



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61138 (13) C2

(51) 7 C07D405/12, A61K31/50,
C07D401/12, 403/12МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ, ЯКІ ІНГІБУЮТЬ ФАКТОР ХА ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

2

(21) 2000128906

(22) 27 04 1999

(24) 17 11 2003

(86) PCT/GB99/01308, 27 04 1999

(31) 9809351 1

(32) 02 05 1998

(33) GB

(31) 9903337 5

(32) 16 02 1999

(33) GB

(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р

(72) Колкетт Пітер Уїлльям, GB, Джеймс Роджер,
GB, Пірсон Спарт Ерік, GB, Слейтер Ентоні Майкл,
GB, Уолкер Рольф Пітер, GB

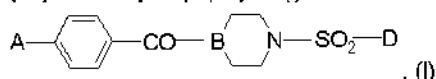
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(56) WO 9728129

WO 97 29104

WO 9610022

(57) 1. Сполука формули (I)



де

A являє собою 5- або 6-членне моноциклическе ароматичне кільце, що містить в кільці 1, 2 або 3 гетероатоми, вибраних з атомів азоту, кисню або сірки, не заміщене або заміщене одним, двома або трьома атомами або групами, вибраними з галогену, оксо, карбокси, трифторметилу, ціано, аміно, гідрокси, нітро, C₁₋₄-алкілу, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксикарбонілу, C₁₋₄-алкіламіно, ді-C₁₋₄-алкіламіно, або аміно-C₁₋₄-алкілу, 1,4-феніленове кільце сполуки формули (I) є або незаміщеним, або заміщене одним або двома замісниками, вибраними з галогену, трифторметилу, трифторметокси, ціано, нітро, C₁₋₄-алкілу, C₂₋₄-алкенілу і C₂₋₄-алкінілу, замісника - (CH₂)_nY¹, в якому n має значення 0-4 і Y¹ вибраний з гідрокси, аміно, карбокси, C₁₋₄-алкокси, C₂₋₄-алкенілокси, C₂₋₄-алкінілокси, C₁₋₄-алкіламіно, ді-C₁₋₄-алкіламіно, піролідін-1-ілу, піперидино, морфоліно, тіоморфоліно, 1-оксотіоморфоліно, 1,1-діоксотіоморфоліно, піперазин-1-ілу, 4-C₁₋₄-алкілпіперазин-1-ілу, C₁₋₄-алкілтіо, C₁₋₄-алкілсульфінілу, C₁₋₄-алкілсульфонілу, C₁₋₄-алканогламіно, бензамідо, C₁₋₄-алкілсульфонамідо і фенілсульфонамідо, замісника -(CH₂)_nY², в якому n має значення 0-4 і Y² вибраний з карбокси,

карбамоілу, C₁₋₄-алкоксикарбонілу, N-C₁₋₄-алкілкарбамоілу, N,N-ді-C₁₋₄-алкілкарбамоілу, піролідін-1-ілкарбонілу, піперидинокарбонілу, морфолінокарбонілу, тіоморфолінокарбонілу, 1-оксотіоморфолінокарбонілу, 1,1-діоксотіоморфолінокарбонілу, піперазин-1-ілкарбонілу, 4-C₁₋₄-алкілпіперазин-1-ілкарбонілу, C₁₋₄-алкілсульфонамідокарбонілу, фенілсульфонамідокарбонілу і бензилсульфонамідокарбонілу, із замісника формули -X³-L²-Y², в якій X³ являє собою групу формули CON(R⁵), CON(L²-Y²), C(R⁵)₂O, O, N(R⁵) або N(L²-Y²), L² являє собою C₁₋₄-алкілен, Y² має будь-яке із значень, вказаних вище, і кожний R⁵ незалежно являє собою водень або C₁₋₄-алкіл, і із замісника формули -X³-L³-Y¹, в якій X³ являє собою групу формули CON(R⁵), CON(L³-Y¹), C(R⁵)₂O, O, N(R⁵) або N(L³-Y¹), L³ являє собою C₂₋₄-алкілен, Y¹ має будь-яке із значень, вказаних вище, і кожний R⁵ незалежно представляє водень або C₁₋₄-алкіл, і де будь-яка гетероциклическа група в заміснику 1,4-феніленового кільця сполук формули (I) необов'язково містить 1 або 2 замісники, вибраних з карбокси, карбамоілу, C₁₋₄-алкілу, C₁₋₄-алкоксикарбонілу, N-C₁₋₄-алкілкарбамоілу і N,N-ді-C₁₋₄-алкілкарбамоілу, і де будь-яка фенільна група в заміснику 1,4-феніленового кільця сполук формули (I) необов'язково містить 1 або 2 замісники, вибраних з галогену, трифторметилу, ціано, C₁₋₄-алкілу, C₂₋₄-алкенілу, C₁₋₄-алкінілу, C₁₋₄-алкокси, C₂₋₄-алкенілокси і C₂₋₄-алкінілокси, B являє собою CH або N, гетероциклическе кільце, що містить B є або незаміщеним, або заміщене одним або двома замісниками, вибраними з гідрокси, оксо, карбокси і C₁₋₄-алкоксикарбонілу, або одним з наступних: -(CH₂)_nR, -(CH₂)_n-NRR¹, -CO-R, -CO-NRR¹, -(CH₂)_n-CO-R і -(CH₂)_n-CO-NRR¹, де n дорівнює 0, 1 або 2, переважно n дорівнює 1 або 2, R і R¹ незалежно вибрані з водню, C₁₋₄-алкілу, C₂₋₄-алкенілу, C₂₋₄-алкінілу, гідрокси-C₁₋₄-алкілу, карбокси-C₁₋₄-алкілу і C₁₋₄-алкоксикарбонілу-C₁₋₄-алкілу, або можливо R і R¹ можуть разом утворити 5- або 6-членне необов'язково заміщене насичене або частково ненасичене гетероциклическе кільце, яке може містити крім азоту, до якого приєднані R і R¹, 1 або 2 додаткових гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки,

(13) C2

(11) 61138

(19) UA

D являє собою 2-індопіл, 2-бензімідазоліл, 2-бензо[b]фураніл, 2-пропо[2,3-b]пиридил, 2-фуоро[2,3-b]пиридил або 6-7H-циклопента[b]пиридил і є незаміщеним або заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними з галогену, трифторметилу, трифторметокси, ціано, гідрокси, оксо, аміно, нітро, трифторметилсульфонілу, карбокси, карбамоїлу, C₁₋₄-алкілу, C₂₋₄-алкенілу, C₂₋₄-алкінілу, C₁₋₄-алкокси, C₂₋₄-алкенілокси, C₂₋₄-алкінілокси, C₁₋₄-алкілто, C₁₋₄-алкілсульфінілу, C₁₋₄-алкілсульфонілу, C₁₋₄-алкіламіно, ді-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкоксикарбамоїлу, N-C₁₋₄-алкілкарбамоїлу, N,N-ді-C₁₋₄-алкілкарбамоїлу, C₂₋₄-алканолу, C₂₋₄-алканоламіно, гідрокси-C₁₋₄-алкілу, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкілу, карбокси-C₁₋₄-алкілу, C₁₋₄-алкоксикарбоніл-C₁₋₄-алкілу, карбамоїл-C₁₋₄-алкілу, N-C₁₋₄-алкілкарбамоїл-C₁₋₄-алкілу, N,N-ді-C₁₋₄-алкілкарбамоїл-C₁₋₄-алкілу, феніл, гетероарил, фенокси, фенілто, фенілсульфініл, фенілсульфоніл, бензил, бензоіл, гетероарилокси, гетероарилто, гетероарилсульфініл і гетероарилсульфоніл, і де вказаний гетероарильний замісник або гетероарильна група в гетероутримуючому замісникові являє собою 5- або 6-членне моноциклічне гетероарильне кільце, що містить до 3 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки, і де вказаний фенільний, гетероарильний, фенокси, фенілто, фенілсульфінільний, фенілсульфонільний, гетероарилокси, гетероарилто, гетероарилсульфінільний, гетероарилсульфонільний, бензильний або бензоільний замісник необов'язково містить 1, 2 або 3 замісники, вибрані з галогену, трифторметилу, ціано, гідрокси, аміно, нітро, карбокси, карбамоїлу, C₁₋₄-алкілу, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-діалкіламіно, C₁₋₄-алкоксикарбонілу, N-C₁₋₄-алкілкарбамоїлу, N,N-ді-C₁₋₄-алкілкарбамоїлу і C₂₋₄-алканоламіно, виключаючи сполуки 1-(5-хлорбензофуран-2-ілсульфоніл)-4-[4-(4-пиридил)бензоіл]піперазин, і його фармацевтично прийнятні солі

2 Сполука формули (I) за п 1, в якій А являє собою пиридильне, піримідильне, імідазопільне або придазинільне кільце

3 Сполука формули (I) за п 2, в якій А являє собою 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 3-придазиніл, 4-придазиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 1-імідазоліл, 2-імідазоліл або 4-імідазоліл

4 Сполука формули (I) за будь-яким з пп 1-3, в якій А заміщене C₁₋₄-алкілом, аміно і галогеном

5 Сполука формули (I) за будь-яким з пп 1-3, в якій А є незаміщеним

6 Сполука формули (I) за будь-яким з пп 1-5, в якій 1,4-феніленове кільце заміщене оксо, карбокси, C₁₋₄-алкокси або C₁₋₄-алкоксикарбонілом

7 Сполука формули (I) за будь-яким з пп 1-5, в якій 1,4-феніленове кільце є незаміщеним

8 Сполука формули (I) за будь-яким з пп 1-7, в якій гетероциклічне кільце, що містить В, заміщене оксо, карбокси, C₁₋₄-алкокси або C₁₋₄-алкоксикарбонілом

9 Сполука формули (I) за будь-яким з пп 1-7 в якій гетероциклічне кільце, що містить В, є незаміщеним

10 Сполука формули (I) за будь-яким з пп 1-9, в якій D заміщене галогеном

11 Сполука формули (I) за будь-яким з пп 1-9, в якій D заміщене бромом або хлором

12 Сполука формули (I) за п 1, в якій А являє собою пиридил, піримідиніл, імідазоліл або придазиніл, В означає N, D являє собою 2-індопіл або 2-бензо[b]фураніл, і обидва необов'язково заміщені фтором, хлором або бромом, і її фармацевтично прийнятні солі

13 Сполука формули (I) за п 1, що являє собою 1-(5-хлоріндоп-2-ілсульфоніл)-4-[4-(4-пиридил)бензоіл]піперазин або його фармацевтично прийнятні солі

14 Сполука формули (I) за п 1, що являє собою 1-(5-хлоріндоп-2-ілсульфоніл)-4-[4-(1-імідазоліл)бензоіл]піперазин або його фармацевтично прийнятні солі

15 Сполука формули (I) за будь-яким з пп 1-14 або її фармацевтично прийнятна сіль для використання в медичній терапії

16 Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп 1-14 і фармацевтично прийнятний розріджувач або носій

Винахід стосується гетероциклічних похідних або їх фармацевтичне прийнятних солей, які мають антитромбінні і антикоагулянтні властивості і, відповідно, можуть використовуватися в способах лікування людей або тварин. Винахід також стосується способу отримання гетероциклічних похідних, фармацевтичних композицій, що містять їх і їх застосування при отриманні ліків для використання з метою отримання антитромбінного або антикоагулянтного ефекту.

