



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 56197

(13) C2

(51) 7 C07D239/26,

A61K31/505, C07D213/56, A61K31/44, C07D

213/61, 213/84, 213/89, 213/73, 403/10

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

(54) ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ

1

2

(21) 99063121

(22) 04 11 1997

(24) 15 05 2003

(86) PCT/GB97/03033, 04 11 1997

(31) 9623283 0

(32) 08 11 1996

(33) GB

(31) 9715893 5

(32) 29 07 1997

(33) GB

(46) 15 05 2003, Бюл. № 5, 2003 р.

(72) Престон Джон, GB, Стокер Ендрю, GB, Тернер Пол, GB, Смітс Майкл Джеймс, GB, Рейнер Джон Уолл, GB

(73) ЗЕНЕКА ЛІМІТЕД, GB

(56) WO A 97 30971 28 08 97

WO A 97 28129 07 08 97

WO A 96 10022 04 04 96

(57) 1. Сполука формули (I)

A-B-X¹-T¹(R²)-L¹-T²(R³)-X²-Q (I),

де

A являє собою 5- або 6-членне моноциклічне ароматичне кільце, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з атомів азоту, кисню та сірки, необов'язково заміщене одним, двома або трьома атомами чи групами, вибраними з галогену, оксо, карбокси, трифторметилу, ціано, аміно, гідрокси, нітро, C₁₋₄алкілу (наприклад метилу або етилу), C₁₋₄алкокси (наприклад метокси чи етокс), C₁₋₄алкоксикарбонілу, C₁₋₄алкіламіно (наприклад метиламіно чи етиламіно) або ді-C₁₋₄алкіламіно (наприклад диметиламіно чи діетиламіно),

B являє собою феніленове кільце, необов'язково заміщене одним чи двома замісниками, вибраними з галогену, трифторметилу, трифторметокси, ціано, нітро, C₁₋₄алкілу, C₂₋₄алкенилу і C₂₋₄алкінілу, з замісника -(CH₂)_nY¹, в якому n дорівнює від 0 до 4 і Y¹ вибирається з гідрокси, аміно, карбокси, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенілокси, C₂₋₄алкінілокси, C₁₋₄алкіламіно, ді-C₁₋₄алкіламіно, піролідін-1-ілу, піперидину, морфоліно, тіоморфоліно, 1-оксотіоморфоліно, 1,1-діоксотіоморфоліно, піперазин-1-ілу, 4-C₁₋₄алкілпіперазин-1-ілу, C₁₋₄алкілтіо, C₁₋₄алкілсульфілу, C₁₋₄алкілсульфонілу, C₂₋₄алканоліламіно, бензамідо, C₁₋₄алкілсульфонамідо і фенілсульфонамідо, з замісника -(CH₂)_nY², де n дорівнює від 0 до 4 і Y² вибирається з карбокси,

карбамоїлу, C₁₋₄алкоксикарбонілу, N-C₁₋₄алкілкарбамоїлу, N,N-ді-C₁₋₄алкілкарбамоїлу, піролідін-1-ілкарбонілу, піперидинокарбонілу, морфолінокарбонілу, тіоморфолінокарбонілу, 1-оксотіоморфолінокарбонілу, 1,1-діоксотіоморфолінокарбонілу, піперазин-1-ілкарбонілу, 4-C₁₋₄алкілпіперазин-1-ілкарбонілу, C₁₋₄алкілсульфонамідокарбонілу, фенілсульфонамідокарбонілу і бензилсульфонамідокарбонілу, з замісника формули -X³-L²-Y², в якому X³ являє собою групу формули CON(R⁵), CON(L²-Y²), C(R⁵)₂O, O, N(R⁵) або N(L²-Y²), L² являє собою C₁₋₄алкілен, Y² має будь-яке з значень, визначених безпосередньо для нього вище, і кожен R⁵ являє собою незалежно водень або C₁₋₄алкіл, і з замісника формули -X³-L³-Y¹, де X³ являє собою групу формули CON(R⁵), CON(L³-Y¹), C(R⁵)₂O, O, N(R⁵) або N(L³-Y¹), L³ являє собою C₂₋₄алкілен, Y¹ має будь-яке з значень, визначених безпосередньо для нього вище, і кожен R⁵ являє собою незалежно водень або C₁₋₄алкіл, і де будь-яка гетероциклічна група в заміснику B необов'язково несе 1 чи 2 замісники, вибрані з карбокси, карбамоїлу, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкоксикарбонілу, N-C₁₋₄алкілкарбамоїлу і N,N-ді-C₁₋₄алкілкарбамоїлу, і де будь-яка фенільна група в заміснику B необов'язково несе 1 чи 2 замісники, вибрані з галогену, трифторметилу, ціано, C₁₋₄алкілу, C₂₋₄алкенилу, C₂₋₄алкінілу, C₁₋₄алкокси, C₂₋₄алкенілокси і C₂₋₄алкінілокси, T¹ являє собою CH або N, T² являє собою CH або N, за умови, що принаймні один з T¹ та T² являє собою N і де гетероциклічне кільце, утворене T¹, T², L¹, R² і R³, необов'язково заміщено одним або двома замісниками, вибраними з гідрокси, оксо, карбокси і C₁₋₄алкоксикарбонілу, або один з таких -(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, більш прийнятне n дорівнює 1 або 2,

R та R¹ вибрані незалежно з водню, C₁₋₄алкілу, C₂₋₄алкенилу, C₂₋₄алкінілу, гідроксис₁₋₄алкілу, карбоксис₁₋₄алкілу та C₁₋₄алкоксикарбонілис₁₋₄алкілу або, де можливо, R і R¹ можуть разом утворювати 5- або 6-членне необов'язково заміщене насичене або частково ненасичене (більш прийнятно насичене) гетероциклічне кільце, яке може включати окрім азоту, до якого приєднані R і R¹, 1 або 2 до-

(13) C2

(11) 56197

(19) UA

даткові гетероатоми, що їх вибрано з азоту, кисню і сірки,
 X^1 являє собою SO , SO_2 , $C(R^4)_2$ або CO , коли T^1 є CH або N , або, крім того, коли X^1 є O або S , коли T^1 є CH , і де кожен R^4 незалежно є воднем або C_{1-4} алкілом,
 L^1 являє собою C_{1-4} алкілен або C_{1-4} алкіленкарбоніл,
 R^2 являє собою водень або C_{1-4} алкіл,
 R^3 являє собою водень або C_{1-4} алкіл,
 або R^2 і R^3 сполучаються з утворенням C_{1-4} алкілену або $-CH_2CO-$ групи, де кільце, утворене T^1 , R^2 , R^3 , T^2 і L^1 , необов'язково заміщене, за умови, що коли T^1 і T^2 обидва являють собою N , L^1 не є метиленом та R^2 і R^3 разом не є метиленом,
 X^2 являє собою $S(O)_y$, де y являє собою один чи два $C(R^5)_2$ або CO , і кожен R^5 являє собою водень або C_{1-4} алкіл,
 Q являє собою феніл, нафтил, феніл- C_{1-4} алкіл, феніл- C_{2-4} алкеніл, феніл- C_{2-4} алкініл або гетероциклічну складову, що містить до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки, та Q є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з галогену, трифторметилу, трифторметокси, ціано, гідроксиди, аміно, нітро, трифторметилсульфонілу, карбокси, карбамоїлу, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілокси, C_{2-4} алкінілокси, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-4} алкілсульфінілу, C_{1-4} алкілсульфонілу, C_{1-4} алкіламіно, ди- C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкоксикарбонілу, N - C_{1-4} алкілкарбамоїлу, N,N -ди- C_{1-4} алкілкарбамоїлу, C_{2-4} алканоїлу, C_{2-4} алканоїламіно, гідроксиди- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкоксиди- C_{1-4} алкілу, карбоксиди- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкоксикарбонілд- C_{1-4} алкілу, карбамоїлд- C_{1-4} алкілу, N - C_{1-4} алкілкарбамоїлд- C_{1-4} алкілу, N,N -ди- C_{1-4} алкілкарбамоїлд- C_{1-4} алкілу, фенілу, гетероарилу, фенокси, фенілітіо, фенілсульфінілу, фенілсульфонілу, бензилу, бензоїлу, гетероарилокси, гетероарилтіо, гетероарилсульфінілу і гетероарилсульфонілу, та де вищезазначений замісник - гетероарил або гетероарильна група в гетероарильному заміснику являє собою 5- або 6-членне моно-циклічне гетероарильне кільце, що містить аж до 3 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки, та де вищезазначені феніл, гетероарил, фенокси, фенілітіо, фенілсульфініл, фенілсульфоніл, гетероарилокси, гетероарилтіо, гетероарилсульфініл, гетероарилсульфоніл, бензил або бензоїльний замісник необов'язково несуть 1, 2 або 3 замісники, вибрані з галогену, трифторметилу, ціано, гідроксиди, аміно, нітро, карбокси, карбамоїлу, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкіламіно, ди- C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкоксикарбонілу, N - C_{1-4} алкілкарбамоїлу, N,N -ди- C_{1-4} алкілкарбамоїлу та

