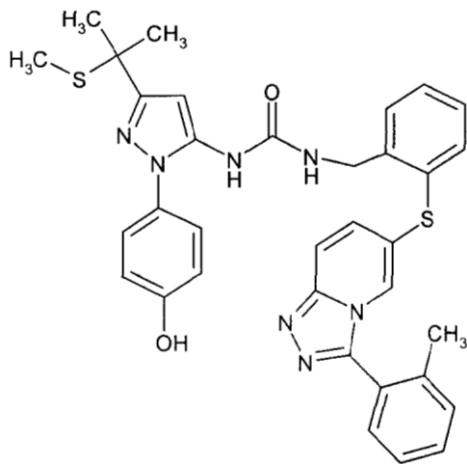


Розчин продукту приготування 228 (280 мг, 0,38 ммоль) в дихлорметані (6 мл) охолоджували до -78°C . По краплям додавали трибромід бору (1М в дихлорметані, 1,9 мл, 1,9 ммоль) і суміш перемішували протягом 20 хвилин. Реакційну суміш розводили метанолом (10 мл) і температурі дозволяли піднятися до 25°C . Суміш концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в дихлорметані і промивали 0,88 аміаком (2×10 мл). Органічний розчин сушили над сульфатом магнію, концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол, 99,75:0,25 до 95:5, одержуючи вказану в заголовку сполуку з 59% виходом, 146 мг.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 0,96(т, 3H), 1,59(с, 6H), 1,88(с, 3H), 2,38(к, 2H), 4,43(с, 2H), 6,42-6,45(м, 2H), 6,76(м, 2H), 6,85(м, 1H), 6,95(д, 1H), 7,10-7,37(м, 8H), 7,37(м, 1H), 7,45(м, 1H), 7,54(с, 1H), 8,28(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 650 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 90

N-{1-(4-Гідроксифеніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-{[3-(2-метилфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)сечовина



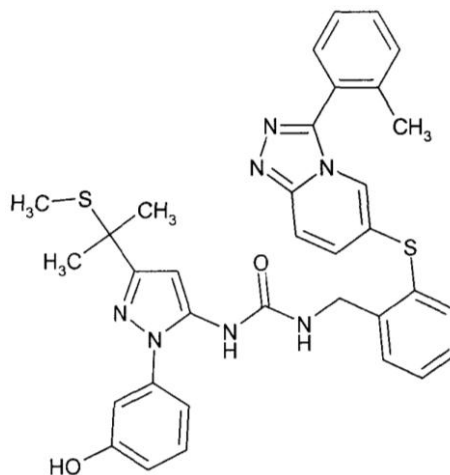
Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 230, використовуючи ме-

тодику подібну до описаної для прикладу 89, як тверду речовину з 10% виходом.

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ : 1,61(с, 6H), 1,90(с, 3H), 2,17(с, 3H), 4,45(с, 2H), 6,36(с, 1H), 6,87(д, 2H), 7,19-7,52(м, 11H), 7,66(с, 1H), 7,73(д, 1H); НРМС ХІАТ m/z 636 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 91

N-{1-(3-Гідроксифеніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-{[3-(2-метилфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)сечовина

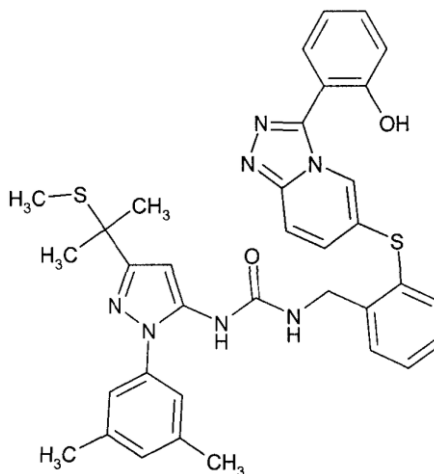


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 160, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 89, як тверду речовину з 66% виходом.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,62(с, 6H), 1,91(с, 3H), 2,15(с, 3H), 4,47(с, 2H), 6,44(м, 1H), 6,48(с, 1H), 6,76(с, 1H), 6,82(д, 1H), 6,93(м, 2H), 7,04(д, 1H), 7,18(м, 1H), 7,24-7,45(м, 9H), 7,58(с, 1H), 7,98(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 636 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 92

N-{1-(3,5-Диметилфеніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-{[3-(2-гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)сечовина



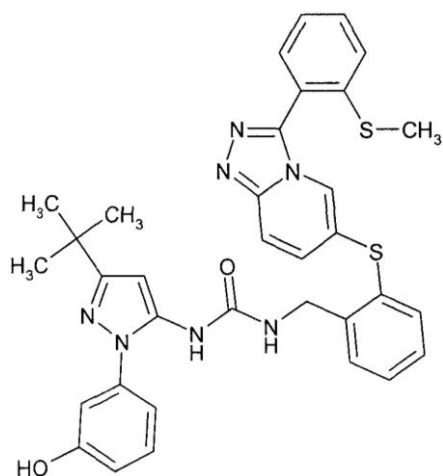
Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 164, використовуючи ме-

тодику подібну до описаної для прикладу 89. Неочищену сполуку розтирали з етилацетат/метанол одержуючи вказану в заголовку сполуку як тверду речовину з 59% виходом.

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ : 1,37(с, 6H), 1,89(с, 3H), 2,30(с, 6H), 4,37(д, 2H), 6,44(с, 1H), 7,02(м, 6H), 7,10(м, 5H), 7,42(м, 1H), 7,54(д, 1H), 7,81 (д, 1H), 8,05(с, 1H), 8,30(с, 1H), 10,45(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 650 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 93

N-[3-трет-Бутил-1-(3-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-[2-((3-[2-(метилтіо)феніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо)бензил]сечовина

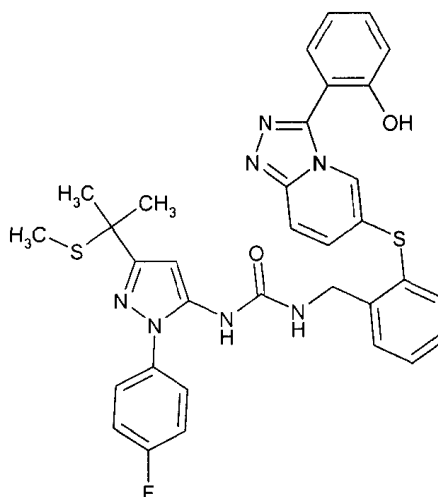


Трибромід бору (1М в дихлорметані, 0,74 мл, 0,74 ммоль) по краплям додавали до розчину продукту приготування 229 (107 мг, 0,15 ммоль) в дихлорметані (5 мл), при -78°C , і суміш перемішували протягом 2 годин при цій температурі. Реакційну суміш потім гасили метанольним аміаком (7М, 5 мл) і залишали нагріватись до кімнатної температури. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом і органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Очищали залишок колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали етилацетат:метанол, 100:0 до 90:10, одержуючи вказану в заголовку сполуку як блідо-жовту тверду речовину з 68% виходом, 64 мг.

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ : 1,22(с, 9H), 2,38(с, 3H), 4,36(д, 2H), 6,21 (с, 1H), 6,76(д, 1H), 6,86(д, 1H), 6,87(с, 1H), 7,00(м, 1H), 7,23-7,34(м, 7H), 7,49-7,65(м, 3H), 7,83(с, 1H), 7,88(д, 1H), 9,26(с, 1H), 9,73(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 636 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 94

N-{1-(4-Фторфеніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл]-N'-[2-[[3-(2-гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо]бензил]сечовина

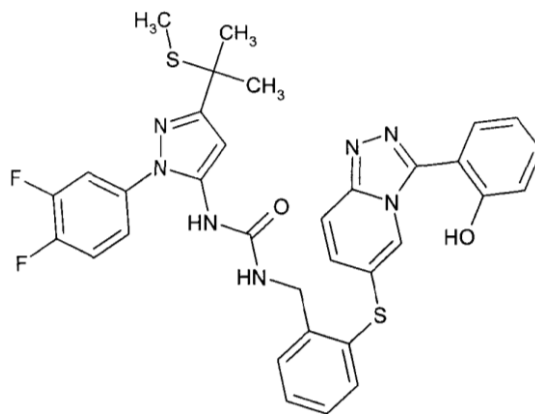


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 152, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 93, як тверду речовину з 41% виходом.