Вважається, що антитромбінний і антикоагулянтний ефект, що виробляється сполуками за винаходом, пов'язаний з їх сильною інгібуючою дією за відношенням до тієї, що активує коагуляцію протеази, відомої як фактор ХА. Фактор ХА є однією з каскаду протеаз, залучених до складного процесу коагуляції крові. Протеаза, відома як тромбін, є кінцевою протеазою каскаду, а фактор

ХА є попередньою протеазою, яка розкладає протромбін, генеруючи тромбін.

Деякі протеази відомі як ті, що мають інгібаторні властивості до фактора ХА, і оптяд проблемами даний R.B. Wallis, Current Opinion in Therapeutic Patents, 1993, 1173-1179. Так, відомо, що два протеази, один з яких відомий як антистатин, а інший відомий як клішований антикоагулюючий протеїн (КАП), є специфічними інгібаторами фактора ХА, що виявили антитромбінні властивості, в різних тваринних моделях тромбінного захворювання.

Відомо також, що деякі неперпидні сполуки мають властивості інгібуювання фактора ХА. Всі інгібатори з низькою молекулярною масою, згадані в огляді R.B. Wallis мали сильною основну групу, таку як аміднофенільну або аміднонафтильну групу.

Було виявлено, що деякі гетероциклічні похідні мають інгібуючу фактор ХА активність. Багато які із

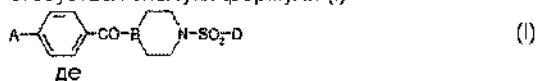
сполук за даним винаходом мають також ту перевагу, що вони є селективними інгібіторами фактора ХА, тобто що фермент фактора ХА сильно інгібуються при таких концентраціях випробуваної сполуки, які не інгібують або які інгібують в малій мірі фермент тромбін, який також є учасником ферментативного каскаду коагуляції крові.

Сполуки за даним винаходом мають активність при лікуванні або запобіганні безпечі терапевтичних розладів, при яких показана антикоагулянтна терапія, наприклад, при лікуванні або запобіганні тромбозним станам, таким як стенокардія і захворювання судин головного мозку. Додаткові приклади таких медичних захворювань включають різні серцево-судинні і мозкосудинні стани, такі як інфаркт міокарда, утворення атеросклеротичних бляшок, венозний або артеріальний тромбоз, коагуляційні синдроми, пошкодження судин, включаючи реоклюзію і рестеноз і видалення звуження судин після ангіопластики і операцій по шунтуванню коронарної артерії, утворення тромбів після ангіопластики і шунтування коронарних судин після загальної хірургії, такої як операція по заміні тазостегнового суглоба, встановлення штучних серцевих клапанів або хірургічне втручання в кровоносну систему, інфаркт мозку, тромбоз мозку, удар, мозкова емболія, легенева емболія, ішемія і стенокардія (включаючи нестабільну стенокардію).

Сполуки за винаходом використовуються також як інгібітори коагуляції крові в ситуаціях ex-vivo, таких як, наприклад, зберігання суцільної крові або інших біологічних зразків, що підозрюються на вміст фактора ХА, для яких коагуляція є шкідливою.

Сполука 1-(5-хлорбензофуран-2-ілсульфоніл)-4-[4-(4-піридил)бензоіл]піперазин описана як інгібітор фактора ХА в заявці РСТ 97/03033, яка опублікована після обох дат пріоритету, запитуваних в даній публікації.

Згідно з одним аспектом даний винахід стосується сполуки формули (I)



А представляє 5-або 6-членне моноциклічне ароматичне кільце, що містить в кільці 1, 2 або 3 гетероатоми, вибраних з атомів азоту, кисню або сірки, незаміщене або заміщене одним, двома або трьома атомами або групами, вибраними з галогену (наприклад, фтору, хлору або броду), оксо, карбокси, трифторметилу, ціано, аміно, гідрокси, нітро, C₁₋₄-алкілу (наприклад, метилу або етилу), C₁₋₄-алкокси (наприклад, метокси або етокси), C₁₋₄-алкоксикарбонілу, C₁₋₄-алкіламіно (наприклад, метиламіно або етиламіно), ди-C₁₋₄-алкіламіно (наприклад, диметиламіно або діетиламіно), або аміно-C₁₋₄-алкілу (наприклад, амінометилу або аміноетилу),

1,4-феніленове кільце сполуки формули (I) є або незаміщеним або заміщене одним або двома заступниками, вибраними з галогену, трифторметилу, трифторметокси, ціано, нітро, C₁₋₄-алкілу, C₂₋₄-алкенилу і C₂₋₄-алкінілу, із заступника (CH₂)_nY¹, в якому n має значення 0-4 і Y¹ вибраний з гідрокси, аміно, карбокси, C₁₋₄-алкокси, C₂₋₄-алкенилокси, C₂₋₄-алкінілокси, C₁₋₄-алкіламіно, ди-C₁₋₄-алкіламіно, піролідін-1-илу, піперидино, морфоліно,

тіоморфоліно, 1-оксотіоморфоліно, 1,1-діоксотіоморфоліно, піперазин-1-илу, 4-C₁₋₄-алкілпіперазин-1-илу, C₁₋₄-алкілтіо, C₁₋₄-алкілсульфінілу, C₁₋₄-алкілсульфонілу, C₂₋₄-алканоламіно, бензамідо, C₁₋₄-алкілсульфонаміді і фенілсульфонаміді, із заступника (CH₂)_nY², в якому n має значення 0-4 і Y² вибраний з карбокси, карбамоїлу, C₁₋₄-алкоксикарбонілу, N-C₁₋₄-алкілкарбамоїлу, N,N-ди-C₁₋₄-алкілкарбамоїлу, піролідін-1-ілкарбонілу, піперидинокарбонілу, морфолінокарбонілу, тіоморфолінокарбонілу, 1-оксотіоморфолінокарбонілу, 1,1-діоксотіоморфолінокарбонілу, піперазин-1-ілкарбонілу, 4-C₁₋₄-алкілпіперазин-1-ілкарбонілу, C₁₋₄-алкілсульфонамідокарбонілу, фенілсульфонамідокарбонілу і бензилсульфонамідокарбонілу, із заступника формули-X³-L²-Y², в якому X³ представляє групу формули CON(R⁵), CON(L²-Y²), C(R⁵)₂O, O, N(R⁵) або N(L²-Y²), L² представляє C₁₋₄-алкілен, Y² має будь-яке із значень, вказаних безпосередньо перед цим, і кожний R⁵ незалежно представляє водень або C₁₋₄-алкіл, і із заступника формули-X³-L²-Y², в якому X³ представляє групу формули CON(R⁵), CON(L³-Y¹), C(R⁵)₂O, O, N(R⁵) або N(L³-Y¹), L³ представляє C₂₋₄-алкілен, Y¹ має будь-яке із значень, вказаних безпосередньо перед цим, і кожний R⁵ незалежно представляє водень або C₁₋₄-алкіл, і де будь-яка гетероциклічна група в заступнику 1,4-феніленового кільця сполук формули (I) необов'язково містить 1 або 2 заступники, вибраних з карбокси, карбамоїлу, C₁₋₄-алкілу, C₁₋₄-алкоксикарбонілу, N-C₁₋₄-алкілкарбамоїлу і N,N-ди-C₁₋₄-алкілкарбамоїлу, і де будь-яка фенільна група в заступнику і 1,4-феніленового кільця сполук формули (I) необов'язково містить 1 або 2 заступники, вибраних з галогену, трифторметилу, ціано, C₁₋₄-алкілу, C₂₋₄-алкенилу, C₂₋₄-алкінілу, C₁₋₄-алкокси, C₂₋₄-алкенилокси і C₂₋₄-алкінілокси,

В представляє СН або N,

гетероциклічне кільце, що містить В, є або незаміщеним або заміщене одним або двома заступниками, вибраними з гідрокси, оксо, карбокси і C₁₋₄-алкоксикарбонілу, або одним з наступних: -(CH₂)_n-R-(CH₂)_n-NRR¹, -CO-R, -CO-NRR¹, -(CH₂)_n-CO-R і -(CH₂)_n-CO-NRR¹,

де n дорівнює 0, 1 або 2, переважно n дорівнює 1 або 2,

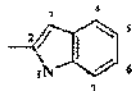
R і R незалежно вибрані з водню, C₁₋₄-алкілу, C₂₋₄-алкенилу, C₂₋₄-алкінілу, гідрокси-C₁₋₄-алкілу, карбокси-C₁₋₄-алкілу і C₁₋₄-алкоксикарбонілу-C₁₋₄-алкілу, або можливо, що R і R можуть разом утворити 5-або 6-членне необов'язково заміщене насичене або частково ненасичене (переважно, ненасичене) гетероциклічне кільце, яке може містити, крім азоту, до якого приєднані R і R¹, 1 або 2 додаткових гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки,