C_{2-4} алканоїламіно, або її фармацевтично прийнятні солі
 2 Сполука формули (I) за п. 1, де A являє собою пиримідильне, піримідильне або піридазинильне кільце
 3 Сполука формули (I) за п. 2, де A являє собою 4-пиримідиніл або 4-пиридил
 4 Сполука формули (I) за будь-яким з пп 1-3, де B являє собою парафенілен
 5 Сполука формули (I) за будь-яким з пп 1-4, де кільце, утворене T^1 , R^2 , R^3 , T^2 і L , являє собою 1,4-піперазидиніл
 6 Сполука формули (I) за будь-яким з пп 1-5, де X^1 являє собою CO
 7 Сполука формули (I) за будь-яким з пп 1-6, де X^2 являє собою SO_2
 8 Сполука формули (I), як визначено в п. 1, де A являє собою пиридил, піримідиніл або піридазиніл,
 B являє собою парафенілен,
 X^1 являє собою CO , SO_2 або CH_2 ,
 T^1 і T^2 обидва являють собою N ,
 L^1 являє собою етилен або пропілен,
 R^2 і R^3 з'єднуються з утворенням етиленової або пропіленової чи метиленкарбонільної групи,
 X^2 являє собою SO_2 ,
 Q являє собою стиріл або нафтил, необов'язково заміщений фтором, хлором або бромом, або являє собою феніл, необов'язково заміщений фторфенілом, хлорфенілом або бромфенілом, та її фармацевтично прийнятні солі
 9 Сполука формули (I), вибрана з
 1-(6-бромнафт-2-ілсульфоніл)-4-[4-(4-піримідил)бензоїл]-піперазин,
 1-(6-хлорнафт-2-ілсульфоніл)-4-[4-(4-пиридил)бензоїл]-піперазин,
 1-(6-бромнафт-2-ілсульфоніл)-4-[4-(4-піридазиніл)бензоїл]-піперазин,
 та її фармацевтично прийнятні солі
 10 Сполука формули (I) за будь-яким з пп 1-9 для використання в медичній терапії
 11 Фармацевтична композиція, яка включає сполуку формули (I) за будь-яким з пп 1-9 і фармацевтичне прийнятні розріджувач та носій
 12 Сполука формули (I) за будь-яким з пп 1-9, що застосовується для одержання лікарського засобу, що створює інпбууючий ефект у відношенні Фактора Ха
 13 Спосіб запобігання або лікування захворювання чи медичного стану, що викликається порушеннями, зв'язаними з Фактором Ха, який включає введення хворому фармацевтично ефективної кількості сполуки формули (I), як визначено в будь-якому з пп 1-9

Винахід стосується гетероциклічних похідних або їх фармацевтичних прийнятних солей, які мають антитромботичні та анти-коагулянтні властивості і тому корисні в способах лікування людини і тварин. Винахід стосується також способів одержання гетероциклічних похідних, фармацевтичних

композицій, що містять ці похідні, та їх застосування у приготуванні лікарських засобів з метою забезпечення ними антитромботичного і антикоагулянтного ефекту.

Вважають, що антитромботична і антикоагулянтна дія, яка справляється сполуками винаходу,

досягається за рахунок їх сильної інгібіторної дії проти активованої протеази системи згортання, відомий як фактор Хагемана (Фактор Ха). Фактор Ха є однією з ланок каскаду протеаз, втягнутих в складний процес згортання крові. Протеаза, відома як тромбін, є кінцевою протеазою в каскаді, а Фактор Ха є попередньою протеазою в каскаді, яка розщеплює протромбін з утворенням тромбіну.

Відомо, що певні сполуки мають інгібіторні властивості проти Фактора Ха, і це питання розглядалось в огляді R B Wallis, Current Opinion in Therapeutic Patents, 1993, 1173 - 1179. Таким чином відомо, що два білки, один відомий як анти-статин і інший - як протизсідний білок кліща (TAP), є специфічними інгібіторами Фактора Ха, які мають антитромботичні властивості в різних моделях тромбоемболічного захворювання у тварин.

Відомо також, що певні неперпидної природи сполуки мають інгібіторні властивості проти Фактора Ха. З низькомолекулярних інгібіторів, зазначених в огляді R B Wallis, всі мають сильно основну групу, таку як амідінофенільну або амідінонафтильну групу.

Як вдалося виявити, деякі гетероциклічні похідні мають інгібіторну активність проти Фактора Ха. Багато сполук цього винаходу мають перевагу, яка полягає в тому, що вони є вибірними інгібіторами Фактора Ха, тобто фермент Фактора Ха сильно інгібується при концентраціях випробовуваної сполуки, які не інгують або інгують в меншому ступені фермент тромбін, який також є членом ферментативного каскаду згортання крові.

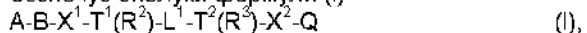
Заявка РСТ Міжнародна Публікація № WO9610022 описує певні гетероциклічні піперазинові сполуки як інгібітори Фактора Ха. Заявка РСТ Міжнародна Публікація № WO9728129, опублікована після дати пріоритету цієї заявки, також описує деякі гетероциклічні піперазинові сполуки як інгібітори Фактора Ха. Заявка РСТ Міжнародна Публікація № WO9730971, опублікована після дати пріоритету даної заявки, розкриває сполуки бензамідинового типу як інгібітори Фактора Ха.

Сполуки цього винаходу мають активність при лікуванні або попередженні різних медичних порушень, при яких показано антикоагулянтну терапію, наприклад, при лікуванні або запобіганні тромбоемболічним станам, таким як захворювання коронарної артерії і судин мозку. Інші приклади подібних медичних розладів включають різні серцево-судинні стани і стани судин мозку, такі як інфаркт міокарда, утворення атеросклеротичних бляшок, венозні і артеріальні тромбози, синдроми згортання, судинні пошкодження, включаючи реоклюзію і рестеноз після пластичної операції на судинах і шунтування коронарної артерії, утворення тромбу після застосування оперативної техніки на кровеносних судинах або після загальної хірургії, такої як заміна тазостегнового суглоба, введення штучних клапанів серця або по рециркуляції крові, церебральний інфаркт, церебральний тромбоз, удар, церебральна емболія, легенева емболія, ішемія та стенокардія (включаючи нестабільну стенокардію).

Сполуки винаходу також використовують як інгібітори коагулювання крові в умовах ex-vivo, таких як, наприклад, зберігання суцільної крові або ін-

ших біологічних зразків, які передбачають вміст Фактора Ха і в яких згортання є згубним.