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ : 1,57(с, 6H), 1,88(с, 3H), 4,36(д, 2H), 6,34(с, 1H), 7,01 (м, 2H), 7,05(д, 1H), 7,17-7,27(м, 5H), 7,32(м, 2H), 7,43(м, 1H), 7,48-7,55(м, 3H), 7,84(д, 1H), 8,06(с, 1H), 8,33(с, 1H), 10,44(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 640 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 95

N-{1-(3,4-Дифторфеніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл]-N'-[2-[[3-(2-гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо]бензил]сечовина

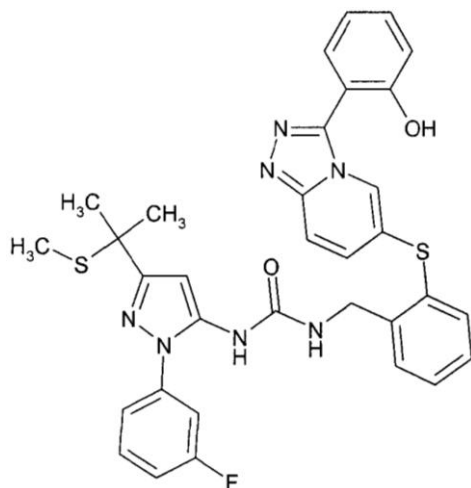


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 156, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 93. Неочищену сполуку надалі очищали ВЕРХ використовуючи систему Phenomenex Luna C18, елюювали ацетонітрил:вода/трифтороцтова кислота (5,95:0,1):ацетонітрил, 100:0 до 0:100, одержуючи бажаний продукт з 3% виходом.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,65(с, 6H), 1,94(с, 3H), 4,52(д, 2H), 6,40(с, 1H), 6,80(д, 1H), 6,91(м, 1H), 7,00(с, 1H), 7,12(м, 1H), 7,19(м, 1H), 7,25-7,42(м, 9H), 7,61(м, 2H), 8,71(с, 1H)

Приклад 96

N-{1-(3-Фторфеніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-{[3-(2-гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)сечовина

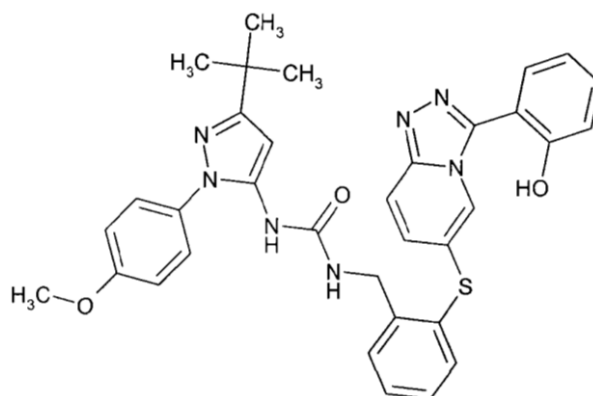


Трибромід бору (1М в дихлорметані, 0,85 мл, 0,85 ммоль) по краплям додавали до розчину продукту приготування 153 (150 мг, 0,21 ммоль) в дихлорметані (10 мл), охолоджену до -40°C , і суміш перемішували протягом 20 хвилин при цій температурі. Реакційну суміш потім гасили метанолом (5 мл) розводили водою (30 мл) і дихлорметаном (30 мл) і залишали нагріватись до кімнатної температури. Суміш підлговували 0,88 аміаком (5 мл) і екстрагували дихлорметаном (3×30 мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію, концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол, 100:0 до 95:5, одержуючи вказану в заголовку сполуку як білу тверду речовину з 45% виходом, 61 мг.

^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,58(с, 6H), 1,89(с, 3H), 4,36(д, 2H), 6,37(с, 1H), 7,00(м, 1H), 7,04(м, 2H), 7,18-7,27(м, 6H), 7,36(м, 2H), 7,43(м, 1H), 7,53(м, 2H), 7,83(д, 1H), 8,06(с, 1H), 8,44(с, 1H), 10,44(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 640 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 97

N-[3-трет-Бутил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-{[3-(2-гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)сечовина

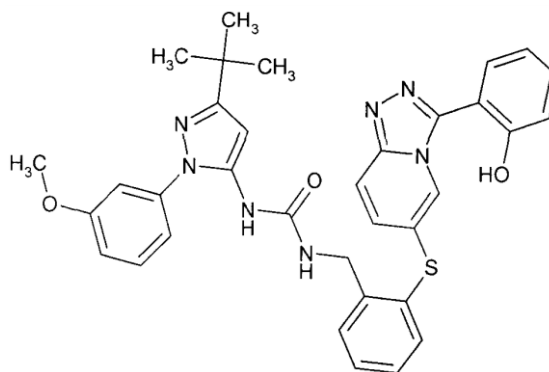


Трибромід бору (2М в дихлорметані, 0,63 мл, 1,26 ммоль) по краплям додавали до розчину продукту приготування 138 (300 мг, 0,42 ммоль) в дихлорметані (2,5 мл) охолоджену до -45°C , і суміш перемішували протягом 45 хвилин при цій температурі. Потім додавали ще трибромід бору (2М в дихлорметані, 0,63 мл, 1,26 ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хвилин при -45°C . Реакційну суміш потім гасили диметиламіном (40% у воді, 2 мл) і залишали нагріватись до кімнатної температури. Суміш розводили водою (10 мл) і дихлорметаном (10 мл) і біфазну систему підкислювали 4М хлорводневою кислотою. Водний шар відокремлювали і екстрагували дихлорметаном (3×10 мл) і об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол, 100:0 до 90:10, після чого розтирали з дихлорметан/діетиловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку як білу тверду речовину з 29% виходом, 76,9 мг.

^1H ЯМР (300МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,24(с, 9H), 3,77(с, 3H), 4,37(д, 2H), 6,21 (с, 1H), 6,91-7,04(м, 5H), 7,17-7,41(м, 8H), 7,51(дд, 1H), 7,81(д, 1H), 7,92(с, 1H), 8,03(с, 1H), 10,60(шс, 1H); РХМС ХІАТ m/z 620 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 98

N-[3-трет-Бутил-1-(3-метоксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-{[3-(2-гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)сечовина



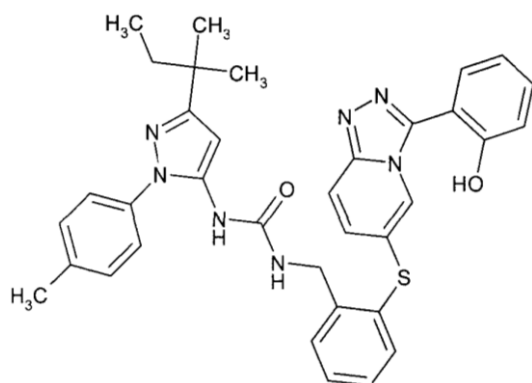
Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту 139, використовуючи методику подібну

до описаної для прикладу 97. Неочищену сполуку надалі очищали колонковою хроматографією з оберненою фазою на силікагелі C18, елюювали вода:ацетонітрил, 67:33 до 33:67, після чого розтирали з дихлорметан/діетиловий етер одержуючи бажаний продукт з 11% виходом.