D являє собою 2-індоліл, 2-бензімідазоліл, 2-бензо[b]фураніл, 2-піроло[2,3-b]піридил, 2-фурано[2,3-b]піридил або 6-7Н-циклопента[b]піридил і є незаміщеним або заміщеним одним, двома або трьома заступниками, вибраними з галогену, трифторметилу, трифторметокси, ціано, гідрокси, оксо, аміно, нітро, трифторметилсульфонілу, карбокси, карбамоїлу, C₁₋₄-алкілу, C₂₋₄-алкенилу, C₂₋₄-

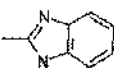
алкілілу, C_{14} -алкокси, C_{24} -алкенілокси, C_{24} -алкінілокси, C_{14} -алкілтіо, C_{14} -алкілсульфінілу, C_{14} -алкілсульфонілу, C_{14} -алкіламіно, C_{14} -диалкіламіно, C_{14} -алкоксикарбонілу, N - C_{14} -алкілкарбамоілу, N,N -ди- C_{14} -алкілкарбамоілу, C_{24} -алканолу, C_{24} -алканоліаміно, β -оксиди- C_{14} -алкілу, C_{14} -алкокси- C_{14} -алкілу, карбокси- C_{14} -алкілу, C_{14} -алкоксикарбоніл- C_{14} -алкілу, карбамоіл- C_{14} -алкілу, N - C_{14} -алкілкарбамоіл- C_{14} -алкілу, N,N -ди- C_{14} -алкілкарбамоіл- C_{14} -алкілу, фенілу, гетероарилу, фенокси, фенілтіо, фенілсульфінілу, фенілсульфонілу, бензилу, бензолу, гетероарилілокси, гетероарилтіо, гетероарилсульфінілу і гетероарилсульфонілу, і де вказаний гетероарильний заступник або гетероарильна група в гетероарилмістячому заступнику являє собою 5-або 6-членне моноциклічне гетероарильне кільце, що містить до 3 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки, і де вказаний фенільний, гетероарильний, фенокси, фенілтіо, фенілсульфінільний, фенілсульфонільний, гетероарилілокси, гетероарилтіо, гетероарилсульфінільний, гетероарилсульфонільний, бензольний або бензольний заступник необов'язково містить 1, 2 або 3 заступники, вибраних з галогену, трифторметилу, ціано, β -оксиди, аміно, нітро, карбокси, карбамоілу, C_{14} -алкілу, C_{14} -алкокси, C_{14} -алкіламіно, C_{14} -диалкіламіно, C_{14} -алкоксикарбонілу, N - C_{14} -алкілкарбамоілу, N,N -ди- C_{14} -алкілкарбамоілу і C_{24} -алканоліаміно,

за винятком сполуки 1-(5-хлорбензофуран-2-илсульфоніл)-4-[4-(4-піридил)бензол]піперазин, і його фармацевтичне прийнятні солі

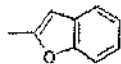
Щоб уникнути сумнівів заступники D показані нижче



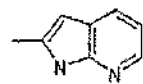
2-індоліл



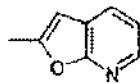
2-бензімідазоліл



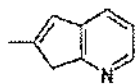
2-бензо[б]фураніл



2-піроло[2,3-б]піридил



2-фуоро[2,3-б]піридил



6,7H-цикловепта[б]піридил

У даній заявці термін "алкіл" включає алкільні групи і з прямим і з розгалуженим ланцюгом, але вказівки на індивідуальні алкільні групи, такі як "пропіл", є специфічними тільки для варіанту з прямим ланцюгом. Аналогічна умова застосовна до інших основних термінів

Повинно бути зрозумілим, що деякі гетероциклічні похідні за даним винаходом можуть існувати як в не сольватованих, так і в сольватованих формах, таких як, наприклад, гідрати. Потрібно врахувати, що винахід охоплює всі такі сольватовані форми, які мають інгібуючу фактор ХА активність

Далі повинно бути зрозуміло, що, оскільки деякі із сполук вказаної вище формули можуть існувати в оптично активних або рацемічних формах завдяки одному або декільком асиметричним атомам вуглецю, винахід охоплює всі такі оптично активні або рацемічні форми, які мають інгібуючу фактор ХА активність. Синтез оптично активних форм може бути проведений стандартними методами органічної хімії, добре відомими з практики, наприклад, шляхом синтезу з оптично активною початковою речовиною або шляхом, розділення рацемічної форми

Щоб уникнути сумнівів, термін "оксо", який використаний тут, означає заступник " $=O$ ". Щоб уникнути сумнівів, заступники на групі А можуть також існувати, якщо можливо, на гетероатомі кільця, так, як, наприклад, в N-оксидах

Переважно, А представляє 5-або 6-членне моноциклічне ароматичне кільце, що містить 1, 2 або 3 атоми азоту в кільці. Переважно, А представляє, піридинільне, піримідинільне, імідазолільне або придазинільне кільце, наприклад, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 3-придазиніл, 4-придазиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 1-імідазоліл або 4-імідазоліл. З них переважними є 4-піримідиніл, 4-придазиніл, 1-імідазоліл, 4-імідазоліл або 4-піридил

Переважними заступниками А є C_{14} -алкіл, оксо, аміно і галоген. Переважними заступниками є C_{14} -алкіл, аміно і галоген. Переважно, А є незаміщеним

Переважно, 1,4-феніленовое кільце сполуки формули (I) є заміщеним карбокси, C_{14} -алкокси або C_{14} -алкоксикарбонілом. Переважно, 1,4-феніленовое кільце сполуки формули (I) є незаміщеним

У переважному аспекті гетероциклічне кільце, утворене R і R на гетероциклічному кільці, що містить В, переважно, вибрано з 1-піролідинілу, 1-імідазолінілу, 1-піперидино, 1-піперазинілу, 4-морфоліно і 4-тіоморфоліно. У переважному аспекті гетероциклічне кільце, утворене R і R¹, є незаміщеним. У альтернативному аспекті кільце, утворене R і R, заміщене 1 або 2 заступниками, вибраними з оксо, гідрокси і карбокси. Переважно, гетероциклічне кільце, що містить В, заміщене оксо, карбокси, C_{14} -алкокси або C_{14} -алкоксикарбонілом. Переважно, гетероциклічне кільце, що містить В, є незаміщеним

Переважно, D заміщене галогеном. Переважно, галогеновим заступником є бром або хлор, і переважно в положенні, еквівалентному положенню 5, якщо вважати за індольним кільцем

Конкретні приклади сполук за винаходом

Взаємодії звичайно проводять в присутності відповідної основи, такої як, наприклад, карбонат лужного або лужноземельного металу, і також переважно проводять у відповідному інертному розчиннику або розріджувачі, наприклад, в метиленхлориді, і при температурі в інтервалі, наприклад, від -78°C до 150°C , звичайно при кімнатній або близькій до кімнатної температури. Відповідною захисною групою для аміно або алкіламіно групи є, наприклад, ацильна група, наприклад, алканільна група, така як ацетил, алкоксикарбонільна група, наприклад,

метоксикарбонільна, етоксикарбонільна або трет-бутоксикарбонільна група, арилметоксикарбонільна група, наприклад, бензилоксикарбонільна або ароільна група, наприклад, бензоїл. Умови зняття захисту для вищезгаданих захисних груп необхідно змінюються в залежності від вибору, захисної групи. Так, наприклад, ацильна група, така як алканойльна або алкоксикарбонільна група, або ароїльна група може бути видалена, наприклад, шляхом гідролізу з відповідною основою, такою як гідроксид лужного металу, наприклад, гідроксид літію або натрію. Альтернативно, ацильна група, така як трет-бутоксикарбонільна група, може бути видалена, наприклад, шляхом обробки відповідною кислотою, такою як хлористоводнева, сірчана, фосфорна кислота або трифтороцтова кислота, і арилметоксикарбонільна група, така як бензилоксикарбонільна група, може бути видалена, наприклад, шляхом підрування на каталізаторі, такому як палладій на вугіллі, або шляхом обробки кислотою Льюїса, наприклад, бор-трис(трифторацетатом). Відповідною альтернативною захисною групою для первинної аміногрупи є, наприклад, фтапоїльна група, яка може бути видалена шляхом обробки алкіламіном, наприклад, диметиламінопропіламіном, або підрозино.

Відповідною захисною групою для гідроксигрупи є, наприклад, ацильна група, наприклад, алканойльна група, така як ацетил, ароїльна група, наприклад, бензоїл, або арилметильна група, наприклад, бензил. Умови зняття захисту для вищезгаданих захисних груп необхідно змінюються в залежності від вибору захисної групи. Так, наприклад, ацильна група, така як алканойльна або ароїльна група, може бути видалена, наприклад, шляхом гідролізу з відповідною основою, такою як гідроксид лужного металу, наприклад, гідроксид літію або натрію. Арилметильна група, така як бензильна група, може бути видалена, наприклад, шляхом підрування на каталізаторі, такому як палладій на вугіллі.

Відповідною захисною групою для карбоксигрупи є, наприклад, етерифікуюча група, наприклад, метильна або етильна група, яка може бути видалена, наприклад, шляхом гідролізу з основою, такою як гідроксид лужного металу, або, наприклад, трет-бутильна група, яка може бути видалена, наприклад, шляхом обробки кислотою, наприклад, органічною кислотою, такою як трифтороцтова кислота, або, наприклад, бензильна група, яка може бути видалена, наприклад, шляхом підрування на каталізаторі, такому як палладій на вугіллі. (b) Взаємодія сполуки формули (IV)



де Z представляє групу, що замінюється, таку як галоген, з активованим похідним кільця A. Відповідні активовані похідні включають металізовані похідні, такі як сполуки з цинком або оловом, і похідні борану. Активована похідна кільця A взаємодіє із сполукою формули (IV) для здійснення поперечного скріплення, де Z

представляє трифлатну або галогенову групу, таку як йод, бром або хлор. Звичайно реакцію каталізують, застосовуючи каталізатори металів перехідного стану, такі як палладій, наприклад, тетра-кис(трифенілфосфін)палладій (O).

Альтернативно, є можливим, щоб кільце A містило групу, що замінюється Z, а фенільне кільце було активованим, реакцію проводять, як описано вище.