Таким чином в одному аспекті цей винахід забезпечує сполуки формули (I)



де А являє собою необов'язково заміщене 5- або 6-членне моноциклічне ароматичне кільце, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми в кільці, що їх вибрано з атомів азоту, кисню і сірки,

В являє собою необов'язково заміщене феніленове -кільце,

T¹ являє собою CH або N,

T² являє собою CH або N,

за умови, що, принаймні, один з T¹ і T² являє собою N,

X¹ являє собою SO, SO₂, C(R⁴)₂ або CO, коли T¹ являє собою CH або N, або, крім того, X¹ являє собою O або S, коли T¹ являє собою CH, і де кожен R⁴ являє собою незалежно водень або C₁₋₄алкіл,

L¹ являє собою C₁₋₄алкілен або C₁₋₄алкіленкарбоніл,

R² являє собою водень або C₁₋₄алкіл,

R³ являє собою водень або C₁₋₄алкіл,

Або R² і R³ сполучаються з утворенням C₁₋₄алкілену або -CH₂CO- групи, де кільце, утворене T¹, R², R³, T² і L¹, необов'язково заміщене, за умови, що коли T¹ і T² обидва являють собою N, L¹ не є метиленом та R² і R³ разом не є метиленом,

X² являє собою S(O)_y, де у являє собою один чи два, C(R⁵)₂ або CO, і кожен R⁵ являє собою водень або C₁₋₄алкіл,

Q являє собою феніл, нафтил, феніл C₁₋₄алкіл, фенілC₂₋₄алкіленіл, фенілC₂₋₄алкініл або гетероциклічну складову, що містить аж до 4-ох гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки, та Q є необов'язково заміщеним,

та їх фармацевтичне прийнятні солі.

У цьому описі назва "алкіл" включає алкільні групи як з прямим, так і з розгалуженим ланцюгом, але зазначення індивідуальних алкільних груп, таких як "пропіл", стосується специфічно лише прямого ланцюга. Аналогічна умова застосовується до інших загальних назв.

Слід розуміти, що певні гетероциклічні похідні цього винаходу можуть існувати як в сольватованій так і несольватованій формах таких як наприклад, гідратовані форми. Слід розуміти, що винахід включає всі подібні сольватовані форми, які мають інгібіторну активність проти Фактора Ха.

Далі слід розуміти, що оскільки деякі з сполук формули, яку визначено вище, можуть існувати в оптично активній або рацемічній формах завдяки одному чи більше асиметричним атомам вуглецю, винахід включає будь-яку подібну оптично активну або рацемічну форму, що має інгібіторну активність проти Фактора Ха. Синтез оптично активних форм може здійснюватись з використанням узвичаєних методів органічної хімії, добре відомих у цій галузі, наприклад, за допомогою синтезу з вихідних оптично активних матеріалів або за допомогою поділу рацемічної форми.

А являє собою необов'язково заміщене 5- або 6-членне моноциклічне ароматичне кільце, що містить 1, 2 або 3 атоми азоту в кільці. Більш прийнятне А являє собою придильне, примідинільне

або піридазинільне кільце, наприклад, 4-придил, 2-придил, 4-придазиніл, 5-примідиніл, 4-примідиніл або 3-придил. З них 4-примідиніл, 4-придазиніл та 4-придил є більш прийнятними, з яких 4-примідиніл і 4-придил є найбільш прийнятними.

В одному аспекті А є незаміщеним. В іншому аспекті А є заміщеним одним, двома або трьома атомами чи групами, вибраними з галогену (наприклад, фтору, хлору або броду), оксо, карбокси, трифторметилу, ціано, аміно, гідрокси, нітро, C_{1-4} алкілу (наприклад, метилу або етилу), C_{1-4} алкокси (наприклад, метокси чи етокси), C_{1-4} алкоксикарбонілу, C_{1-4} алкіламіно (наприклад, метиламіно чи етиламіно) або ди- C_{1-4} алкіламіно (наприклад, диметиламіно чи діетиламіно). Для запобігання сумнівам, замісники на А можуть бути присутні, де можливо, на гетероатомі кільця, такі як, наприклад, N-оксиди. Більш прийнятними замісниками є C_{1-4} алкіл та гапо. Більш прийнятно А є незаміщеним.

В являє собою необов'язково заміщене феніленове кільце, де зв'язки з А і X^1 можуть бути в мета- або пара-положенні. Більш прийнятні зв'язки з А і X^1 знаходяться в пара-положенні, тобто В являє собою пара-феніленову групу.

В одному аспекті В є незаміщеним. В іншому аспекті В є заміщеним одним чи двома замісниками, вибраними з галогену, трифторметилу, трифторметокси, ціано, нітро, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу і C_{2-4} алкінілу, з замісника $-(CH_2)_nY^1$, в якому n дорівнює від 0 до 4 і Y^1 вибирається з гідрокси, аміно, карбокси, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілокси, C_{2-4} алкінілокси, C_{1-4} алкіламіно, ди- C_{1-4} алкіламіно, піролідін-1-ілу, піперидину, морфоліно, тіоморфоліно, 1-оксотіоморфоліно, 1,1-діоксотіоморфоліно, піперазин-1-ілу, 4- C_{1-4} алкілпіперазин-1-ілу, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-4} алкілсульфінілу, C_{1-4} алкілсульфонілу, C_{2-4} алканоліаміно, бензамідо, C_{1-4} алкілсульфонамідо і фенілсульфонамідо, з замісника $-(CH_2)_nY^1$, в якому n дорівнює від 0 до 4 і Y^2 вибирається з карбокси, карбамоїлу, C_{1-4} алкоксикарбонілу, N- C_{1-4} алкілкарбамоїлу, N,N-ди- C_{1-4} алкілкарбамоїлу, піролідін-1-ілкарбонілу, піперидинокарбонілу, морфолінокарбонілу, тіоморфолінокарбонілу, 1-оксотіоморфолінокарбонілу, 1,1-діоксотіоморфолінокарбонілу, піперазин-1-ілкарбонілу, 4- C_{1-4} алкілпіперазин-1-ілкарбонілу, - C_{1-4} алкілсульфонамідокарбонілу, фенілсульфонамідокарбонілу і бензилсульфонамідокарбонілу, з замісника формули $-X^3-L^2-Y^2$, в якому X^3 являє собою групу формули $CON(R^5)$, $CON(L^2-Y^2)$, $C(R^5)_2O$, O, $N(R^5)$ або $N(L^2-Y^2)$, L^2 являє собою C_{1-4} алкілен, Y^2 має будь-яке з значень, визначених безпосередньо для нього вище, і кожен R^5 являє собою незалежно водень або C_{1-4} алкіл, і з замісника формули $-X^3-L^3-Y^1$, в якому X^3 являє собою групу формули $CON(R^5)$, $CON(L^3-Y^1)$, $C(R^5)_2O$, O, $N(R^5)$ або $N(L^3-Y^1)$, L^3 являє собою C_{2-4} алкілен, Y^1 має будь-яке з значень, визначених безпосередньо для нього вище, і кожен R^5 являє собою незалежно водень або C_{1-4} алкіл, і де будь-яка гетероциклічна група в заміснику В несе 1 чи 2 замісники, вибрані з карбокси, карбамоїлу, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкоксикарбонілу, N- C_{1-4} алкілкарбамоїлу і N,N-ди- C_{1-4} алкілкарбамоїлу, і де будь-яка фенільна група в

заміснику В необов'язково несе 1 чи 2 замісники, вибрані з галогену, трифторметилу, ціано, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілокси і C_{2-4} алкінілокси. Більш прийнятним є, коли В заміщений карбокси, C_{1-4} алкокси або C_{1-4} алкоксикарбонілом. Більш прийнятне В є незаміщеним.

В окремому аспекті, коли T^1 являє собою CH або N, X^1 являє собою CO, SO_2 або CH_2 , або коли T^1 являє собою CH, X^1 , крім того, являє собою O або S. Більш прийнятне X^1 є CO.

Для запобігання сумнівам T^1 прямо приєднується до груп X^1 і L^1 , а T^2 - прямо приєднується до груп L^1 і X^2 .

L^1 являє собою C_{1-4} алкілен, наприклад, метилен, етилен або пропілен (більш прийнятне етилен) або являє собою C_{1-4} алкіленкарбоніл, наприклад, метиленкарбоніл ($-CH_2CO-$).