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ : 1,25(с, 9H), 3,76(с, 3H), 4,37(д, 2H), 6,24(с, 1H), 6,90-7,06(м, 6H), 7,18-7,25(м, 5H), 7,32-7,45(м, 2H), 7,53(д, 1H), 7,82(с, 1H), 8,04(с, 1H), 8,33(с, 1H), 10,40(шс, 1H); РХМС ХІАТ m/z 620 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 99

N-[3-(1,1-Диметилпропіл)-1-(4-метилфеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-{{[3-(2-гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил}сечовина

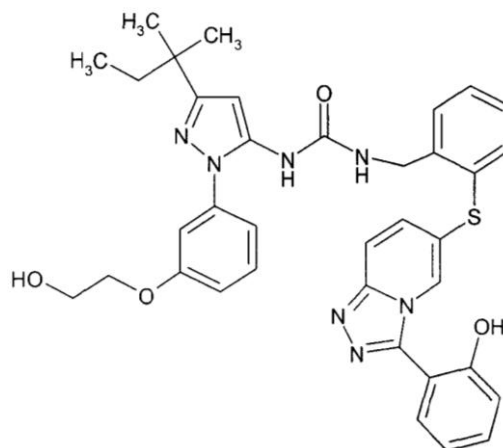


Продукт приготування 141 (203 мг, 0,29 ммоль) суспендували в бромводневій кислоті (5,7М в льодяній оцтовій кислоті, 4 мл, 22,8 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розводили насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували дихлорметаном. Органічний розчин промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Розтирали залишок з діетиловим етером одержуючи вказану в заголовку сполуку як білу тверду речовину з 81% виходом, 144 мг.

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ : 0,73(т, 3H), 1,17 (с, 6H), 1,54(к, 2H), 2,32(с, 3H), 4,36(д, 2H), 6,19(с, 1H), 6,98-7,06(м, 2H), 7,15-7,33(м, 10H), 7,45(м, 1H), 7,55(д, 1H), 7,85(д, 1H), 8,06(с, 1H), 8,24(с, 1H), 10,47(с, 1H); НРМС ECI m/z 618 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 100

N-{3-(1,1-Диметилпропіл)-1-[3-(2-гідроксиетокси)феніл]-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-{{[3-(2-гідроксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил}сечовина

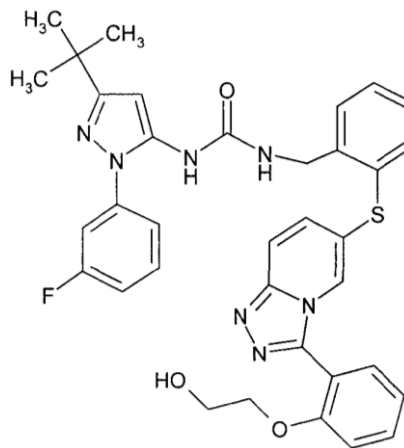


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 170, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 99, як тверду речовину з 21% виходом.

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ : 0,76(т, 3H), 1,20(с, 6H), 1,56(к, 2H), 3,70(с, 2H), 4,01 (т, 2H), 4,37(д, 2H), 4,86(с, 1H), 6,21(с, 1H), 6,94(м, 1H), 7,05(м, 5H), 7,23(м, 5H), 7,38(м, 2H), 7,53(дд, 1H), 7,82(д, 1H), 8,05(с, 1H), 8,32(с, 1H), 10,43(с, 1H); РХМС m/z 665 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 101

N-[3-трет-Бутил-1-(3-фторфеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-{{[3-(2-гідроксиетокси)феніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил}сечовина



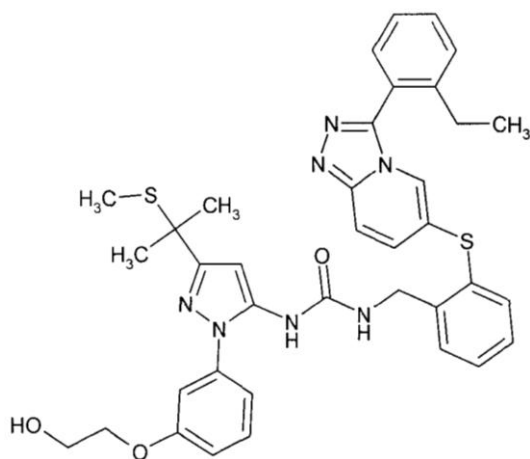
Суміш продукту прикладу 47 (100 мг, 0,17 ммоль), 2-(2-брометокси)тетрагідро-2H-пірану (30 мкл, 0,20 ммоль) і карбонату калію (32 мг, 0,25 ммоль) в N,N-диметилформаміді (3 мл) нагрівали при 60°C протягом 18 годин. Додавали ще 2-(2-брометокси)тетрагідро-2H-піран (15 мкл, 0,10 ммоль) і суміш нагрівали при 60°C протягом 6 годин. Охолоджену реакційну суміш розводили етилацетатом (20 мл), промивали водою (10 мл) і розсоллом (10 мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в метанолі (3 мл) додавали паратолуолсульфонову кислоту (20 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш розводили етилацетато-

мом (20 мл), промивали водою (3×10 мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол, 95:5 до 92:8. Залишок надалі очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали етилацетат:метанол, 97,5:2,5 до 95:5, одержуючи вказану в заголовку сполуку як тверду речовину з 23% виходом, 24,5 мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 1,24(с, 9H), 3,70(м, 2H), 4,01 (м, 2H), 4,37(д, 2H), 6,25(с, 1H), 6,68(м, 1H), 6,92(м, 2H), 7,00-7,07(м, 5H), 7,15(м, 1H), 7,20-7,39(м, 4H), 7,53(м, 2H), 7,71 (м, 1H), 7,79(с, 1H)

Приклад 102

N-(2-{[3-(2-Етилфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)-N'-{1-[3-(2-гідроксиетокси)феніл]-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл]сечовина

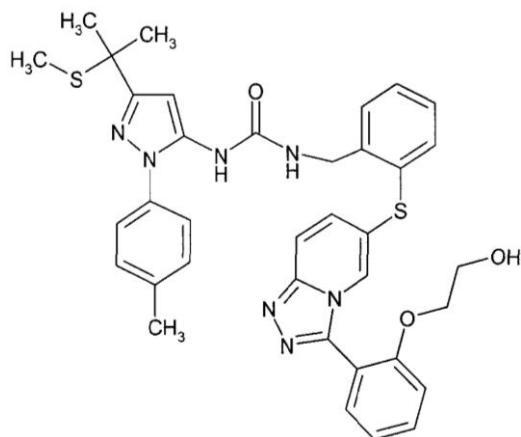


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 89, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 101, з 52% виходом.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 1,01 (т, 3H), 1,63(с, 6H), 1,92(с, 3H), 2,44(к, 2H), 3,72(м, 2H), 3,86(м, 2H), 4,46(д, 2H), 6,47(с, 1H), 6,58(д, 1H), 6,90-7,36(м, 13H), 7,41 (д, 1H), 7,49(д, 1H), 7,49(т, 1H), 7,64(с, 1H), 8,03(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 695 [M+H]⁺

Приклад 103

N-[2-{[3-(2-Гідроксиетокси)феніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)-N'-[3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1-(4-метилфеніл)-1H-піразол-5-іл]сечовина