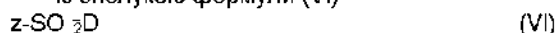
Сполуками формули (IV), які не придатні для такого способу, є ті сполуки, які містять галогеновий заступник в будь-кому з кілець.

(c) Утворення кільця A на сполуках формули (IV), у яких Z представляє функціональну групу, здатну до циклізації. Відповідні реагенти і умови описані в Brederick H, Chem Ber, 96, 1505 (1963), Fuchigami T, Bull Chem Soc Jpn, 49, p 3607 (1976), Huffman, K.R., J Org Chem, 28, p 1812 (1963), Palusso, G., Gazz Chim Ital, 90, p 1290 (1960) і Ainsworth C, J Het Chem, 3, p 470 (1966). Такі реакції особливо підходять для утворення 5-членних A кілець. Відповідні способи синтезу початкових речовин для таких реакцій циклізації описані, наприклад, в Zhang M.Q. et al, J Heterocyclic Chem, 28, 673 (1991) і Kosugi, M., et al, Bull Chem Soc Jpn, 60, 767-768 (1987).

(d) Взаємодія сполуки формули (V)



із сполукою формули (VI)



де Z представляє групу, що замінюється, наприклад, хлор, в умовах, подібних до умов вищеописаного способу (a).

Якщо потрібна фармацевтичне прийнятна сіль сполуки формули (I), вона може бути одержана, наприклад, шляхом взаємодії вказаної сполуки з відповідною кислотою або основою при використанні звичайного методу.

Якщо потрібна оптично активна форма сполуки формули (I), вона може бути одержана, наприклад, шляхом проведення однієї з вищезгаданих процедур при використанні оптично активної початкової речовини або шляхом розділення рацемічної форми вказаної сполуки з використанням звичайних методик, наприклад, шляхом утворення діастереомерних солей, застосування хроматографічної техніки, перетворення з використанням хіральних специфічних ферментативних процесів або шляхом тимчасового введення додаткової хіральної групи для того, щоб полегшити розділення.

Як вказано вище, сполуки формули (I) є інгібіторами ферменту фактор ХА. Ефект цього інгібування може бути продемонстрований при використанні однієї або декількох з стандартних процедур, представлених тут нижче.

a) Оцінка інгібування фактора ХА

Тест-система in vitro заснована на способі Kettner et al, J Biol Chem, 1990, 265, 18289-18297, де різні концентрації випробуваної сполуки розчиняють в буфері рН 7,5, що містить 0,5% поліетиленгліколя (ПЕГ 6000), і інкубують при 37°C з фактором ХА людини (0,001 од/мл, 0,3 мп) протягом 15 хвилин. Додають хромогенний

субстрат S-2765 (KabiVitrum AB, 20мк) і суміш інкубують при 37°C протягом 20 хвилин, в той час як вимірюють поглинання при 450нм. Визначають максимальну швидкість реакції (V_{max}) і порівнюють її з швидкістю для контрольного зразка, що не містить випробуваної сполуки. Інгибуючу активність оцінюють як величину IC_{50} .

b) Оцінка інгибування тромбіну

Повторюють процедуру способу а) за винятком того, що застосовують тромбін людини (0,005од/мл) і хромогенний субстрат S-2238 (KabiVitrum AB, 7мкМ).

c) Оцінка антикоагуляційної активності

Тест-система *in vitro*, в якій відбирають венозну кров людини, пацюка або кролика і вводять безпосередньо в розчин цитрату натрію (3,2г/100мл, 9 частин крові на 1 частину розчину цитрату). Плазму крові готують шляхом центрифугування (1000g, 15 хвилин) і зберігають при 2-4°C. Проводять звичайні тести на протромбіновий час (ПТЧ) в присутності різних концентрацій випробуваної сполуки і визначають концентрацію випробуваної сполуки, необхідну для збільшення вдвічі часу згортання, яку визначимо далі як CT2. У тестах на ПТЧ випробувану сполуку і плазму крові інкубують при 37°C протягом 10 хвилин. Додають тканинний тромбoplastин з кальцієм (Sigma Limited, Poole, England) і визначають утворення фібрину і час, необхідний для утворення тромбу.

d) Розсіяна внутрішньосудинна коагуляція у пацієнтів в тесті на активність *in vivo*. Голодних пацієнтів-самців Alderley Park (300-450г) заздалегідь дозували пероральним годуванням (5мл/кг) сполукою або носієм (5% ДМСО/ПЕГ200) в різний час перед тим, як анестезувати їх за допомогою Interval® (120мг/кг ір). Ліву яремну вену і праву сонну артерію робили доступними і канюлювали. Пробу суцільної крові 1мл відбирали з сонної артерії в 3,2% тринатрійцитрат. Потім 0,5мл суцільної крові обробляли EDTA і використали для підрахунку тромбоцитів, в той час як залишок центрифугували (5хв, 20000g), і отриману плазму заморожували для подальших визначень концентрації ліків, фібриногену або комплексу тромбін-анти тромбін (ТАТ). Рекombінантний фактор тканини людини (Dade Innovin Cat B4212-50), відновлений до специфікації виробника, вводили інфузією (2мл/кг/година) у венозну канюлю протягом 60 хвилин. негайно після закінчення інфузії відбирали пробу 2мл крові і проводили визначення концентрації ліків, фібриногену або комплексу тромбін-анти тромбін (ТАТ), як раніше. Підрахунок тромбоцитів проводили, використовуючи-аналізатор крові Coulter T540. Плазменний фібриноген і рівні ТАТ визначали, використовуючи тест на здатність згущуватися (Sigma Cat 880-B) і ТАТ ELISA (Behring), відповідно. Концентрацію сполуки в плазмі визначали біоаналізом, використовуючи фактор ХА людини і хромогенний субстрат 32765 (Kabi), екстраполювали за стандартною кривою (Fragmin) і виражали в одиницях антифактора ХА. Дані аналізували таким чином, викликаючи тканинним фактором зниження числа тромбоцитів нормалізували за відношенням до

переддозованого числа тромбоцитів, і активність ліків виражали як відсоток інгибування індукованої тканинним фактором тромбоцитопенії в порівнянні з обробленими носієм тваринами. Сполука вважалася активною, якщо спостерігалася статистичне значущо ($p < 0,05$) інгибування тромбоцитопенії, індукованої тканинним фактором.

e) Аналіз антикоагуляційної активності *ex vivo*

Випробувану сполуку вводили внутрішньовенно або перорально групі пацієнтів Вістар Alderley Park. У різний час після цього тварин анестезували, відбирали кров і проводили випробування ПТЧ коагуляції аналогічно тим, які були описані вище.

f) Оцінка *in vivo* антитромбічної активності

Індукували утворення тромбу, використовуючи методику, аналогічну описаній Vogel *et al*, Thromb Research, 1989, 54, 399-410. Групу пацієнтів Вістар Alderley Park анестезували і проводили операцію для того, щоб зробити доступною порожнисту вену. Обхідні вени перев'язували і накладали два вільних шви на відстані 0,7 см навколо виходу порожнистої вени. Випробувані сполуки вводили внутрішньовенно або перорально. У призначений час після цього через яремну вену вводили тканинний тромбoplastин (30мкл/кг) і через 10 секунд обидва шви затягували, щоб викликати закупорку в середині лігатованої частини порожнистої вени. Через 10 хвилин лігатовану тканину вирізали, виділяли з неї тромб, промочили його фільтрувальним папером і зважували.

Приклад 1 показав значення IC_{50} в досліді a) 0,005мкМ і в досліді b) CT2 (ПТЧ) проти тромбіну людини 15мкМ.

Об'єктом винаходу є застосування сполуки формули (I) або його фармацевтичне прийнятної солі для медичної терапії.

Відповідно до іншої відмітної ознаки винаходу запропонована фармацевтична композиція, яка включає гетероциклічну похідну формули (I) або її фармацевтичне прийнятну сіль в поєднанні з фармацевтичним прийнятним розріджувачем або носієм.

Композиція може бути в формі, придатній для перорального застосування, наприклад, таблетки, капсули, водний або масляний розчин, суспензія або емульсія, для зовнішнього застосування, наприклад, крем, мазь, гель або водний або масляний розчин або суспензія, для назального застосування, наприклад, понюшки, спрей для носа або краплі для носа, для вагінального або ректального застосування, наприклад, свічки, для введення інгаляцією, наприклад, у вигляді дрібно подрібненого порошку, такого як сухий порошок, мікрокристалічної форми або рідкого аерозолу, для під'язичного або защичного застосування, наприклад, таблетки або капсули, або для парентерального введення (включаючи внутрішньовенне, підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньосудинне або інфузію), наприклад, стерильні водні або масляні розчини або суспензії. Звичайно вищезгадані композиції можуть бути приготовані звичайним чином, використовуючи звичайні допоміжні речовини.

Кількість активного інгредієнта (тобто гетероциклічної похідної формули (15) або її фармацевтично прийнятної солі), яка об'єднана з одним або декількома допоміжними речовинами для отримання одиничної дозованої форми, повинна обов'язково варіюватися в залежності від суб'єкта, що піддається лікуванню і конкретного способу введення. Наприклад, форма, призначена для перорального введення людині повинна, звичайно містити, наприклад, від 0,5мг до 2г активного агента, компаундованого з відповідною кількістю допоміжних речовин, що звичайно вживається, вміст яких може варіюватися від приблизно 5 до приблизно 98 відсотків за вагою від загальної композиції. Одиничні дозовані форми повинні в загальному випадку містити від приблизно 1мг до приблизно 500мг активного інгредієнта.

Згідно з ще однією ознакою винаходу запропонована гетероциклічна похідна формули (I) або його фармацевтично прийнятна сіль для застосування в способі лікування організму людини або тварини шляхом терапії.

Винахід також включає застосування такого активного інгредієнта при виробництві ліків для використання при

(i) продукуванні ефекту інгібування фактора ХА,

(ii) продукуванні антикоагулянтного ефекту,

(iii) продукуванні антитромбоцитичного ефекту,

(iv) лікуванні захворювання або медичного стану, медійованого фактором ХА,

(v) лікуванні захворювання або медичного стану, медійованого тромбозом,

(vi) лікуванні коагуляційних розладів і/або

(vii) лікуванні тромбозу або емболії, в які залучена медійована фактором ХА коагуляція.