R^2 являє собою водень чи C_{1-4} алкіл, наприклад, метил або етил. R^3 являє собою водень чи C_{1-4} алкіл, наприклад, метил або етил.

В більш прийнятному аспекті R^2 і R^3 з'єднуються з утворенням C_{1-4} алкіленової групи, наприклад, метиленової, етиленової або пропіленової групи (більш прийнятне, етиленової), або метиленкарбонільної ($-CH_2CO-$) групи.

В окремому аспекті R^2 і R^3 сполучаються з утворенням разом з T^1 , T^2 і L^1 гетероциклічного кільця, в якому, принаймні, один з T^1 і T^2 являє собою N. Прикладами подібних гетероциклічних кільць є піперазин (де T^1 і T^2 обидва є N), піперидин (де або T^1 , або T^2 є N, а другий являє собою CH) та піролідін (де або T^1 , або T^2 є N, а другий являє собою CH). Більш прийнятним є, коли гетероциклічне кільце, утворене R^2 і R^3 , являє собою піперазин.

В одному аспекті гетероциклічне кільце, утворене T^1 , T^2 , L^1 , R^2 і R^3 , є незаміщеним. В іншому аспекті це кільце заміщається одним або двома замісниками, вибраними з гідрокси, оксо, карбокси і C_{1-4} алкоксикарбонілу, або з таких

$-(CH_2)_nR$, $-(CH_2)_nNRR^1$, $-CO-R$, $-CO-NRR^1$, $-(CH_2)_nCO-R$ і $-(CH_2)_nCO-NRR^1$, де n дорівнює 0, 1 або 2, більш прийнятне n - 1 або 2, R та R^1 вибираються незалежно з водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, гідрокси C_{1-4} алкілу, карбокси C_{1-4} алкілу та C_{1-4} алкоксикарбоніл C_{1-4} алкілу або, де можливо, R і R^1 можуть разом утворювати 5- або 6-членне необов'язково заміщене насичене або частково ненасичене (більш прийнятне насичене) гетероциклічне кільце, яке може включати окрім азоту, з яким R і R^1 зв'язані, 1 або 2 додаткові гетероатомі, що їх вибрано з азоту, кисню і сірки.

В окремому аспекті гетероциклічне кільце, утворене R і R^1 , більш прийнятне вибирається з 1-піропідінілу, 1-імідазолінілу, 1-піперидино, 1-піперазинілу, 4-морфоліно і 4-тіоморфоліно. В окремому аспекті гетероциклічне кільце, утворене R і R^1 , може бути незаміщеним. В альтернативному аспекті кільце, утворене R і R^1 , заміщається одним чи двома замісниками, вибраними з оксо, гідрокси або карбокси. Більш прийнятне, коли гетероциклічне кільце, утворене T^1 , T^2 , L^1 , R^2 і R^3 , заміщено оксо, карбокси, C_{1-4} алкокси або C_{1-4} алкоксикарбонілом. Більш прийнятне, коли гете-

роциклічне кільце, утворене T^1 , T^2 , L^1 , R^2 і R^3 , є незаміщеним

В окремому аспекти X^2 являє собою SO_2 , CH_2 або CO . Більш прийнятним є, коли X^2 являє собою SO_2 .

В одному аспекти Q є незаміщеним. В іншому аспекти Q заміщається одним, двома або трьома замісниками, вибраними з галогену, трифторметилу, трифторметокси, ціано, гідроксидокси, аміно, нітро, трифторметилсульфонілу, карбокси, карбамоїлу, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-4} алкенілокси, C_{2-4} алкінілокси, C_{1-4} алкілтіо, C_{1-4} алкілсульфінілу, C_{1-4} алкілсульфонілу, C_{1-4} алкіламіно, ди- C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкоксикарбонілу, N - C_{1-4} алкілкарбамоїлу, N,N -ди- C_{1-4} алкілкарбамоїлу, C_{2-4} алканолу, C_{2-4} алканоліаміно, гідрокси- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкілу, карбокси- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкоксикарбонілу- C_{1-4} алкілу, карбамоїл- C_{1-4} алкілу, N - C_{1-4} алкілкарбамоїл- C_{1-4} алкілу, N,N -ди- C_{1-4} алкілкарбамоїл- C_{1-4} алкілу, фенілу, гетероарилу, фенокси, фенілітіо, фенілсульфінілу, фенілсульфонілу, бензилу, бензолу, гетероарилокси, гетероарилтіо, гетероарилсульфінілу і гетероарилсульфонілу, та де вищезазначений гетероарильний замісник або гетероарильна група в гетероарильно-вмісному заміснику являє собою 5- або 6-членне моноциклічне гетероарильне кільце, що містить аж до 3 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки, та де вищезазначені феніл, гетероарил, фенокси, фенілітіо, фенілсульфініл, фенілсульфоніл, гетероарилокси, гетероарилтіо, гетероарилсульфініл, гетероарилсульфоніл, бензил або бензоільний замісник необов'язково несуть 1, 2 або 3 замісники, вибрані з галогену, трифторметилу, ціано, гідроксидокси, аміно, нітро, карбокси, карбамоїлу, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкіламіно, ди- C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкоксикарбонілу, N - C_{1-4} алкілкарбамоїлу, N,N -ди- C_{1-4} алкілкарбамоїлу та C_{2-4} алканоліаміно.

Підходими для Q , коли він є нафтилом, є, наприклад, 1-нафтил або 2-нафтил, коли він є феніл- C_{1-4} алкілом, підходить є, наприклад, бензил, фенетил і 3-фенілпропіл, коли він є феніл- C_{2-4} алкенілом, підходить є, наприклад, стирил, цинаміл або 3-фенілпроп-2-еніл, і коли він є феніл- C_{2-4} алкінілом, підходить є, наприклад, 2-фенілетиніл, 3-фенілпроп-2-ініл і 3-фенілпроп-1-ініл. Більш прийнятним є, коли Q є нафтилом або особливо 2-нафтилом.

Підходими значенням для Q , коли він є гетероциклічною групою, що містить аж до 4-ох гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки, є, наприклад, 5- або 6-членна група, що є єдиним кільцем або сконденсованою з одним чи двома бензотіафенами, така як фурил, бензофураніл, тетрагідрофурил, хроманіл, тієніл, бензотієніл, піридин, піперидино, хіноліл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, ізохіноліл, 1,2,3,4-тетрагідрозінолініл, піразиніл, піперазиніл, піримідиніл, пірадазиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цинолініл, піроліл, піролідініл, індоліл, індопініл, імідазоліл, бензімідазоліл, піразоліл, індазоліл, оксазоліл, бензоксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, бензотіазоліл, ізотіазоліл, морфоліно, 4N-1,4-бензоксазиніл, 4N-1,4-бензотіазиніл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, оксадіазоліл, фураза-

ніл, тіадіазоліл, тетразоліл, дибензофураніл і дибензо-тієніл, яка може бути приєднаною через будь-яке доступне положення, у тому числі, для відповідної X^2 групи, такої як, наприклад, SO_2 , $C(R^5)_2$ або CO , - через будь-який доступний атом азоту, і яка може нести аж до трьох замісників, як визначено тут вище, включаючи замісник на будь-якому доступному атомі азоту.

Підходими значенням для гетероарильного замісника на Q або для гетероарильної групи в гетероарил-вмісному заміснику на Q ,

який включає 5- або 6-членне моноциклічне гетероарильне кільце, що містить аж до 3-ох гетероатомів, вибраних з кисню, азоту і сірки, є, наприклад, фурил, тієніл, піридин, піразиніл, піримідиніл, пірадазиніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, оксадіазоліл, фуразаніл і тіадіазоліл, які можуть бути приєднані через будь-яке доступне положення, у тому числі, для відповідної X^2 групи, такої як, наприклад, SO_2 , $C(R^5)_2$ або CO , - через будь-який доступний атом азоту, і які можуть нести аж до трьох замісників, як визначено тут вище, включаючи замісник на будь-якому доступному атомі азоту.