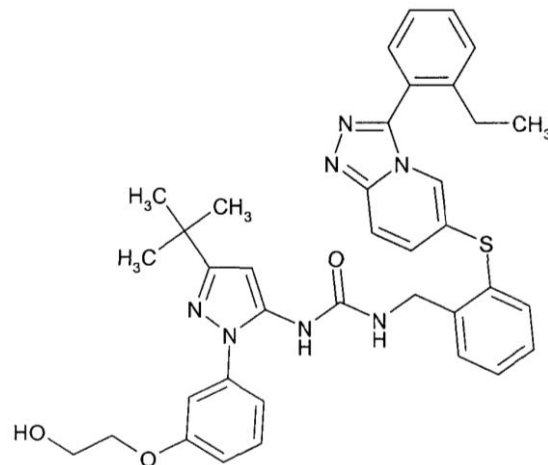


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 172, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 101, з 34% виходом.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 1,57(с, 6H), 1,89(с, 3H), 2,34(к, 2H), 3,52(м, 2H), 4,06(м, 2H), 4,36(д, 2H), 4,70(м, 1H), 6,33(с, 1H), 6,99(м, 1H), 7,10-7,34(м, 11H), 7,58(м, 2H), 7,81(д, 1H), 8,10(с, 1H), 8,25(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 681 [M+H]⁺

Приклад 104

N-{3-трет-Бутил-1-[3-(2-гідроксиетокси)феніл]-1H-піразол-5-іл]-N'-[2-{[3-(2-етилфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил]сечовина



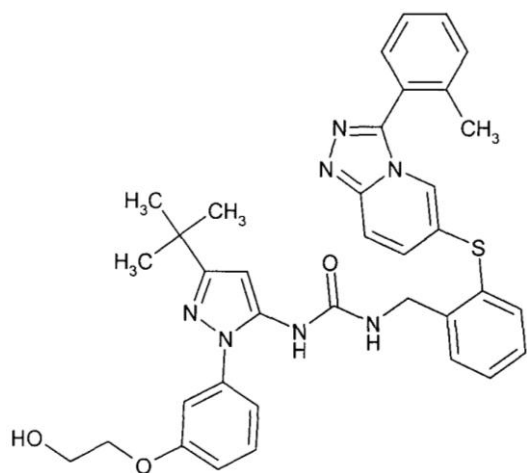
Розчин продукту приготування 204 (360 мг, 1 ммоль) в диметилсульфоксиді (5 мл) додавали до розчину продукту приготування 116 (490 мг, 1 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і при 50°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили дихлорметаном (10мл) і промивали 1М хлорводневою кислотою (1 мл), водою (10 мл), 1М гідроксидом натрію (10мл) і розсолom (10 мл). Органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в метанолі (5 мл), додавали пара-толуолсульфонову кислоту (100мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш кон-

центрували у вакуумі і залишок розчиняли в дихлорметані (30 мл) і промивали водою (2×10 мл). Органічний розчин сушили над сульфатом магнію, концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали етилацетат:метанол, 95:5, одержуючи вказану в заголовку сполуку з 31% виходом, 208,3 мг.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,07(т, 3H), 1,31(с, 9H), 2,52(к, 2H), 3,84(т, 2H), 4,01(т, 2H), 4,53(д, 2H), 6,13(шс, 1H), 6,33(с, 1H), 6,75(д, 1H), 7,01(м, 3H), 7,21(м, 3H), 7,26(м, 3H), 7,36(м, 3H), 7,45(д, 1H), 7,52(м, 1H), 7,57(д, 1H), 7,71(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 662 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 105

N-(3-трет-Бутил-1-[3-(2-гідроксиетокси)феніл]-1H-піразол-5-іл)-N'-(2-[[3-(2-метилфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо]бензил)сечовина

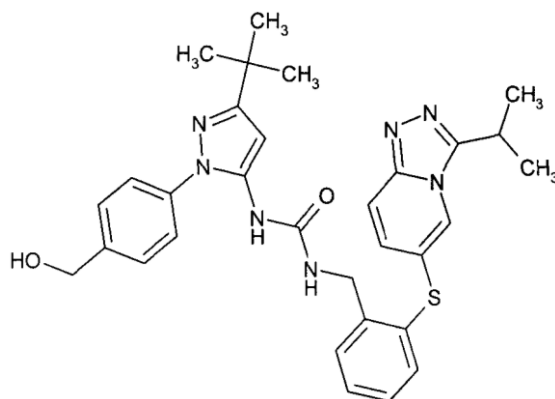


Вказану в заголовку сполуку одержували з продуктів Приготування 116 і 206, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 104, як тверду речовину з 36% виходом.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,31(с, 9H), 2,21(с, 3H), 3,83(м, 2H), 3,98(м, 2H), 4,53(д, 2H), 6,18(шс, 1H), 6,33(с, 1H), 6,72(д, 1H), 7,00(м, 3H), 7,09(шс, 1H), 7,20(м, 3H), 7,35(м, 6H), 7,45(д, 1H), 7,52(д, 1H), 7,71(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 648 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 106

N-(3-трет-Бутил-1-[4-(гідроксиметил)феніл]-1H-піразол-5-іл)-N'-(2-[[3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо]бензил)сечовина

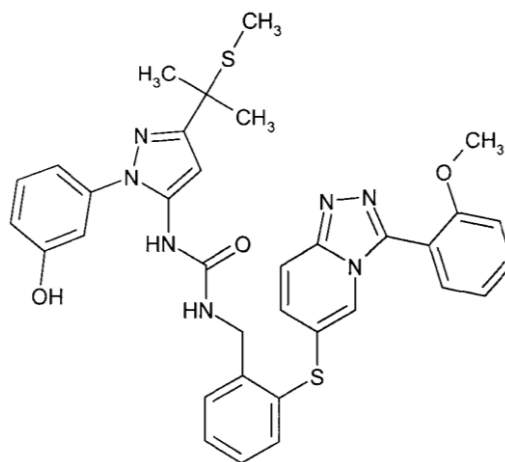


Дигідрат фториду тетраетиламонію (60 мг, 0,40 ммоль) додавали до розчину продукту приготування 136 (200 мг, 0,29 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Потім додавали ще дигідрат фториду тетраетиламонію (60 мг, 0,32 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розділяли між 1М хлорводневою кислотою (20 мл) і дихлорметаном (20 мл). Водний шар відокремлювали і екстрагували дихлорметаном (5×20 мл), і об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Очищали залишок колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол, 99:1 до 92,5:7,5, після чого розтирали з дихлорметан/діетиловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку як тверду речовину з 41% виходом, 68,8 мг.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 1,27(с, 9H), 1,29(д, 6H), 3,18(м, 1H), 4,33(с, 2H), 4,46(д, 2H), 4,69(шс, 1H), 6,30(с, 1H), 6,87(д, 1H), 6,95(д, 2H), 7,07-7,25(м, 7H), 7,36(д, 1H), 7,74(с, 1H), 8,04(с, 1H); РХМС m/z 570 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 107

N-(1-(3-Гідроксифеніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл)-N'-(2-[[3-(2-метоксифеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо]бензил)сечовина

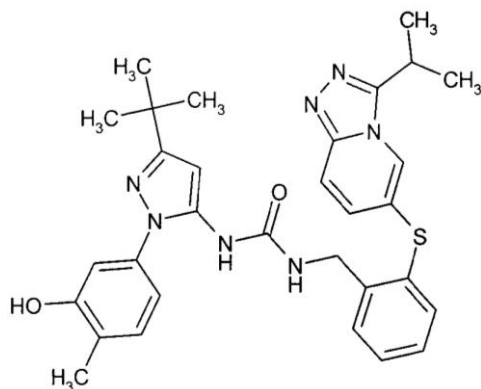


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 227, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 106, як білу тверду речовину з 65% виходом.