Винахід також включає спосіб продукування вищеописаного ефекту або лікування вищеописаного захворювання або розладу, який включає введення потребуючий в такому лікуванні теплокровній тварині ефективної кількості вищеописаного активного інгредієнта.

Розмір дози сполуки формули (I) для терапевтичних або профілактичних цілей буде, природно, залежить від природи і медичного стану, віку і статі, підлягаючої лікуванню тварини або пацієнта і способу введення згідно з добре відомими принципами медицини. Як згадувалося вище, сполуки формули (I) можуть використовуватися при лікуванні або запобіганні багатьом медичним розладам, при яких показана антикоагулянтна терапія. При застосуванні сполуки формули (I) для такої мети вона повинна, звичайно, вводитися так, щоб приймалася перорально щоденна доза в інтервалі, наприклад, від 0,5 до 100мг/кг маси тіла в день, дана, якщо потрібно, в розділених дозах. Звичайно повинні вводитися менші дози, якщо застосовують парентеральне введення, наприклад, при внутрішньовенному введенні звичайно потрібно застосовувати, наприклад, від 0,01 до 10мг/кг маси тіла в день. Для переважних і особливо переважних сполук за винаходом звичайно повинні застосовуватися більш низькі дози, наприклад, щоденна доза в інтервалі, наприклад,

від 0,1 до 10мг/кг ваги тіла в день. У загальному випадку інтервал переважних доз для перорального або парентерального введення повинен бути від 0,01 до 10мг/кг ваги тіла в день.

Хоча сполуки формули (I) передусім мають цінність як терапевтичні або профілактичні агенти для застосування у теплокровних тварин, включаючи людину, вони також можуть використовуватися, де потрібно отримати антикоагуляційний ефект, наприклад в процесі ек vivo зберігання суцільної крові або при розробці біологічних тестів для сполук, що мають антикоагуляційні властивості.

Сполуки за винаходом можуть вводитися як єдині ліки або вони можуть вводитися в поєднанні з іншими фармакологічно активними агентами, такими як тромболітичні агенти, наприклад, активатор плазміногену тканини або похідні його або стрептокінази. Сполуки за винаходом можуть також вводитися, наприклад, разом з відомим інгібитором агрегації тромбоцитів (наприклад, аспирин, антагоністом тромбосану або інгібитором синтази тромбосану), відомим гіполіпомічним агентом або відомим антигіпертензивним агентом.

Винахід проілюстрований далі в наступних прикладах, в яких, якщо не вказано інакше

(i) виходи приведені тільки для ілюстрації і не обов'язково представляють максимум досяжності,

(ii) кінцеві продукти мають задовільні показники мікроаналізу, і їх структури були підтверджені ядерно-магнітним резонансом (ЯМР) і мас-спектральними методами (МС). Значення хімічного зсуву вимірювали за дельта-шкалою, використані наступні скорочення: s - синглет, d - дублет, t - триплет, kv - кuartет, m - мультиплет,

(iii) проміжні сполуки, як правило, характеризувалися неповністю, і чистоту оцінювали за аналізами методами тонкошарової хроматографії, інфрачервоної спектроскопії (14) або ЯМР і

(iv) температури плавлення визначали, використовуючи автоматичний прилад для визначення температур плавлення Mettler SP62 або прилад з масляною банею, температури плавлення кінцевих продуктів формули I в більшості випадків визначали після кристалізації із звичайних органічних розчинників, таких як етанол, метанол, ацетон, ефір або гексан, індивідуальних або змішаних.

Приклад 1 1-(5-хлорбензо[b]фуран-2-ілсульфоніл)-4-[4-(4-пиридил)-бензоіл]пиперазин

Суспензію, що перемішується 4-(4-пиридил)бензойної кислоти (133мг, 0,67ммоль) в диметилформаміді (5мл) послідовно обробляли 1-гідроксибензотриазолгідратом (HOBt, 108мг, 0,8ммоль), гідрохлоридом 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду (EDAC, 153мг, 0,8ммоль) і 1-(5-хлорбензо[b]фуран-2-ілсульфоніл) пиперазином (201мг, 0,67ммоль). Після перемішування протягом ночі розчинник видаляли у вакуумі і залишок хроматографували (жорстко кремнію Merck Art 9385, елюювали дихлорметаном, що містить 2% об/об метанолу), отримуючи

1-(5-хлорбензо[b]фуран-2-ілсульфоніл)-4-[4-(4-пиридил)бензоіл]пиперазин у

вигляді безбарвної твердої речовини (40мг), ^1H ЯМР (CDCl_3) 3,2-3,4 м д (шир с, 4H), 3,6-4,0 м, д (шир с, 4H), 7,35 м д (с, 1H), 7,5 м д (м, 8H), 7,7 м д (м, 3H), 8,7 м д (д, 2H), $\text{MS} (\text{M}+\text{H})^+$ 482/484

Необхідну початкову речовину 1-(5-хлорбензо[*b*]фуран-2-ілсульфоніл)піперазин готували таким чином. Суспензію, що перемішується піперазину (1,15г, 13,4ммоль) і триетиламіну (4,7мл, 48,5ммоль) в дихлорметані (30мл) охолоджували до -5°C і додавали розчин 5-хлорбензо[*b*]фуран-2-сульфонілхлориду (1,69г, 7,8ммоль) в дихлорметані (10мл). Перемішування продовжували протягом 15 хвилин, і потім реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом 2 годин при перемішуванні. До реакційної суміші додавали воду і органічний шар відділяли, його промивали водою (двічі), сольовим розчином (один раз), потім сушили (MgSO_4), фільтрували і випаровували, отримуючи жовту смолу, її хроматографували (окис кремнію Merck Art 9385, елюювані дихлорметаном, що містить збільшену кількість метанолу, до 10% об/об), отримуючи жовту тверду речовину, розтирання з діетиловим ефіром дало 1-(5-хлорбензо[*b*]фуран-2-ілсульфоніл)піперазин у вигляді безбарвної твердої речовини (1,11 г), яку використали без додаткового очищення, ^1H ЯМР (CDCl_3) 2,8-3,0 м д (т, 4H), 3,2-3,4 м д (т, 4H), 7,3 м д (с, 1H), 7,45 м д (дд, 2H), 7,7 м д (с, 1H), $\text{MS} (\text{M}+\text{H})^+$ 301/303

Необхідну початкову речовину 5-хлорбензо[*b*]фуран-2-сульфонілхлорид готували як описано в Європейській патентній заявці 0 355 827 (Mochida, Hydantoine derivatives)

ПРИКЛАД 2

1-(5-хлорбензо[*b*]фуран-2-ілсульфоніл)-4-[4-(1-імідазоліл)бензоіл]-піперазин

До суспензії гідрохлориду 4-(1-імідазоліл)бензойної кислоти (225мг, 1ммоль) в диметилформаміді (8мл) додавали 1-(5-хлорбензо[*b*]фуран-2-ілсульфоніл)піперазин (315мг, 1,05ммоль), 1-гідроксибензотриазолгідрат (150мг, 1ммоль), триетиламін (0,2мл, 1,5ммоль) і гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодиміду (EDAC, 210мг, 1,1ммоль) і отриману суспензію перемішували протягом ночі. Реакційну суміш виливали на воду, тверду речовину, що випала в осад відфільтровувати і промивали водою, отримуючи (після сушки) 550мг безбарвної твердої речовини. Цю речовину очищали флеш-хроматографією, використовуючи колонку ISOLUTE з 20 г окислу кремнію, елюювану дихлорметаном, що містить метанол (2,5%), отримуючи 330мг практично чистого продукту. Його кристалізували з 2-пропанолу, отримуючи (220мг, вихід 47%) 1-(5-хлорбензо[*b*]фуран-2-ілсульфоніл)-4-[4-(1-імідазоліл)бензоіл]піперазин у вигляді безбарвних призм, т пл 175-177T, ^1H ЯМР (d_6 ДМСО) 3,3 м д (гострий с, 4H), 3,4-3,8 м д (шир с, 4H), 7,1 м д (с, 1H), 7,55 м д (д, 2H), 7,6 м д (дд, 1H), 7,7 м д (м, 3H), 7,8 м д (м, 2H), 7,9 м д (д, 1H), 8,3 м д (с, 1H), $\text{MS} (\text{M}+\text{H})^+$ 470/472

Необхідна початкова речовина 4-(1-імідазоліл)бензойна кислота може бути отримана як описано в J Med Chem 33 1091 (1990)

Приклад 3

1-(5-хлоріндол-2-ілсульфоніл)-4-[4-(4-придил)бензоіл]-піперазин

Суспензію, що перемішується 4-(4-придил)бензойної кислоти (252мг, 1,27ммоль) в диметилформаміді (10мл) послідовно обробляли 1-(5-хлоріндол-2-ілсульфоніл)піперазином (380мг, 1,27ммоль), 1-гідроксибензотриазолгідратом (НОВТ, 271мг, 1,77ммоль), і гідрохлоридом 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодиміду (EDAC, 291мг, 1,52ммоль). Після перемішування протягом ночі розчинник видаляли під вакуумом і залишок виливали в дихлорметан (50мл). Його послідовно промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, водою і сольовим розчином. Випаровування розчинника дало залишок, який хроматографували (MPLC на окислі кремнію Merck Art 9385, градієнтне елюювання дихлорметаном, що містить 0-3,5% об/об метанолу), отримуючи після кристалізації з ацетону 1-(5-хлоріндол-2-ілсульфоніл)-4-[4-(4-придил)бензоіл]-піперазин у вигляді безбарвних кристалів (244мг), т пл 185-188 $^\circ\text{C}$, ^1H ЯМР (d_6 ДМСО) 3,0-3,2 м д (шир с, 4H), 3,4-3,8 м д (шир с, 4H), 7,0 м д (с, 1H), 7,3 м д (дд, 1H), 7,5 м д (м, 3H), 7,7 м д (м, 2H), 7,8 м д (м, 3H), 8,6 м д (м, 2H), 12,4 м д (шир с, 1H), спектр також включав сигнал, зумовлений ацетоном, приблизно 0,5 мол екв.