Підходими значеннями для можливих замісників для V і Q є

для C_{1-4} алкілу	метил, етил і пропіл,
для C_{1-4} алкоксикарбонілу	метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл і трет-бутоксикарбоніл,
для N - C_{1-4} алкілкарбамоїлу	N -метилкарбамоїл, N -етидкарбамоїл та N -пропілкарбамоїл,
для N,N -ди- C_{1-4} алкілкарбамоїлу	N,N -диметилкарбамоїл, N -етил- N -метилкарбамоїл та N,N -діетилкарбамоїл,
для гідрокси- C_{1-4} алкілу	гідроксиметил, 1-гідроксietил, 2-гідроксietил та 3-гідроксипропіл,
для C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкілу	метоксиметил, етоксietил, 1-метоксиметил, 2-метоксietил, 2-етоксietил та 3-метоксипропіл,
для карбокси- C_{1-4} алкілу	карбоксиметил, 1-карбоксietил, 2-карбоксietил та 3-карбоксипропіл,
для C_{1-4} алкоксикарбонілу- C_{1-4} алкілу	метоксикарбонілетил, етоксикарбонілетил, трет-бутоксикарбонілетил, 1-метоксикарбонілетил, 1-етоксикарбонілетил, 2-метоксикарбонілетил, 2-етоксикарбонілетил, 3-метоксикарбонілетил та 3-етокси-карбонілетил та 3-карбамоїлетил, 1-карбамоїлетил та 2-карбамоїлетил та 3-карбамоїлпропіл,
для карбамоїл- C_{1-4} алкілу	N -метилкарбамоїлетил, N -етилкарбамоїлетил, N -пропілкарбамоїлетил,

1-(N-метилкарбамоіл) етил, 1-(N-етилкарбамоіл) етил, 2-(N-метилкарбамоіл) етил, 2-(N-етилкарбамоіл) -етил та 3-(N-метилкарбамоіл) пропіл, N,N-диметилкарбамоілметил, N-етил-N-метилкарбамоілметил, N,N-діетилкарбамоілметил, 1-(N-диметилкарбамоіл) етил, 1-(N,N-діетилкарбамоіл) етил, 2-(N,N-диметилкарбамоіл)-етил, 2-(N,N-діетилкарбамоіл) етил та 3-(N,N-диметилкарбамоіл)пропіл

для N,N-ди-C₁₄ алкілкарба-моілC₁₄ алкілу

для галогену

для C₁₄ алкокси

для C₁₄ алкіламіно

для ди-C₁₄ алкіламіно

для C₁₄ алкенілу

для C₂₄ алкінілу

для C₂₄ алкенілокси

для C₂₄ алкінілокси

для C₁₄ алкілтію

для C₁₄ алкілсульфінілу

для C₁₄ алкілсульфонілу

для C₁₄ алканоіламіно

Більш прийнятний клас сполук цього винаходу є таким, в якому

А являє собою пиридил, піримідиніл або піридазиніл, В являє собою пара-фенілєн,

X¹ являє собою CO, SO₂ або CH₂, більш прийнятне CO,

T¹ і T² обидва є N,

L¹ являє собою етилен або пропілен,

R² і R³ сполучаються один з одним з утворенням етиленової або пропіленової чи метиленкарбонільної групи,

гетероциклічне кільце, утворене T¹, T², L¹, R² і R³, є заміщеним або незаміщеним, X² являє собою SO₂,

Q являє собою стирил, необов'язково заміщений (більш прийнятне 4-заміщений), нафтил, необов'язково заміщений (більш прийнятне 6-заміщений), або феніл, необов'язково заміщений (більш прийнятне 4-заміщений) фтором, хлором чи бромом, та фармацевтичне прийнятні солі

Більш прийнятні сполуки винаходу включають 1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(4-пиридил)бензоіл]пиперазин,

1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(2-пиридил)бензоіл]пиперазин,

1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(4-фуранил)бензоіл]пиперазин,

піримідиніл)бензоіл]пиперазин,

1-(6-хлорнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(4-пиридил)бензоіл]пиперазин,

1-(6-хлорнафт-2-илсульфоніл)-3-метоксикарбоніл-4-[4-(4-піримідиніл)бензоіл]пиперазин,

1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(2-метилпіримідин-4-іл)бензоіл] пиперазин,

1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(2,6-диметилпіримідин-4-іл)-бензоіл]пиперазин,

1-(6-хлорнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(4-піримідиніл)бензоіл]пиперазин,

1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(3-фтор-4-пиридил)бензоіл] пиперазин,

1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-3-гідроксиметил-4-[4-(4-пиридил)-бензоіл]пиперазин,

1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-3-етоксикарбоніл-4-[4-(4-пиридил)бензоіл]пиперазин,

1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[2-метоксикарбоніл-4-(4-пиридил)бензоіл]пиперазин,

1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(4-пиридазиніл)бензоіл]пиперазин,

1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(2-метил-4-пиридил)бензоіл] пиперазин,

1-(4-хлор-Е-стирилсульфоніл)-4-[4-(4-пиридил)бензоіл]пиперазин,

1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(3-пиридазиніл)бензоіл]пиперазин,

1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-3-оксо-4-[4-(4-піримідиніл)бензоіл] пиперазин,

1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(2-ціано-4-пиридил)бензоіл] пиперазин,

1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[2-метокси-4-(4-пиридазиніл)-бензоіл]пиперазин,

1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(1,2,3-тіадіазол-4-іл)бензоіл] пиперазин,

1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(4-пиридил)бензоіл]гомопіперазин,

1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(3,5-діаміно-1,2,4-тіазол-1-іл)бензоіл]пиперазин,

1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-3-(4-тіоморфолінокарбоніл)-4-[4-(4-піримідиніл)бензоіл]пиперазин,

1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(3-фуранил)бензоіл]пиперазин

та

1-(6-метоксинафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(4-пиридил)бензоіл]пиперазин

Особливо прийнятними сполуками винаходу є 1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(4-піримідиніл)бензоіл]пиперазин,

1-(6-хлорнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(4-пиридил)бензоіл]пиперазин та

1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(4-пиридазиніл)бензоіл]пиперазин

Гетероциклічна похідна формули I, або фармацевтичне прийнятну її сіль можна одержати у будь-який спосіб, відомий для одержання споріднених сполук. Подібні способи розглядаються як подальший предмет винаходу та ілюструються наведеними далі показовими способами, в яких, якщо не зазначено особливо А, В, X¹, T¹, T², L¹, R², R³, X² і Q мають будь-яке значення, визначене в описі вище, де будь-яка функціональна група, наприклад, аміно, алкіламіно, карбокси або гідрокси необов'язково захищається захисною групою,

яку можна усунути при необхідності

Необхідні вихідні матеріали можна одержати за допомогою стандартних методів органічної хімії

Згідно з іншим аспектом, цей винахід забезпечує спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтичне прийнятної солі, що включає

(а) Для одержання сполук формули (I), де T^1 являє собою N і X^1 являє собою CO реакцію аміну формули (II)



в присутності підходящої основи, з кислотою формули (III)



або її реакційноспроможною похідною,

Підходящою реакційноспроможною похідною кислоти формули (III) є, наприклад, ацилгалогенід, наприклад, ацилхлорид, утворений реакцією кислоти і неорганічного хлорангідриду, наприклад тіонілхлориду, змішаний ангідрид, наприклад, ангідрид, утворений реакцією кислоти з ефіром хлорвугільної кислоти, таким як ізобутиловий ефір хлорвугільної кислоти або з активованим амідом, таким як 1,1'-карбонілдідмідазол, активований складний ефір, наприклад, ефір, утворений реакцією кислоти і фенолу, такого як пентафторфенол, складного ефіру, такого як пентафторфенілтрифторацетат або спирту, такого як N-гідроксисбензотриазол або N-гідроксисукцинімід, ацилазид, наприклад, азид, утворений реакцією кислоти і азиду, такого як діфенілфасфорилазид, ацил ціанід, наприклад, ціанід, утворений реакцією кислоти і ціаніду, такого як діетилфосфорилціанід, або продукт реакції кислоти і карбодіміду, такого як N,N'-дизиклогексилкарбодімід або N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етил-карбодімід