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ : 1,58(с, 6H), 1,89(с, 3H), 3,69(с, 3H), 4,38(д, 2H), 6,32(с, 1H), 6,77(дд, 1H), 6,86(м, 2H), 7,05(м, 1H), 7,22(м, 8H), 7,56(м, 2H), 7,84(м, 2H), 8,32(с, 1H), 9,77(с, 1H); РХМС m/z 652 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 108

N-[3-трет-Бутил-1-(3-гідрокси-4-метилфеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-{2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина

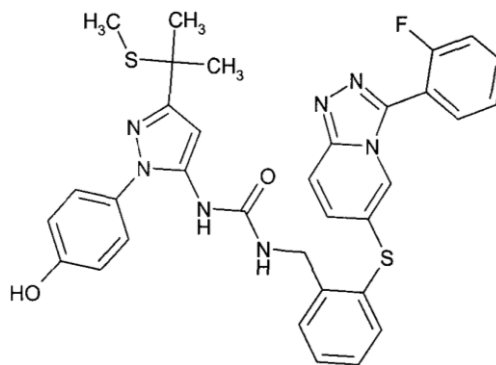


Дигідрат фториду тетраетиламонію (2,78 г, 15,0 ммоль) додавали до розчину продукту приготування 137 (951 мг, 1,39 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розділяли між 1 М хлорводневою кислотою (25 мл) і дихлорметаном (25 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Очищали залишок колонковою хроматографією на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол, 95:5 до 90:10, після чого розтирали з дихлорметан/метанол:діетиловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку як тверду речовину з 11% виходом, 83,7 мг.

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ : 1,24(с, 9H), 1,37(д, 6H), 2,15(с, 3H), 3,38(м, 1H), 4,42(д, 2H), 6,19(с, 1H), 6,74(д, 1H), 6,89(с, 1H), 7,10-7,13(м, 2H), 7,25-7,33(м, 4H), 7,47(м, 1H), 7,88(м, 2H), 8,30(с, 1H), 8,80(с, 1H); РХМС m/z 570,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 109

N-(2-{[3-(2-Фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)-N'-{1-(4-гідроксифеніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл}сечовина

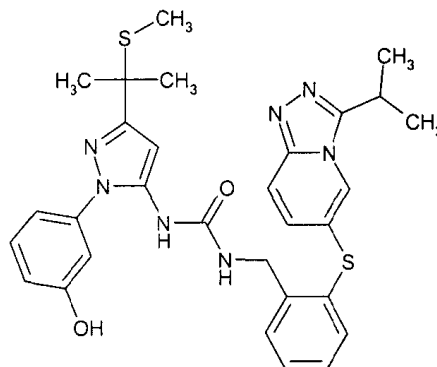


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 163, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 108, як білу тверду речовину з 26% виходом.

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ : 1,56(с, 6H), 1,88(с, 3H), 4,36(д, 2H), 6,30(с, 1H), 6,83(д, 2H), 7,00(м, 1H), 7,23(м, 7H), 7,44(м, 2H), 7,66(м, 1H), 7,77(м, 1H), 7,86(д, 1H), 8,16(д, 2H), 9,72(с, 1H); РХМС m/z 640 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 110

N-{1-(3-Гідроксифеніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл}-N'-{2-[(3-ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл)тіо]бензил}сечовина

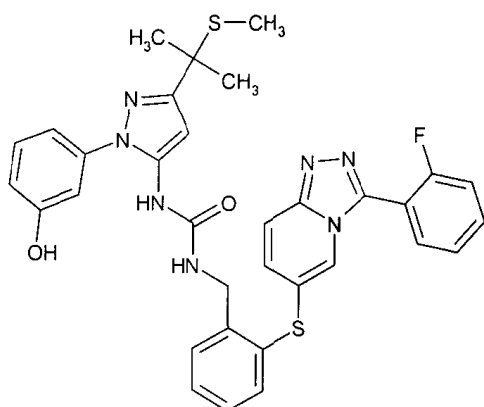


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 225, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 108, як білу тверду речовину з 53% виходом.

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ : 1,24(с, 9H), 1,38(д, 6H), 3,58(м, 1H), 4,41(д, 2H), 6,23(с, 1H), 6,74(м, 1H), 6,87(м, 2H), 7,01-7,17(м, 2H), 7,20-7,29(м, 5H), 7,67(м, 1H), 8,28(м, 1H), 8,58(м, 1H), 9,72(с, 1H); РХМС m/z 632,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 111

N-(2-{[3-(2-Фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо}бензил)-N'-{1-(3-гідроксифеніл)-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл}сечовина

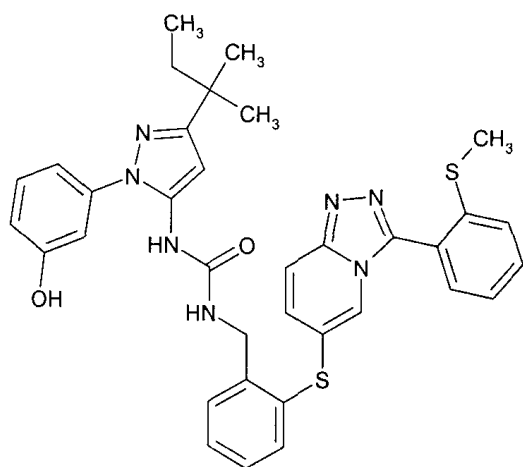


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 226, використовуючи методику подібну до описаної для прикладу 108, як білу тверду речовину з 53% виходом.

^1H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) δ : 1,57(с, 6H), 1,89(с, 3H), 4,38(д, 2H), 6,32(с, 1H), 6,78(дд, 1H), 6,86(м, 2H), 7,05(м, 1H), 7,28(м, 6H), 7,44(м, 2H), 7,67(м, 1H), 7,77(м, 1H), 7,87(д, 1H), 8,20(м, 1H), 8,31 (с, 1H), 9,77(с, 1H); РХМС m/z 640 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 112

N-[3-(1,1-Диметилпропіл)-1-(3-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-[2-({3-[2-(метилтіо)феніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо)бензил]сечовина



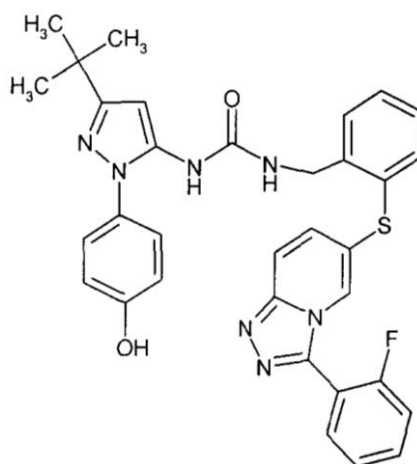
Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 243, використовуючи ме-

тодику подібну до описаної для прикладу 108, як білу тверду речовину з 31% виходом.

^1H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) δ : 0,75(т, 3H), 1,19(с, 6H), 1,57(к, 2H), 2,40(с, 3H), 4,38(д, 2H), 6,20(с, 1H), 6,76(д, 1H), 6,87(м, 2H), 7,03(м, 1H), 7,24-7,37(м, 6H), 7,55(м, 2H), 7,61 (м, 1H), 7,85-7,92(м, 2H), 8,30(м, 2H), 9,77(с, 1H); РХМС m/z 650 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 113

N-[3-трет-Бутил-1-(4-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-[2-({3-[2-фторфеніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо)бензил]сечовина

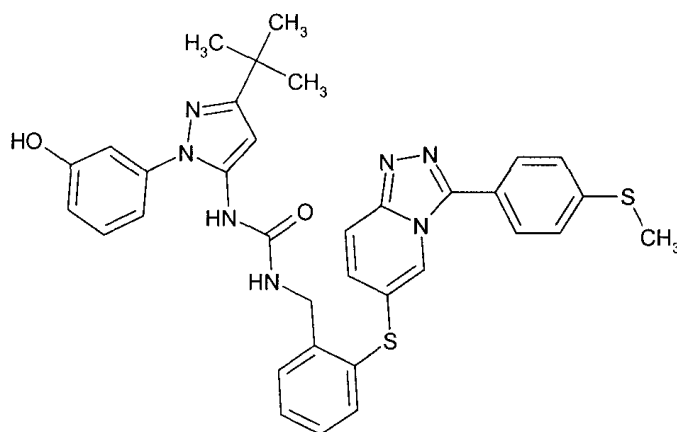


Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 248, використовуючи методику подібну до описаної для одержання прикладу 108, як білу тверду речовину з 95% виходом.