Мікроаналіз для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}$ 0,5 $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$

знайдено С, 59,9, Н, 4,4, N, 10,6, S, 6,1 %

розраховано С, 60,1, Н, 4,7, N, 11,0, S, 6,3 %, $\text{MS} (\text{M}+\text{H})^+$ 481/483

Необхідну початкову речовину 1-(5-хлоріндол-2-ілсульфоніл)піперазин готували наступним чином. 1-(1-бензолсульфоніл)-5-хлоріндол-2-ілсульфоніл)піперазин (4,15г, 9,44ммоль) обробляли розчином гідроксиду натрію (32мл 2,5М), отримуючи жовту суспензію, її нагрівали до 80 $^\circ\text{C}$ при інтенсивному перемішуванні і перемішували протягом 45хв, отримуючи повне розчинення. Розчин охолоджували до кімнатної температури і обережно обробляли концентрованою хлористоводневою кислотою до рН 8, одержаний осад відфільтровували, промивали водою і сушили, отримуючи 1-(5-хлоріндол-2-ілсульфоніл)піперазин у вигляді блідо-жовтої твердої речовини, ^1H ЯМР (d_6 ДМСО) 2,75 м д (м, 4H), 2,9 м д (м, 4H), 7,0 м д (с, 1H), 7,3 м д (дд, 1H), 7,5 м д (д, 1H), 7,8 м д (д, 1H), $\text{MS} (\text{M}+\text{H})^+$ 300/302

Необхідну початкову речовину 1-(1-бензолсульфоніл)-5-хлоріндол-2-ілсульфоніл)піперазин готували таким чином. Розчин 1-бензолсульфоніл-5-хлоріндол-2-ілсульфонілхлориду (10,0г, 25,6ммоль) в дихлорметані (100мл) додавали по краплях при перемішуванні до розчину піперазину (13,23г, би екв) в дихлорметані (200мл), і суміш додатково перемішували протягом 2 годин. Потім реакційну суміш промивали водою (3x200мл), сушили (папір Phase-Separating) і випаровували, отримуючи червоне масло, яке очищали флеш-хроматографією, використовуючи окис кремнію (Merck, Art 9385), елюючи дихлорметаном, що містить метанол (0-6%), отримуючи 1-(1-бензолсульфоніл)-5-хлоріндол-2-ілсульфоніл)піперазин у вигляді безбарвної

твердої речовини, ^1H ЯМР (CDCl_3) 2,95 м д (м, 4Н), 3,4 м д (м, 4Н), 7,4 м д (м, 4Н), 7,55 м д (м, 2Н), 8,0 м д (д, 2Н), 8,0 м д (д, 1Н), МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 440/442

Необхідна початкова речовина 1-бензолсульфоніл-5-хлоріндол-2-ісульфонілхлорид може бути одержана способом, аналогічним описаному в J Med Chem 33 1091 (1990), виходячи з 5-хлоріндолу

Приклад 4

1-(5-хлоріндол-2-ісульфоніл)-4-[4-(4-пиримідил)бензоіл]-піперазин

Повністю, аналогічним методом, виходячи з 4-(4-пиримідил)бензойної кислоти, одержували 1-(5-хлоріндол-2-ісульфоніл)-4-[4-(4-пиримідил)бензоіл]піперазин у вигляді безбарвних кристалів (230мг) з ацетону, т пл 229-230°C, ^1H ЯМР (d_6 , DMCO) 3,0-3,2 (шир с, 4Н), 3,4-3,8 м д (шир с, 4Н), 7,0 м д (с, 1Н), 7,3 м д (дд, 1Н), 7,5 м д (м, 3Н), 7,8 м д (с, 1Н), 8,1 м д (д, 1Н), 8,2 м д (д, 2Н), 8,9 м д (д, 1Н), 9,3 м д (с, 1Н), 12,4 м д (шир с, 1Н), спектр також включав сигнал, зумовлений ацетоном, приблизно 0,2 мол екв,

Мікроаналіз

знайдено С, 56,7, Н, 4,2, N, 14,2, S, 6,5 %, для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3\text{ClS}$ 0,2 $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$

розраховано С, 57,1, Н, 4,2, N, 14,1, S, 6,5 %, МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 482/484

Приклад 5

1-(5-хлоріндол-2-ісульфоніл)-4-[4-(4-придазиніл)бензоіл]-піперазин

Повністю аналогічним методом, виходячи з 4-(4-пиримідил)бензойної кислоти, одержували 1-(5-хлоріндол-2-ісульфоніл)-4-[4-(4-придазиніл)бензоіл]піперазин у вигляді безбарвних кристалів (370мг) з ацетону, т пл 170-172°C, ^1H ЯМР (d_6 , DMCO) 3,0-3,2 м д (шир с, 4Н), 3,4-3,8 м д (шир с, 4Н), 7,0 м д (с, 1Н), 7,3 м д (д, 1Н), 7,5 м д (м, 3Н), 7,8 м д (с, 1Н), 7,95 м д (д, 2Н), 8,0 м д (дд, 1Н), 9,3 м д (д, 1Н), 9,6 м д (с, 1Н), 12,4 м д (шир с, 1Н), спектр також включав сигнал, зумовлений ацетоном, приблизно 1,0 мол екв, МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 482/484

Приклад 6

1-(5-хлоріндол-2-ісульфоніл)-4-[4-(1-імідазоліл)бензоіл]-піперазин

Повністю аналогічним методом, виходячи з 4-(1-імідазоліл)бензойної кислоти, одержували 1-(5-хлоріндол-2-ісульфоніл)-4-[4-(1-імідазоліл)бензоіл]піперазин (375мг, вихід 60%) у вигляді безбарвних кристалів з ацетону, т пл 155-165°C, ^1H ЯМР (d_6 , DMCO) 3,0-3,2 м д (шир с, 4Н), 3,4-3,8 м д (шир с, 4Н), 7,0 м д (с, 1Н), 7,1 м д (с, Ш), 7,3 м д (дд, 1Н), 7,5 м д (м, 1Н), 7,7 м д (д, 2Н), 7,8 м д (м, 2Н), 8,3 м д (с, 1Н), 12,4 м д (шир с, 1Н), спектр також включав сигнал, зумовлений ацетоном, приблизно 0,05 мол екв, МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 470/472

Приклад 7

1-(6-хлоріндол-2-ісульфоніл)-4-[4-(4-придил)бензоіл]-піперазин

Повністю аналогічним методом, виходячи з 4-(4-придил)бензойної кислоти, одержували 1-(6-хлоріндол-2-ісульфоніл)-4-[4-(4-придил)бензоіл]піперазин (145мг) у вигляді

безбарвних кристалів з ацетону, т пл 231-234°C, ^1H ЯМР (d_6 , DMCO) 3,0-3,2 м д (шир с, 4Н), 3,4-3,8 м д (шир с, 4Н), 7,1 м д (с, 1Н), 7,2 м д (дд, 1Н), 7,5 м д (м, 3Н), 7,7 м д (м, 3Н), 7,8 м д (д, 2Н), 8,6 м д (д, 2Н), 12,4 м д (шир с, 1Н), спектр також включав сигнал, зумовлений ацетоном, приблизно 0,25 мол екв, МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 481/483

Необхідна початкова речовина 1-(6-хлоріндол-2-ісульфоніл)піперазин одержували таким чином 1-(1-бензолсульфоніл-6-хлоріндол-2-ісульфоніл)піперазин (500мг, 1,18ммоль) обробляли розчином гідроокису натрію (4мл 10М розчину), і суспензію кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і обережно обробляли концентрованою хлористоводневою кислотою до рН 8, одержаний осад відфільтровували, промивали водою і сушили, отримуючи 1-(6-хлоріндол-2-ісульфоніл)піперазин у вигляді блідо-жовтої твердої речовини, яку використали без додаткового очищення, ^1H ЯМР (d_6 , DMCO) 3,1 м д (м, 4Н), 3,2 м д (м, 4Н), 7,1 м д (с, 1Н), 7,2 м д (дд, 1Н), 7,5 м д (с, 1Н), 7,7 м д (д, 1Н) спектр містив також сигнали, зумовлені бензолсульфою кислотою (приблизно 25% моль), МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 300/302

Необхідну початкову речовину 1-(1-бензолсульфоніл-6-хлоріндол-2-ісульфоніл)піперазин готували таким чином. Розчин 1Н бензолсульфоніл-6-хлоріндол-1Н-ісульфонілхлориду (5,0г, 12,8ммоль) в дихлорметані (50мл) додавали по краплях при перемішуванні до розчину піперазину (6,62г, бека) в дихлорметані (100мл), і суміш додатково перемішували протягом 4 години до утворення жовтого розчину. Потім її випаровували і сушили протягом ночі під глибоким вакуумом. Залишок очищали флеш-хроматографією, використовуючи окис кремнію (Merck, Art 9385), елюючи дихлорметаном, що містить метанол (0-8%), отримуючи 1-(1-бензолсульфоніл-6-хлоріндол-2-ісульфоніл)піперазин у вигляді білуватої твердої речовини (3,68г, вихід 68%), ^1H ЯМР (CDCl_3) 2,75 м д (м, 4Н), 3,3 м д (м, 4Н), 7,45 м д (д, 1Н), 7,6 м д (м, 3Н), 7,7 м д (м, 1Н), 7,75 м д (д, 1Н), 8,0 м д (д, 2Н), 8,15 м д (с, 1Н), МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 440/442

Необхідна початкова речовина 1-бензолсульфоніл-6-хлоріндол-2-ісульфонілхлорид може бути отримана способом, аналогічним описаному в J Med Chem 33 749 (1990), виходячи з 6-хлоріндолу