Реакцію проводять в присутності підходящої основи, такої як, наприклад, карбонат лужного або лужноземельного металу, алкоголят, гідроокис чи гідрід, наприклад, карбонат натрію, карбонат калію, етилат натрію, бутилат калію, гідроокис натрію, гідроокис калію, гідрід натрію або гідрід калію, або органометалічна основа, така як алкіллітій, наприклад, n-бутиллітій, або діалкіламінолітій, наприклад, літій діізопропіламід, або, наприклад, органічна амінна основа, наприклад, піридин, 2,6-диметилпіридин (2,6-путидин), колідин, 4-диметиламінопіридин, триетиламін, морфолін або діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен Реакцію також більш прийнятне здійснюють у підходячому інертному розчиннику або розріджувачі, наприклад, метиленхлориді, хлороформі, чотирихлористому вуглеці, тетрагідрофурані, 1,2-диметоксietані, N,N-диметилформаміді, N,N-диметилацетаміді, N-метилпіролідін-2-оні, диметилсульфоксиді або ацетоні, і при температурі в області, наприклад, від -78°C до 150°C, підходящою температурою є температура довкілля

Підходящою захисною групою для аміно- або алкіламіно-групи є, наприклад, ацильна група, наприклад, алканойльна група, така як ацетильна, алкоксикарбонільна група, наприклад, метоксикарбонільна, етоксикарбонільна або трет-бутоксикарбонільна група, арилметоксикарбонільна група, наприклад, бензилоксикарбонільна, чи ароільна група, наприклад, бензоїльна Умови зняття названих вище захисних груп змінюються

по необхідності залежно від вибору цієї групи Таким чином, наприклад, ацильна група, така як алканойльна або алкоксикарбонільна група чи ароїльна група можуть бути вилучені, наприклад, гідролізом з підходящою основою, такою як гідроокис лужного металу, наприклад, гідроокис літію або натрію Альтернативно ацильна група, така як трет-бутоксикарбонільна група може бути вилучена, наприклад, обробкою підходящою кислотою, такою як соляна, сірчана, фосфорна кислота або трифтороцтова кислота, і арилметоксикарбонільна група, така як бензилоксикарбонільна група, може бути вилучена, наприклад, шляхом підрування над каталізатором, таким як паладій-на-вугіллі, або шляхом обробки кислотою Льюїса, наприклад, бор трис (трифторацетатом) Підходящою альтернативною захисною групою для первинної аміногрупи є, наприклад, фталоїльна група, яку можна вилучити шляхом обробки алкіламіном, наприклад, диметиламінопропіламіном, або обробки гідразином

Підходящою захисною групою для гідроксигрупи є, наприклад, ацильна група, наприклад, алканойльна група, така як ацетильна, ароїльна група, наприклад, бензоїльна, або арилметильна, наприклад, бензильна Умови зняття вищезазначених захисних груп змінюються як необхідно залежно від вибору цієї групи Таким чином, наприклад, ацильну групу, таку як алканойльна або ароїльна група, може бути вилучено, наприклад, гідролізом з підходящою основою, такою як гідроокис лужного металу, наприклад, гідроокис літію або натрію Арилметильну групу, таку як бензильна група, може бути усунено, наприклад, шляхом підрування над каталізатором, таким як паладій-на-вугіллі

Підходящою захисною групою для карбоксигрупи є, наприклад, етерифікуюча група, наприклад, метильна або етильна група, яку можна вилучити, наприклад, шляхом гідролізу з основою, такою як гідроокис натрію, або, наприклад, трет-бутильна група, яку можна вилучити, наприклад, шляхом обробки кислотою, наприклад, органічною кислотою, такою як трифтороцтова кислота, або, наприклад, бензильна група, яку можна усунути, наприклад, за допомогою підрування над каталізатором, таким як паладій-на-вугіллі

(b) Для одержання таких сполук формули (I), де T^1 являє собою CH і X^1 означає O реакцію сполуки формули (IV)



де Z являє собою групу, що замінюється,

що здійснюється в присутності підходящого конденсувального агента з фенольною сполукою формули (V)



Підходящою групою, що замінюється, Z є, наприклад, галоген або сульфонілоксигрупа, наприклад, фтор, хлор, бром, мезіпоксид або 4-тозилсульфонілоксигрупа

Підходячим зв'язуючим реагентом, коли Z являє собою галоген або сульфонілоксигрупу, є, наприклад, підходяща основа, наприклад, карбонат лужного або лужноземельного металу, гідроокис або гідрід, наприклад, натрію карбонат, гідроокис або гідрід, наприклад, карбонат натрію, карбонат калію, гідроокис натрію, гідроокис калію, гідрід натрію або гідрід калію Реакцію алкілування більш

прийнятне здійснюють в підходящому інертному розчиннику або розріджувачі, наприклад, *N,N*-диметилформаміді, *N,N*-диметилацетаміді, диметилсульфоксиді, ацетоні, 1,2-диметоксетані або тетрагідрофурані, та при температурі в діапазоні, наприклад, від 10°C до 150°C, підходящою є температура довкілля. Аналогічна процедура може виконуватись для одержання таких сполук формули (I), де T^1 являє собою CH і X^1 являє собою S .

Підходящим реагентом для реакції зв'язування спирту формули (IV), де Z являє собою гідроксигрупу і де гідроксигрупу перетворюють *in situ* на групу, що замінюється, як визначено вище, є, наприклад, реагент, одержаний, коли вищезазначений спирт реагує з ди- C_{1-4} алкілазодикарбоксилатом в присутності триарилфосфіну або три- C_{1-4} арилфосфіну, наприклад, з діетилазодикарбоксилатом в присутності трифенілфосфіну або трибутилфосфіну. Реакцію більш прийнятне здійснюють в підходящому інертному розчиннику або розріджувачі, наприклад, ацетоні, 1,2-диметоксетані або тетрагідрофурані, і при температурі в області від 10°C до 80°C, підходящою є температура довкілля.

(с) Для одержання таких сполук формули (I), де T^1 являє собою N і X^1 являє собою $CH(R^4)$ відновне амінування кетосполуки формули (VI) $A-B-CO-R^4$ (VI),

де R^4 являє собою водень або C_{1-4} алкіл, з аміном формули (II), визначеної вище.

Будь-який відновник, відомий у цій галузі для проведення реакції відновного амінування, може бути застосований. Підходящим відновником є, наприклад, пдрид, наприклад, алюміній пдрид лужного металу, такий як літійалюмінійпдрид, або більш прийнятне борпдрид лужного металу, такий як борпдрид натрію, ціанборпдрид натрію, триетилборпдрид натрію, триметоксидборпдрид натрію і триацетоборпдрид натрію. Реакцію здійснюють в підходящому інертному розчиннику або розріджувачі, наприклад, тетрагідрофурані та сірчаному ефірі для більш сильнодіючого відновника, такого як літійалюмінійпдрид, і, наприклад, метиленхлориді або протонному розчиннику, такому як метанол і етанол для менш сильнодіючого відновника, такого як триацетоксидборпдрид натрію. Реакцію проводять при температурі в діапазоні від 10°C до 80°C, підходящою є температура довкілля.

(d) Реакцію сполуки формули (VII) $Z-B-X^1-T^1(R^3)-L^1-T^2(R^3)-X^2-Q$ (VII),

де Z являє собою групу, що замінюється, таку як хлор, з активованим похідним кільця A .

Підхожі активовані похідні включають металізовані похідні, такі як з цинком або сріблом, та похідні бора. Активовані похідні кільця A реагують з сполукою формули (VII), де Z являє собою трифлат- або галоген, таку як йод, бром або хлор, з утворенням поперечного зв'язування. Підходящою умовою є, коли реакція каталізується шляхом використання як каталізатора металу перехідного стану, такого як паладій, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій (O).