^1H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) δ 1,23(с, 9H), 4,37(д, 2H), 6,14(с, 1H), 6,85(д, 2H), 7,18-7,30(м, 8H), 7,39-7,49(м, 2H), 7,68(м, 1H), 7,76-7,87(м, 2H), 8,19(с, 1H), 8,38(с, 1H), 9,87(с, 1H); РХМС m/z 608 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 114

N-[3-трет-Бутил-1-(3-гідроксифеніл)-1H-піразол-5-іл]-N'-[2-({3-[4-(метилтіо)феніл][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл}тіо)бензил]сечовина



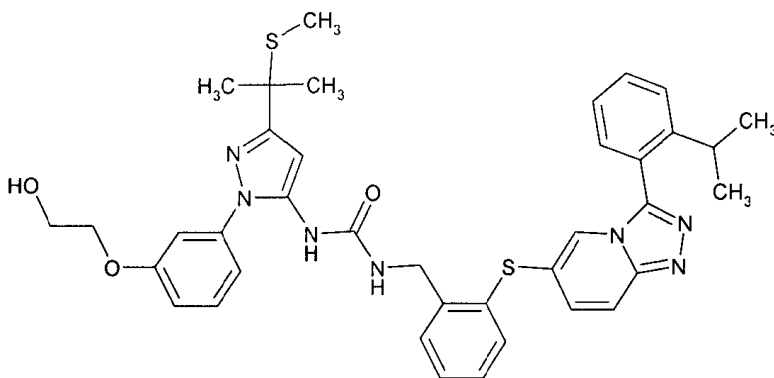
Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту приготування 253, використовуючи методику подібну до описаної для одержання прикладу 97, як блідо-жовту тверду речовину з 78% виходом.

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ : 1,21 (с, 9H), 2,53(с, 3H), 4,40(д, 2H), 6,21 (с, 1H), 6,75(д, 1H), 6,85(д, 1H), 6,88(с, 1H), 7,02(м, 1H), 7,20(д, 1H),

7,25(м, 2H), 7,31 (м, 3H), 7,43(д, 2H), 7,81 (д, 2H), 7,83(д, 1H), 8,27(с, 1H), 8,37(с, 1H), 9,73(с, 1H); НРМС ХІАТ m/z 636 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 115

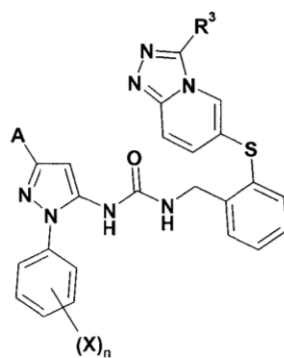
N-{1-[3-(2-Гідроксиетокси)феніл]-3-[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл]-N'-(2-([3-(2-ізопропілфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо)бензил)сечовина



пара-Толуолсульфонову кислоту (63 мг, 3,3 ммоль) додавали до розчину продукту приготування 255 (262 мг, 3,3 ммоль) в метанолі (15 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Реакційну суміш розводили водою, підлугувували розчином гідрокарбонату натрію і одержаний осад відфільтровували одержуючи вказану в заголовку сполуку як білу тверду речовину з 76% виходом.

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ : 1,09(д, 6H), 1,57(с, 6H), 1,89(с, 3H), 2,75(м, 1H), 3,69(с, 2H), 4,40(д, 2H), 4,34(д, 2H), 4,88(шс, 1H), 6,31(с, 1H), 6,93(дд, 1H), 7,03(м, 2H), 7,26(м, 8H), 7,46(д, 1H), 7,56(д, 2H), 7,83(д, 2H), 8,63(с, 1H); РХМС m/z 708 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Наступні сполуки одержували аналогічно до методик описаних раніше.



Приклад №	Визначення	PXMC m/z [M+H] ⁺
116	A=C(CH ₃) ₃ ; X= 4-CH ₃ ; R ³ =2-бензилоксифеніл	694,6
117	A=(CH ₃ S)C(CH ₃) ₂ ; X= 3-CF ₃ ; R ³ = CH(CH ₃) ₂	640
118	A=C(CH ₃) ₃ ; X= 4-C(O)NHCH ₃ ; R ³ = CH(CH ₃) ₂	597,2747 ^A
119	A=C(CH ₃) ₃ ; X= 3-F, 4-F; R ³ = 2-хлор-3-метоксифеніл	674,6
120	A=C(CH ₃) ₃ ; X= 3-Cl, 4-Cl; R ³ = 2-бензилоксифеніл	748
121	A=C(CH ₃) ₃ ; X= 3-CN; R ³ = 2-бензилоксифеніл	705
122	A=C(CH ₃) ₃ ; X= 4-CN; R ³ = 2-бензилоксифеніл	705
123	A=C(CH ₃) ₃ ; X= 3-F; R ³ = 2-бензилоксифеніл	698
124	A=C(CH ₃) ₃ ; X= 3-бензилокси, 5-CH ₃ ; R ³ = CH(CH ₃) ₂	660,6

125	$A=(CH_3S)C(CH_3)_2$; X= 4-(2-гідроксиетокси); $R^3=CH(CH_3)_2$	632
126	$A=(CH_3S)C(CH_3)_2$; X= 4-Br; $R^3=CH(CH_3)_2$	652
127	$A=(CH_3S)C(CH_3)_2$; X= 3-Br; $R^3=CH(CH_3)_2$	652
128	$A=C(CH_3)_3$; X= 3-F, 4-F; $R^3=2$ -хлор-3-гідроксифеніл;	660,5
129	$A=C(CH_3)_3$; X= 3- CH_3CH_2 , 4- OCH_3 ; $R^3=CH(CH_3)_2$	598,6
130	$A=C(CH_3)_3$; X= 3- OCH_3 , 4- CH_3CH_2 ; $R^3=CH(CH_3)_2$	598,6
131	$A=C(CH_3)_3$; X= 3-OH, 5- CH_3CH_2 ; $R^3=CH(CH_3)_2$	584,6
132	$A=(CH_3S)C(CH_3)_2$; X= 4-OH; $R^3=2$ -етилфеніл;	650,2364 ^A
133	$A=(CH_3S)C(CH_3)_2$; X= 4-OH; $R^3=CH(CH_3)_2$	588
134	$A=(CH_3S)C(CH_3)_2$; X= 4-Br; $R^3=2$ -гідроксифеніл	700
135	$A=C(CH_3)_3$; X= 3- OCH_3 , 4-Cl; $R^3=CH(CH_3)_2$	604,6
136	$A=(CH_3S)C(CH_3)_2$; X= 3- CH_3 , 5- CH_3 ; $R^3=CH(CH_3)_2$	600
137	$A=(CH_3S)C(CH_3)_2$; X= 4- CH_2CH_3 ; $R^3=CH(CH_3)_2$	600
138	$A=C(CH_3)_3$; X = 4-(2-гідроксиетокси); $R^3=2$ -метоксифеніл	664,5
139	$A=C(CH_3)_3$; X = 4-(2-гідроксиетокси); $R^3=2$ -ізопропілфеніл	676,6
140	$A=(CH_3S)C(CH_3)_2$; X= 4-OH; $R^3=2$ -метоксифеніл	652,6
141	$A=C(CH_3)_3$; X = 4-(2-гідроксиетокси); $R^3=2$ -фторфеніл	652,6
142	$A=(CH_3S)C(CH_3)_2$; X= 4-OH; $R^3=2$ -ізопропілфеніл	664,6
143	$A=C(CH_3)_3$; X = 4-OH; $R^3=2$ -метоксифеніл	620,6
144	$A=C(CH_3)_3$; X = 4-OH; $R^3=2$ -ізопропілфеніл	632,6
145	$A=C(CH_3)_3$; X = 3-OH; $R^3=2$ -метоксифеніл	620,6
146	$A=(CH_3S)C(CH_3)_2$; X= 4-(2-гідроксиетокси); $R^3=2$ -фторфеніл	684,4
147	$A=(CH_3S)C(CH_3)_2$; X= 4-(2-гідроксиетокси); $R^3=2$ -метоксифеніл	696,5
148	$A=C(CH_3)_3$; X = 3-OH; $R^3=2$ -фторфеніл	608,6
149	$A=(CH_3S)C(CH_3)_2$; X= 4-(2-гідроксиетокси); $R^3=2$ -ізопропілфеніл	708,6
150	$A=(CH_3S)C(CH_3)_2$; X= 3-OH; $R^3=2$ -ізопропілфеніл	664,6
151	$A=(CH_3S)C(CH_3)_2$; X= 3- CH_3 ; $R^3=2$ -гідрокси-4-метилфеніл	650