Приклад 8

1-(5-хлорбензімідазол-2-ісульфоніл)-4-[4-(4-придил)бензоіл]-піперазин

Розчин 1-(5-хлорбензімідазол-2-ісульфоніл)-4-(трет-бутилоксикарбоніл)піперазину (860мг, 2,15ммоль) в суміші дихлорметан/метанол (15мл суміші 1:1) обробляли надлишком газоподібного хлористого водню у вигляді насиченого розчину в етилацетаті. Після перемішування протягом 4 години розчинник видаляли під вакуумом і залишок сушили під глибоким вакуумом. Потім залишок суспендували в ДМФ і послідовно обробляли 4-(4-придил)бензойною кислотою (428мг, 2,15ммоль), триетиламіном (0,6мл,

4,3ммоль) і дихлоридом 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбоімиду (EDAC, 495мг, 2,68ммоль). Після перемішування протягом ночі розчинник видаляли під вакуумом і залишок виливали на дихлорметан (50мл). Його послідовно промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, водою і сольовим розчином. Випаровування розчинника дає залишок, який очищали хроматографією (MPLC на окисі кремнію Merck Art 9385 при градієнтному елюванні етилацетатом, що містить 0-8,0% метанолу), отримуючи 1-(5-хлорбензімідазол-2-ілсульфоніл)-4-[4-(4-піридил)бензоіл]піперазин у вигляді безбарвних кристалів (370мг, г) з етанолу, тпл 242-244°C, ¹H ЯМР (d₆, ДМСО) 3,0-3,4 мд (шир с, 4H), 3,4-3,8 мд (шир с, 4H), 7,4 мд (д, 1H), 7,5 мд (д, 2H), 7,6-7,8 мд (м, 4H), 7,85 мд (д, 2H), 8,6 мд (д, 2H), 14,0 мд (шир с 1H), МС (M+H)⁺ 482/484.

Необхідну початкову речовину 1-(5-хлорбензімідазол-2-ілсульфоніл)-4-(трет-бутилоксикарбоніл)піперазин готували таким чином. Суспензію 5-хлор-2-полбензімідазолу (500мг, 2,71ммоль) в оцтовій кислоті (2,5мл) і воді (10мл) охолоджували до 5°C, і через неї повільно пробубльовували газоподібний хлор, підтримуючи температуру нижчу за 7°C. Потік хлору підтримували доти, поки не припинялося його поглинання, і потім протягом 15хв додатково, після чого реакційну суміш продували аргоном. Суспензію відфільтровували, швидко промивали водою і потім малими порціями додавали до охолодженого (5°C) розчину, N-Вос піперазину, що перемішується (1,26г, 6,78ммоль) в дихлорметані (20мл). Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляли додатковим дихлорметаном (30мл) і промивали послідовно розчином лимонної кислоти (30мл, 1M), насиченим сольовим розчином (30мл), водою (2x30мл) і насиченим сольовим розчином (30мл). Розчин сушили (папір Phase-Sep) і випаровували, отримуючи 1-(5-хлорбензімідазол-2-ілсульфоніл)-4-(трет-бутилоксикарбоніл)піперазин у вигляді коричневої піни (880мг, вихід 81%), яку використовували без додаткового очищення, ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,4 мд (с, 9H), 3,4 мд (м, 4H), 3,6 мд (м, 4H), 7,4 мд (д, 1H), 7,4-7,6 мд (шир с, 1H), 7,7-7,9 мд (шир с, 1H), МС (M+H)⁺ 401/403 (w), (M+H-56)⁺ 345/347 (s).

Приклад 9

1-(5-броміндол-2-ілсульфоніл)-4-[4-(4-піридил)бензоіл]-піперазин

Методом, аналогічним описаному в прикладі 3, виходячи з 4-(4-піридил)бензойної кислоти (199мг, 1ммоль) і 1-(5-броміндол-2-ілсульфоніл)піперазину (344мг, 1ммоль, 1мол екв) одержували соль метансульфонової кислоти і 1-(5-броміндол-2-ілсульфоніл)-4-[4-(4-тридил)бензоіл]піперазину (155мг), ¹H ЯМР (d₆, ДМСО) 2,3 (с, 3H), 3,0-3,3 (шир д, 4H), 3,4-3,8 (шир д, 4H), 7,0 (д, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,6 (д, 2H), 7,95 (с, 1H), 8,0 (д, 2H), 8,25 (д, 2H), 8,9 (д, 2H), 12,4 (с, 1H), були присутнім також сигнали, зумовлені етанолом (0,15 мол екв), МС

(M+H)⁺ 525/527

Приклад 10

1-(5-хлоріндол-2-ілсульфоніл)-4-[4-(6-оксо-1H-придазин-3-ил)бензоіл]піперазин

Методом, аналогічним описаному в прикладі 3, виходячи з 4-(6-оксо-1H-придазин-3-ил)бензойної кислоти (302мг, 1,4ммоль) і 1-(5-хлоріндол-2-ілсульфоніл)піперазину (419мг, 1,4ммоль, 1 мол екв), одержували 1-(5-хлоріндол-2-ілсульфоніл)-4-[4-(6-оксо-1H-придазин-3-ил)бензоіл]піперазин (234мг) у вигляді білуватої твердої речовини. ¹H ЯМР (300мгц, d₆, ДМСО) 3,1 (с, 4H, під H₂O), 3,6 (шир с, 4H), 6,9 (д, 1H), 7,0 (с, 1H), 7,3 (дд, 1H), 7,4 (д, 2H), 7,5 (д, 1H), 7,8 (с, 1H), 7,9 (д, 2H), 8,0 (д, 1H), 12,2 (шир с, 1H), 13,1 (шир с, 1H), були присутнім також сигнали, зумовлені дихлорметаном (1мол екв), МС (MH) - 496/498

4-(3-1H-піразин-6-оніл)бензойну кислоту готували способом, описаним Coates, W.J., McKillop, A., Synthesis, 1993, 334-342

Приклад 11

Спосіб А

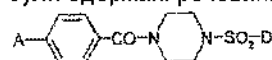
Реакцію проводять способом, аналогічним описаному в прикладі 2, використовуючи відповідні початкові речовини

Спосіб В

У типовому прикладі надлишок газоподібного метиламіну (або іншого відповідного аміну) додавали до розчину 1-(5-хлоріндол-2-ілсульфоніл)-4-[(β-метилсульфоніл)піримидин-4-ил]бензоіл]піперазину (або 2-метилсульфонілпіримідинильного ізомеру) в ТГФ або іншому відповідному розчиннику. Розчин перемішували при кімнатній або підвищеній температурі доти, поки аналіз ТШХ не показував, що початковий матеріал витрачений. Розчин концентрували під вакуумом і залишок очищали колоночною хроматографією на окисі кремнію. Там, де потрібно, отриману вільну основу розчиняли в суміші дихлорметан/метанол 2:1 (20мл) і обробляли надлишком хлористого водню в метанолі. Суміш концентрували під вакуумом, одержуючи продукт у вигляді майже безбарвної піни, яку можна було кристалізувати, звичайно з водного етанолу.

Спосіб С

До розчину 1-(5-хлоріндол-2-ілсульфоніл)-4-[(2-трет-бутилоксипіримидин-4-ил)бензоіл]піперазину (200мг, 0,361ммоль) в дихлорметані і метанолі (10мл суміші 4:1) додавали розчин хлористого водню в метанолі (0,40мл-4,5М, 1,8ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1г. Розчинник видаляли під вакуумом і залишок кристалізували з етанолу, одержуючи 1-(5-хлоріндол-2-ілсульфоніл)-4-[(2-гідроксипіримидин-4-ил)бензоіл]піперазин у вигляді безбарвної твердої речовини. Вищеописаними способами були одержані речовини в наступних прикладах