Альтернативною умовою є те, що кільце A можливо містить групу, що замінюється, Z , а кільце B активується, і реакцію здійснюють, як описано вище.

Сполуки формули (VII), що містять галозамісник на B , Q або L^1 , є невідповідними для цього способу.

(e) Шляхом утворення A кільця на сполуках формули (VII), де Z являє собою функціональну групу, здатну до циклізації. Підхожі реагенти і умови описані нижче при одержанні сполук формули (III) циклізацією.

(f) Для одержання сполук, де T^2 являє собою N реакцію сполуки формули (VIII)

$A-B-X^1-T^1(R^3)-L^1-NH(R^3)$ (VIII),

з сполукою формули (IX)

$Z-X^2-Q$ (IX),

де Z являє собою групу, що замінюється, наприклад, хлор, за умов, подібних до умов, описаних в пункті (a).

(g) Для одержання сполук, де T^1 являє собою N і X^1 являє собою SO або SO_2 реакцію сполуки формули (II), як визначено вище, з сполукою формули (X)

$A-B-SO_x-Z$ (X),

де x дорівнює одному чи двом, і Z являє собою групу, що замінюється, за відповідних підхожих умов зв'язування, подібних до умов способу, описаного в пункті (a) вище.

(h) Для одержання сполук формули (I) шляхом приєднання T^2 до Q і таким чином одержання $-T-X^2-Q$ -частини, можна застосовувати способи, аналогічні описаним в пунктах (a), (c) і (g) для одержання $B-X^1-T^1$ -частини.

(i) Для одержання сполук формули (I), де X^1 являє собою групу формули SO , SO_2 , в якій B несе групу C_{1-4} алкілсульфініл, C_{1-4} алкілсульфоніл, 1-оксотоморфоліно або 1,1-діоксотоморфоліно, де X^2 являє собою групу формули SO або SO_2 , в якій Q несе групу C_{1-4} алкілсульфініл, C_{1-4} алкілсульфоніл, фенілсульфініл, фенілсульфоніл, гетероарилсульфініл або гетероарилсульфоніл окислення відповідної сполуки формули (I), що містить X^1 як підгрупу.

Підходящим окислювачем є, наприклад, будь-який агент, відомий у цій галузі для окислення тіо до сульфінилу і/або сульфонілу, наприклад, перекис водню, надкислота (така як 3-хлорнадбензойна чи надцтова кислота), сіль лужного металу надсірчаної кислоти (така як калієва сіль мононадсірчаної кислоти), триоксид хрому або газоподібний кисень в присутності платини. Окислення проводять в основному у м'яких умовах і з необхідною стехіометричною кількістю окислювача, щоб знизити ризик пере-окислення та пошкодження інших функціональних груп. В основному реакцію проводять в підходящому розчиннику або розріджувачі, такому як метиленхлорид, хлороформ, ацетон, тетрагідрофуран або третбутилметиловий ефір і при температурі, наприклад, довкілля, що знаходиться в діапазоні від 15°C до 35°C. Підхожі реагенти і умови описані, наприклад, у Page G O, Synth Commun 23, (1993) 6, 765 - 769. Коли потрібна сполука, що містить сульфінільну групу, для окислення використовують більш слабкий окислювач, наприклад, натрій або калій метаперіодат, причому в полярному розчиннику, такому як оцтова кислота або етанол. Слід врахувати, що коли потрібна сполука формули (I), що містить сульфонільну групу, її можна одержати окисленням відпо-

відної сульфінільної сполуки, а також відповідної тiosполуки. Сполуки формули (I), що містять кисень лабільні групи (такі як А кільце, що є піридином), є, певно, непідходящими проміжними сполуками для цієї стадії способу, якщо окислення подібної групи не є бажаним.

Сполуки формули (I), де T^2 являє собою N, можна одержати реакцією сполуки формули (XI)

$$P-N(R^2)-L^1-NH(R^3) \quad (XI),$$

де Р являє собою захисну групу, з сполукою формули (IX), визначеною вище, аналогічним чином, як описано в способі (f) вище, з подальшим вилученням захисної групи. Крім того сполуки формули (II) можна одержати аналогічним чином, як описано вище в способах (h) і (i).

Сполуки формули (IV) можна одержати аналогічним чином, як описано для одержання сполук формули (II).

Сполуки формули (III) можна одержати шляхом зв'язування сполуки формули (XII), де Z являє собою групу, що замінюється, більш прийнятне галоген,

$Z-B-COOH \quad (XII)$

з активованою похідною кільця А, як описано, наприклад, у способі (d) вище. Ідеальною умовою є, коли реакція каталізується паладієм, як описано в прикладі 1 (c) і прикладі 3 (a) нижче. Підходи реагенти і умови описані у Martin A. R., *Acta Chem Scand*, 47, 221 - 230, (1993), Mitchell T. N., *Synthesis*, 803, (1992) and Stille, J. K. *Angew Chem Int Ed Engl* 25, 508 - 524, (1996).

Підходи некаталізовані реакції зв'язування включають ті реакції, що описані у Shiao, M.-J. et al., *Synlett*, 655, (1992).

Синтез проміжних сполук олова, які можуть бути потрібними для реакцій, що каталізуються паладієм, описані у Hylarides, M. D. et al., *Journal of Organometallic Chemistry*, 367, 259 - 265, (1989).

В альтернативний спосіб сполуки формули (III) можна одержати шляхом утворення А кільця на основі сполук формули (XII), де Z являє собою функціональну групу, здатну до циклізації, за допомогою реакції циклізації. Підходи реагенти і умови описані у Bredereck 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., *Heterocycl Chem*, 3, p 470, (1966). Подібні реакції особливо підходять для утворення 5-членних А кільць. Підходи способи для синтезу вихідних матеріалів в таких реакціях циклізації описані, наприклад, у Zhang M. Q. et al., *J Heterocyclic Chem*, 28, 673, (1991) and Kosugi M. Et al., *Bull Chem Soc Jpn*, 60, 767 - 768, (1987).

Сполуки формули (V), (VI) і (X) можна одержати аналогічно, як описано для одержання сполук формули (III).

Сполуки формули (VII), де T^2 являє собою N, можна одержати реакцією сполуки формули (VIII)

$$B-X^1-T^1(R^2)-L^1-NH(R^3) \quad (VIII)$$

з сполукою формули (IX), як визначено вище, аналогічним чином, як описано вище в способі (f).

Сполуки формули (XIII) можна одержати реакцією сполуки формули (XIV)

$$Z-T^1(R^2)-L^1-N(R^3)P \quad (XIV),$$

де Z являє собою групу, що замінюється, або водень і Р являє собою захисну групу, аналогічним чином, як описано в способах (a), (b) і (c) вище, з подальшим ефективним вилученням захисної групи.

Сполуки формули (VIII) можна одержати реакцією сполуки формули (XV)

$$Z-T^1(R^2)-L^1-N(R^3)P \quad (XV),$$

де Z являє собою групу, що замінюється, або водень і Р являє собою захисну групу, аналогічним чином, як описано в способах (a), (b) і (c) вище, з подальшим ефективним вилученням захисної групи.

Сполуки формули (IX), де X^2 являє собою SO і SO_2 , можна одержати окисленням сполуки формули (IX), де X^2 являє собою S, аналогічним чином, як описано в способі (h) вище. Підходи реагенти і умови описані у Newman, M. S., et al., *Organic Synthesis Vol 51*, p 139. Способи для одержання тiosполук Q описані у Kharasch, N. et al., *J Am Chem Soc*, 73, p 3240, 1951.

Коли потрібна фармацевтичне прийнятна сіль сполуки формули (I), її може бути одержано, наприклад, реакцією вищезазначеної сполуки з підходящою кислотою або основою, використовуючи звичайну процедуру.

Коли потрібна оптично активна форма сполуки формули (I), її може бути одержано, наприклад, шляхом виконання однієї з вищезазначених процедур, використовуючи оптично активний вихідний матеріал або за допомогою поділу рацемічної форми названої вище сполуки, використовуючи підходу для цього процедуру, наприклад, за допомогою утворення діастереомерних солей, застосування хроматографічної техніки, перетворення з використанням специфічних ферментативних методів для поділу оптично активних сполук, або за допомогою додавання тимчасової хіральної групи для полегшення поділу.