152	$A=(CH_3S)C(CH_3)_2$; $X=3-CH_3$; $R^3=2$ -гідрокси-3-хлорфеніл	669 ^B
153	$A=(CH_3S)C(CH_3)_2$; $X=4-CH_3$; $R^3=2$ -гідрокси-3-хлорфеніл	Мікроаналіз знайдено: C, 60,69; H, 4,82; N, 14,27. $C_{34}H_{32}ClN_7O_2S_2$ необхідно C, 60,93; H, 4,81; N, 14,63%.
154	$A=(CH_3CH_2)C(CH_3)_2$; $X=H$; $R^3=2$ -гідроксифеніл	604,6
155	$A=(CH_3S)C(CH_3)_2$; $X=4-CH_3$; $R^3=2$ -гідрокси-4-метилфеніл	650
156	$A=C(CH_3)_3$; $X=4-F$; $R^3=2$ -гідрокси-4-метилфеніл	622
157	$A=C(CH_3)_3$; $X=3-F$; $R^3=2$ -гідрокси-4-метилфеніл	622
158	$A=(CH_3CH_2)C(CH_3)_2$; $X=3-Cl$; $R^3=CH(CH_3)_2$	570,6
159	$A=C(CH_3)_3$; $X=4-OH$; $R^3=2$ -хлорфеніл	624
160	$A=C(CH_3)_3$; $X=3-(2$ -гідроксиетокси); $R^3=CH(CH_3)_2$	600
161	$A=C(CH_3)_3$; $X=3-CH_3$; $R^3=3$ -хлор-2-гідроксифеніл	638, 640
162	$A=(CH_3CH_2)C(CH_3)_2$; $X=3-Cl, 4-OH$; $R^3=CH(CH_3)_2$	604,6
163	$A=(CH_3CH_2)C(CH_3)_2$; $X=3-F$; $R^3=2$ -гідроксифеніл	622,6
164	$A=(CH_3S)C(CH_3)_2$; $X=4-OH$; $R^3=2$ -хлорфеніл	656
165	$A=(CH_3S)C(CH_3)_2$; $X=4-CH_3$; $R^3=2$ -гідроксифеніл	637
166	$A=(CH_3SCH_2)C(CH_3)_2$; $X=3-CH_3$; $R^3=2$ -гідроксифеніл	650
167	$A=C(CH_3)_3$; $X=3-CH_3$; $R^3=2$ -гідроксифеніл	604
168	$A=C(CH_3)_3$; $X=4-OH$; $R^3=2$ -гідроксифеніл	606
169	$A=C(CH_3)_3$; $X=H$; $R^3=4$ -карбоксифеніл	616
170	$A=C(CH_3)_3$; $X=4-CH_3$; $R^3=3$ -хлор-5-фтор-2-гідроксифеніл	656, 1997 ^A
171	$A=(CH_3SCH_2)C(CH_3)_2$; $X=3-CN$; $R^3=2$ -гідроксифеніл	661
172	$A=(CH_3SCH_2)C(CH_3)_2$; $X=4-CN$; $R^3=2$ -гідроксифеніл	661
173	$A=C(CH_3)_3$; $X=4-OH$; $R^3=3-(2$ -гідроксиетокси)феніл	650
174	$A=C(CH_3)_3$; $X=4-CH_3$; $R^3=3$ -хлор-5-фтор-4-гідроксифеніл	656
175	$A=C(CH_3)_3$; $X=3$ -карбоксиметокси; $R^3=CH(CH_3)_2$	614
176	$A=(CH_3S)C(CH_3)_2$; $X=3-(2$ -гідроксиетокси); $R^3=2$ -гідроксифеніл	634

N-[1-(4-хлор-3-гідроксифеніл)-3-(1,1-диметилпропіл)-1Н-піразол-5-іл]-N'-[2-(3-[2-

[1-метил-1-(метилтіо)етил]-1H-піразол-5-іл}сечовина

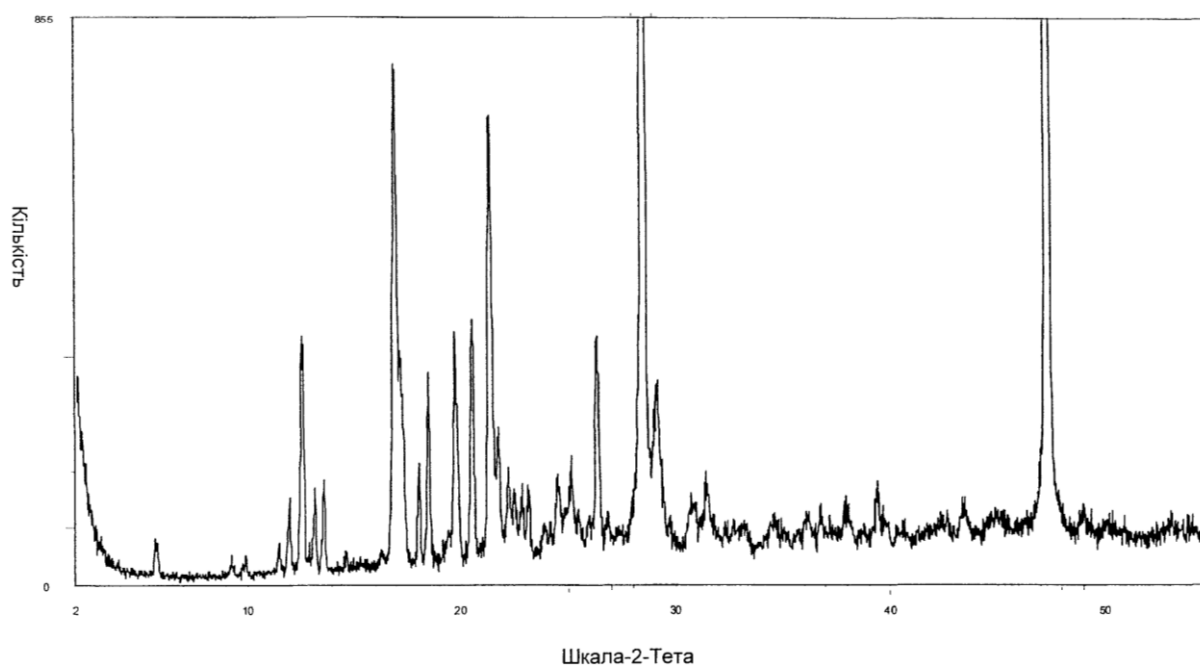
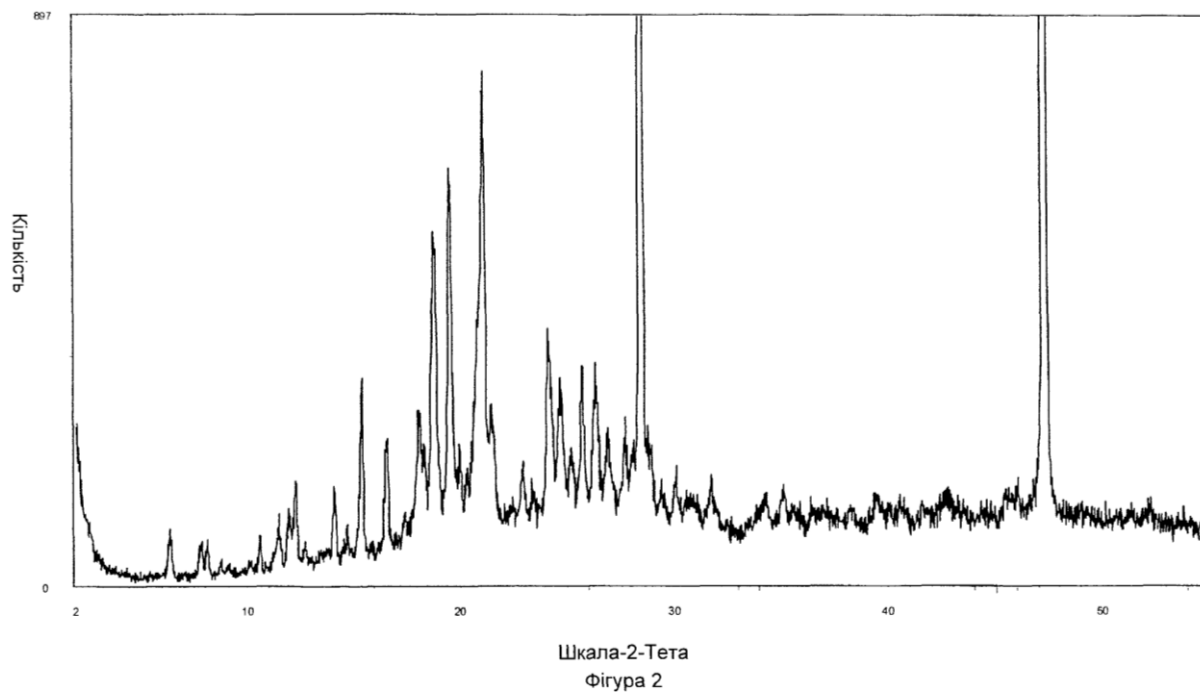
N-[3-трет-бутил-1-(3-гідроксифеніл)-1Н-піразол-5-іл]-N'-(2-[[3-(2-етилфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-іл]тіо]бензил)сечовина.