№ п/п	A	D	Спосіб	МС m/z	¹ H ЯМР (ЯМР, розчинник)
1	4- пиридил	7- фтор-2-индол	A	(M+H) ⁺ 465	¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) 3,0-3,2 мд (шир с,4H), 3,4-3,7 мд (шир с,4H), 7,0 мд (с,1H), 7,2 мд (т з д,1H), 7,5 мд (м,4H), 7,7 мд (д,2H), 7,8 мд (д,2H), 8,6 мд (д,2H), 12,3 мд (шир с,1H), спектр також містить сигнали, зумовлені присутністю ацетону (0,33 мол ека)
2	4- пиридил	5- бром-2-индол	A	(M+H) ⁺ 525/527	¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) 2,3 мд (с,3H), 3,3-3,5 мд (шир с,4H), 3,5-3,8 мд (шир с,4H), 7,0 мд (с,1H), 7,4 мд (с,2H), 7,6 мд (д,2H), 7,9 мд (с,1H), 8,0 мд (д,2H), 8,3 мд (д,2H), 8,9 мд (д,2H), 12,3 мд (шир с,1H), спектр також містить сигнали, зумовлені присутністю етанолу (0,15 мол ека)
3	2- пиридил	5- хлор-2-индол	A	(M+H) ⁺ 481/483	¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) 3,0-3,2 мд (шир с,4H), 3,4-3,8 мд (шир с,4H), 7,0 мд (с,1H), 7,3 мд (м,2H), 7,5 мд (м,3H), 7,8 мд (с,1H), 7,9 мд (м,1H), 8,0 мд (д,1H), 8,1 мд (д,2H), 8,7 мд (д,1H), 12,4 мд (шир с,1H), спектр також містить сигнали, зумовлені присутністю етанолу (1 мол ека)
4	1- имідазол	5- бром-2-индол	A	(M+H) ⁺ 514/516	¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) 2,9-3,2 мд (шир с,4H), 3,2-3,8 мд (шир с,4H), 7,0 мд (с,1H), 7,4 мд (д,2H), 7,6 мд (д,2H), 7,8 мд (с,1H), 7,9 мд (с,1H), 8,3 мд (с,1H), 9,6 мд (с,1H), 12,4 мд (шир с,1H), спектр також містить сигнали, зумовлені присутністю етанолу (0,15 мол ека)
5	2- метил-1-имідазол	5- хлор-2-индол	A	(M+H) ⁺ 484/486 (хCl)	¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) 2,54 мд (с,3H), 3,14 мд (с,4H), 3,56 мд (с,4H), 7,01 мд (с,1H), 7,29 мд (д,1H), 7,32 мд (д,1H), 7,61 мд (м,6H), 7,74 мд (с,2H)
6	2- имідазол	5- хлор-2-индол	A	(M+H) ⁺ 470/472 (хCl)	¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) 2,54-3,19 мд (шир с,4H), 3,67 мд (шир с,4H), 7,01 мд (с,1H), 7,31 мд (дхл,1H), 7,50 мд (д,1H), 7,60 мд (д,2H), 7,78 мд (д,2H), 7,80 мд (с,1H), 8,14 мд (д,2H), 12,41 (шир с,1H)
7	4- имідазол	5- хлор-2-индол	A	(M+H) ⁺ 470/472	¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) 3,05-3,15 мд (шир с,4H), 3,5-3,7 мд (шир с,4H), 7,0 мд (с,1H), 7,3 мд (д,2H), 7,5 мд (м,3H), 7,8 мд (м,3H), 8,15 мд (с,1H), 9,0 мд (с,1H), 12,4 мд (шир с,1H)
8	4- имідазол	5- бром-2-индол	A	(M+H) ⁺ 514/516	¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) 2,3 мд (с,3H), 3,2-3,8 мд (шир с,8H), 7,0 мд (с,1H), 7,45 мд (д,2H), 7,5 мд (д,2H), 7,8 мд (д,2H), 7,9 мд (с,1H), 8,2 мд (с,1H), 9,2 мд (с,1H), 12,4 мд (с,1H)
9	1- метил-4-имідазол	5- хлор-2-индол	A	(M+H) ⁺ 484/486	¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) 3,0-3,2 мд (шир с,4H), 3,3-3,8 мд (шир с,4H), 3,9 мд (с,3H), 7,0 мд (с,1H), 7,3 мд (д,1H), 7,5 мд (м,3H), 7,8 мд (с,1H), 7,9 мд (д,2H), 8,2 мд (с,1H), 9,15 мд (с,1H), 12,4 мд (шир с,1H), спектр також містить сигнали, зумовлені присутністю етанолу (0,5 мол ека)
10	2- метил-4-имідазол	5- хлор-2-бензофуран	A	(M+H) ⁺ 485/487	¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) 2,6 мд (с,3H), -3 мд (шир с,4H), 3,4-3,8 мд (шир с,4H), 7,5 мд (д,2H), 7,6 мд (дхл,1H), 7,65 мд (с,1H), 7,8 мд (м,3H), 7,9 мд (д,1H), 8,1 мд (с,1H)
11	2- метил-4-имідазол	5- хлор-2-индол	A	(M+H) ⁺ 484/486	¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) 2,3 мд (с,3H), 3,0-3,1 мд (шир с,4H), 3,5-3,7 мд (шир с,4H), 7,0 мд (с,1H), -7,3 мд (м,3H), 7,5 мд (д,2H), 7,7 мд (шир с,2H), 7,8 мд (д,1H), 11,85 мд (шир с,1H), 12,4 мд (шир с,1H)
12	2- метил-4-имідазол	5- бром-2-индол	A	(M+H) ⁺ 528/530	¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) 2,6 мд (с,3H), 3,0-3,2 мд (шир с,4H), 3,6-3,9 мд (шир с,4H), 7,0 мд (с,1H), 7,4-7,5 мд (м,4H), 7,85 мд (д,2H), 7,95 мд (с,1H), 8,1 мд (с,1H), 12,4 мд (с,1H), 14,3-15,0 мд (шир с,1H), спектр також містить сигнали, зумовлені присутністю етанолу (0,5 мол ека)
13 2	2-аміно-4-имідазол	5- хлор-2-индол	A	(M+H) ⁺ 483/487 (хCl)	¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) 3,10 мд (с,4H), 3,55 мд (шир с,4H), мд (с,1H), 7,32 мд (дхл,1H), 7,42 мд (д,2H), 7,48 мд (м,2H), 7,65 мд (м,4H), 7,80 мд (д,1H), 12,21 мд (шир с,1H), 12,43 мд (д,1H), 12,92 мд (шир с,1H)
14	6- гідрокси-3-пирідазин	5- хлор-2-индол	A	(M+H) ⁺ 496/498 (хCl)	¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) 3,10 мд (с,4H, тл H ₂ O), 3,57 мд (шир с,4H), 6,95 мд (д,1H), 7,02 мд (с,1H), 7,31 мд (дхл,1H), 7,43 мд (д,2H), 7,49 мд (д,1H), 7,75 мд (с,1H), 7,85 мд (д,2H), 7,98 мд (д,1H), 12,23 мд (с,1H), 13,08 мд (с,1H) Присутній також сигнал, що зумовнюється з дихлорметаном (1 моль)
15	6- гідрокси-3-пирідазин	5- хлор-2-бензофуран	A	(M+H) ⁺ 499/501 (хCl)	¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) 3,21 мд (с,4H, тл H ₂ O), 3,46 мд (шир с,4H), 6,92 мд (д,1H), 7,42 мд (д,2H), 7,53 мд (д,1H), 7,59 мд (д,1H), 7,76 мд (с,1H), 7,81 мд (м,3H), 7,96 мд (д,1H), 13,14 мд (с,1H) мд
16	6- гідрокси-3-пирідазин	5- хлор-2-бензімідазол	A	(M+H) ⁺ 499/501 (хCl)	¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) 3,42 мд (с,4H, тл H ₂ O), 3,64 мд (с,4H), 6,98 мд (д,1H), 7,39 мд (д,1H), 7,50 мд (д,2H), 7,75 мд (м,2H), 7,89 мд (д,2H), 7,96 мд (д,1H), 12,92 мд (с,1H)
17 1	6- диметиламіно-3-пирідазин	5- хлор-2-индол	A	(M+H) ⁺ 525/527 (хCl)	¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) 3,12 мд (с,4H), 3,25 мд (с,6H), 3,39 мд (шир с,4H, тл водою), 7,01 мд (с,1H), 7,32 мд (дхл,1H), 7,50 мд (м,3H), 7,70 мд (д,1H), 7,78 мд (с,1AH), 8,04 мд (д,2H), 8,28 мд (д,1H), 12,42 мд (с,1H)
18	6- 3 пирідазин	5- хлор-2-индол	A	(M+H) ⁺ 523/525 (хCl)	¹ H ЯМР (d ₆ -DMSO) 1,43 мд (м,2H), 1,60 мд (м,2H), 2,89 мд (м,3H), 2,97 мд (с,4H), 3,52 мд (с,2H), 3,62 мд (с,2H), 4,23 мд (д,2H), 7,00 мд (с,1H), 7,30 мд (м,2H), 7,45 мд (т,2H), 7,76 мд (д,1H)

19	6-аміно-3- пирідазинил	5-хлор-2-індоліл	A	(МН) ⁺ 497/499 (1хCl)	¹ H ЯМР (d ₆ , ДМСО) 3,13 м д (с,4H), 3,59 м д (шир с,4H під водою), 7,03 м д (с,1H), 7,33 м д (д,1H), 7,40 м д (д,1H), 7,49 м д (м,3H), 7,79 м д (с,1H), 7,96 м д (д,2H), 8,19 м д (шир с,2H), 8,27 м д (д,1H), 12,41 м д (с,1H)
20	6-метиламіно-3- пирідазинил	5-хлор-2-індоліл	A	(МН) ⁺ 522/524 (1хCl)	¹ H ЯМР (d ₆ , ДМСО) 2,38 м д (с,3H) 3,17 м д (м,4H), 3,58 м д (м,4H під водою), 7,00 м д (с,1H), 7,28 м д (д,хл,1H), 7,53 м д (т,4H), 7,73 м д (с,1H), 7,97 м д (д,2H), 8,21 м д (д,1H), 12,10 м д (шир с,1H)
21	6-диметиламіно-4- пиримідиніл	5-хлор-2-індоліл	B	525,2/527,1 (М+Н) ⁺	¹ H ЯМР (d ₆ , ДМСО) 2,95-3,25 м д (м 5H), 3,32 м д (с,6H), 3,32-3,85 м д (м,4H під водою), 7,00 м д (с,1H), 7,25-7,35 м д (м,2H), 7,45-7,55 м д (д,1H), 7,55-7,62 м д (д,2H), 7,80 (с,1H) 8,00-8,10 м д (д,2H), 8,80 м д (с,1H), 12,5 м д (с,1H), містить ізопропанол
22	6-аміно-4- пиримідиніл	5-хлор-2-індоліл	B	(МН) ⁺ 497/499 (1хCl)	¹ H ЯМР (d ₆ , ДМСО) 2,9-3,3 м д (шир с,4H), 3,5-4,0 м д (шир с,4H), 7,0 м д (с,1H і с,1H), 7,3 м д (д,хл,1H), 7,5 м д (д,1H), 7,6 м д (д,2H), 7,8 м д (с,1H), 7,9 м д (д,2H), 8,7 м д (с,1H), 8,8 м д (шир с,2H), 12,4 м д (с,1H)
23	6-метиламіно-4- пиримідиніл	5-хлор-2-індоліл	B	(МН) ⁺ 511/513 (1хCl)	¹ H ЯМР (d ₆ , ДМСО) 2,32 (с,3H), 3,05 (шир с,4H), 3,30-3,85 (м,4H), 6,94-7,05 (м,1,7H), 7,14 (с,0,3H), 7,32 (д,хл,1H), 7,50 (д,1H), 7,62 (д,2H), 7,75-7,91 (м,2,3H), 7,95-8,07 (м,0,7H), 8,70 (с,0,3H), 8,86 (с,0,7H) 9,37 (с,1H), 12,38 (с,1H) м д
24	2-гідрокси-5- пиримідиніл	5-хлор-2-індоліл	C	(МН) ⁺ 498/500 (1хCl)	¹ H ЯМР (d ₆ , ДМСО) 3,0-3,2 м д (шир с,4H), 3,4-3,7 м д (шир с,4H), 7,0 м д (д,1H), 7,3 м д (д,хл,1H), 7,4 м д (д,2H) 7,5 м д (д,1H), 7,65 м д (д,2H), 7,8 м д (с,1H), 8,6 м д (шир с,2H), 12,4 м д (с,1H), спектр також містить сигнали, що зумовлені присутністю етанолу (0,5 мол. екв.)