195

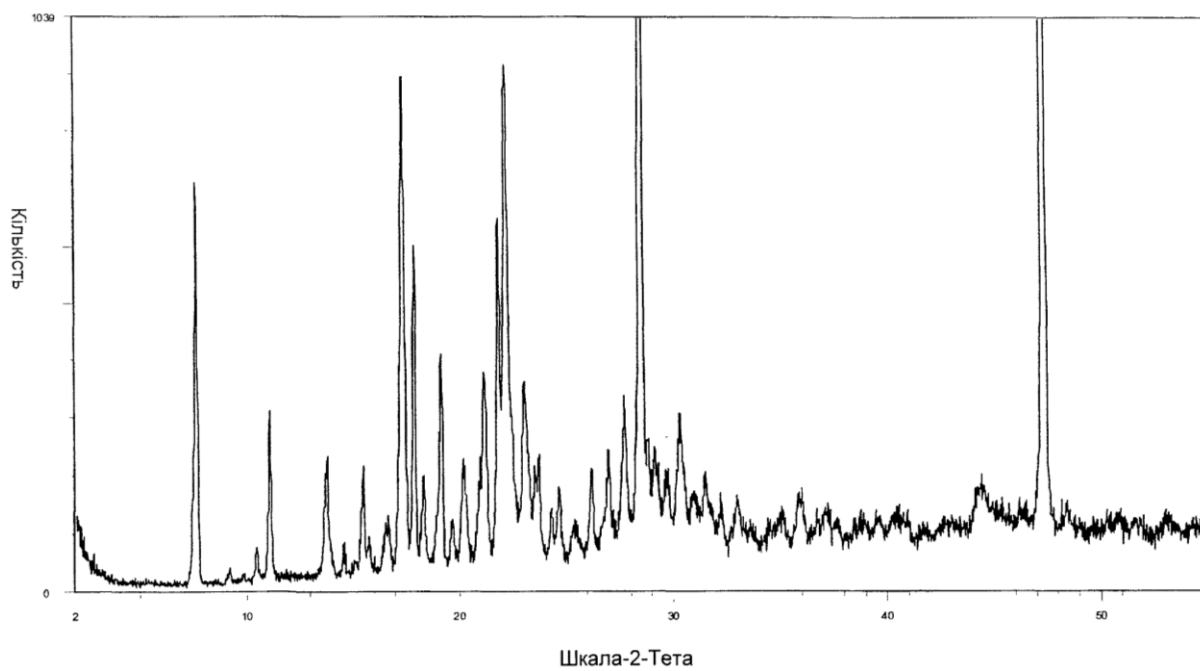
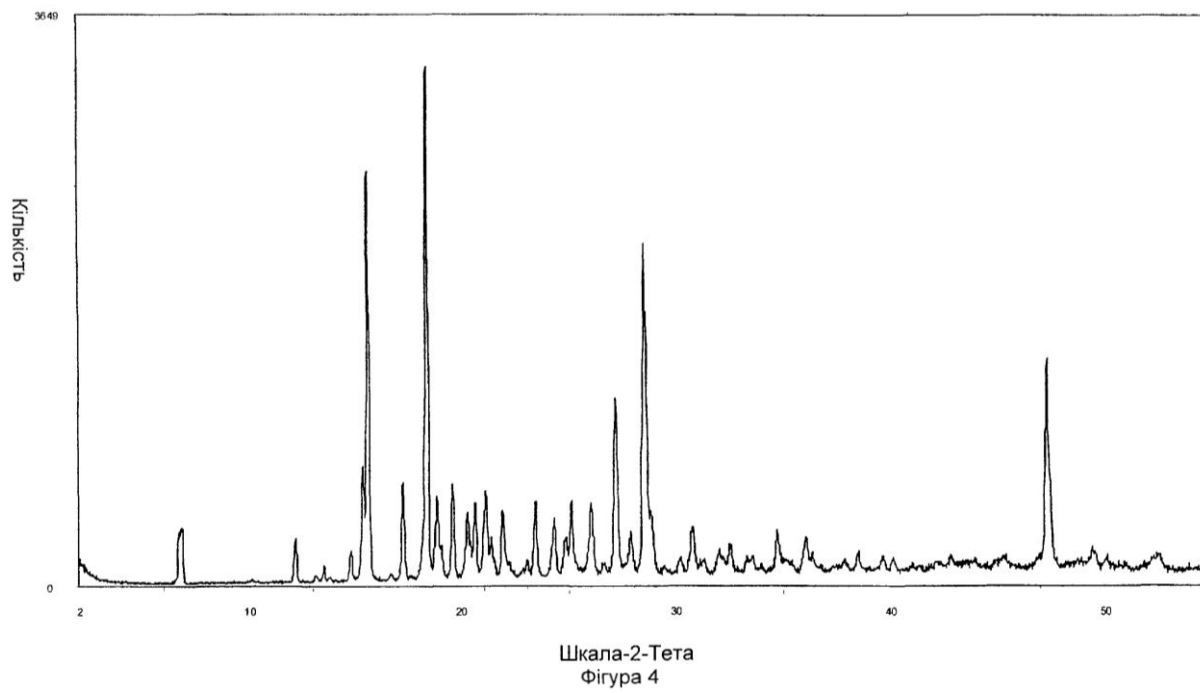
93032

196

Фігура 1



Фігура 3



199

93032

200

Фігура 5