Як зазначалось раніше, сполуки формули (I) є інгібіторами ферменту Фактора Ха. Дію цього інгібування можна продемонструвати, використовуючи одну чи більше узвичаєних процедур, що їх описано нижче.

a) Визначення міри інгібування Фактора Ха

Аналіз *in vitro* ґрунтується на методі Kettner et al., *J Biol Chem*, 1990, 265, 18289 - 18297, в якому різні концентрації випробовуваної сполуки розчиняють в буфері з pH 7,5, що містить 0,5% поліетиленгліколю (PEG 6000), та інкубують при 37°C з Фактором Ха людини (0,001 од/мл, 0,3 мл) протягом 15 хвилин. Потім додають хромогенний субстрат S-2765 (Kabi Vitrum AB, 20 мкМ) і суміш інкубують при 37°C протягом 20 хвилин та вимірюють абсорбцію при 405 нм. Визначають максимальну швидкість реакції (V_{max}) і порівнюють зі швидкістю реакції в контрольному зразку, що не містить випробовуваної сполуки. Інгібіторну здатність виражають за допомогою величини IC_{50} .

b) Визначення міри інгібування тромбіну

Процедуру способу a) повторюють, за винятком того, що використовують тромбін людини (0,005 од/мл) і хромогенний субстрат S-2238 (Kabi Vitrum AB, 7 мМ).

c) Вимірювання антикоагулянтної активності

Аналіз *in vitro* виконують так: венозну кров лю-

дини, щура або кролика збирають і додають прямо до розчину цитрату натрію (3,2г/100мл, 9 частин крові до 1 частини цитратного розчину). Плазму крові одержують центрифугуванням (1000g, 15 хвилин) і зберігають при 2 - 4°C. Узвичаєні тести визначення протромбінового часу (PT) здійснюють в присутності різних концентрацій випробовуваної сполуки і розраховують концентрацію випробовуваної сполуки, необхідну для подвоєного часу коагулювання, яку надалі позначатимемо як CT2. В аналізі PT випробовувану сполуку і плазму крові інкубують при 37°C протягом 10 хвилин. Потім додають тканинний тромбoplastин з кальцієм (Sigma Limited, Poole, England) та визначають утворення фібрину і час, необхідний для формування зідка.

д) Тест активності на дисеміновану внутрішньосудинну коагуляцію у щурів *in vivo*

Голодні щури самці Alderley Park (300 - 450г) одержують через оральний зонд попередню дозу сполуки (5мл/кг) або пустушку (5% DMSO/PEG200) протягом різних періодів часу до того моменту, як їх анестезують з Intraval® (120мг/кг внутрішньочеревно). Ліву яремну вену і праву сонну артерію оголюють та вставляють канюлю. Кров (1мл) відбирають з сонної артерії через канюлю в 3,2%-ний тринатрій цитрат. Суцільну кров (0,5мл) потім обробляють з ЕДТА і використовують для визначення числа тромбоцитів, у той час як залишок центрифугують (5 хвилин, 20000g) і одержану плазму заморожують для подальшого визначення рівня лікарського засобу, фібриногену або комплексу тромбіну з антитромбіном (TAT). Рекombінантний тканинний фактор людини (Dade Innovin Cat. B 4212-50), реконструйований за виробничою специфікацією, впливають у вену (2мл/кг/год) через канюлю протягом 60 хвилин. негайно по закінченні вливання 2 мл зразка крові відбирають і визначають кількість тромбоцитів, рівень лікарського засобу, концентрацію фібриногену плазми і TAT комплексу. Тромбоцити лічать з використанням аналізатора крові Coulter T540. Фібриноген плазми і рівні TAT визначають з використанням аналізу згортання (Sigma Cat. 880-B) і TAT ELISA (Behring), відповідно. Концентрацію сполуки у плазмі визначають за допомогою біоаналізу, використовуючи людський Фактор Ха і хромогенний субстрат S2765 (Kabi), результати співвідносять з калібрувальною кривою (Fragmin) і виражають в одиницях анти-Фактора Ха. Дані аналізують так: викликаний тканинним фактором зниження кількості тромбоцитів нормалізується щодо кількості тромбоцитів, підрахованих у предозованих щурах, і активність лікарського засобу виражається як відсоток інгібування викликаного тканинним фактором тромбоцитопенії порівняно з даними, одержаними на контрольних тваринах, які отримували пустушку. Сполуки є активними, якщо має місце статично вірогідне ($p < 0,05$) інгібування тромбоцитопенії, спричиненої тканинним фактором.

е) Аналіз антикоагулянтної активності *ex vivo*

Випробовувану сполуку вводять внутрішньовенно або пероральною групою щурів Alderley Park Wistar. Через різні інтервали часу тварин анестезують, збирають кров і проводять визначення протромбінового часу коагулювання (PT), аналогічне тому, що його описано вище.

ф) Вимірювання антитромботичної активності *in vivo*

Утворення тромбу викликається з використанням методу, аналогічного описаному Vogel et al., Thromb. Research, 1989, 54: 399 - 410. Групу щурів Alderley Park Wistar анестезують і виконують операцію, щоб оголити порожню вену. Колатеральні вени перев'язують та накладають два нетупі шви, на 0,7см в бік, навколо нижньої порожньої вени. Випробовувану сполуку вводять внутрішньовенно або перорально. При відповідних інтервалах часу після цього вводять тканинний тромбoplastин (30мкл/кг) через яремну вену, і через 10 секунд затягують двома швами, щоб спричинити застій в перев'язаній частині порожньої вени. Через 10 хвилин вирізають перев'язану тканину і витягають з неї тромб, промокають його і зважують.

В основному сполуки формули (I) мають активність при таких концентраціях або дозах, принаймні, в одному з вищезазначених тестів від а) до с).

тест а) IC_{50} (Фактор Ха) в діапазоні, наприклад, 0,001 - 25мкМ,

тест б) IC_{50} (тромбін), наприклад, більше, ніж 40мкМ,

тест с) CT2 (PT) в діапазоні, наприклад, 0,1 - 50мкМ.

Предметом винаходу є сполука формули (I) або її фармацевтичне прийнятна сіль, для використання в медичній терапії.

Іншим предметом винаходу є фармацевтична композиція, що містить гетероциклічну похідну формули (I) або фармацевтичне прийнятну її сіль, в поєднанні з фармацевтичним прийнятним розріджувачем або носієм.

Композиція може бути у формі, підходящій для перорального використання, наприклад, таблетки, капсули, водного або масляного розчину, суспензії або емульсії, для місцевого застосування, наприклад, у формі крему, мазі, гелю або водного чи маслянистого розчину або суспензії, для назального використання, наприклад, у формі лікарського порошку для вдихання носом, аерозолю або назальних крапель, для вагінального або ректального використання, наприклад, у формі супозиторію, для введення за допомогою інгаляції, наприклад, тонко здрібненого порошку, такого як сухий порошок, мікрокристалічної форми або рідкого аерозолю, для під'язичного або трансбуккального використання, наприклад, у формі таблетки або капсули, або для парентерального використання (що включає внутрішньовенне, підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньосудинне введення або інфузію), наприклад, стерильного водного або маслянистого розчину чи суспензії. Взагалі названі композиції можуть бути приготувані у звичайний спосіб, використовуючи узвичаєні інертні наповнювачі.

Кількість активного інгредієнта (тобто гетероциклічної похідної формули (I) або фармацевтичне прийнятної її солі), який комбінують з одним чи більше інертних наповнювачів для одержання одиначної дозованої форми, буде обов'язково змінюватися залежно від стану організму хазяїна, який одержує лікування, і даного способу введення. Наприклад, композиція, призначена для перорального введення людині, буде - в основному містити, наприклад, від 0,5мг до 2г активного агента,

що його складено з відповідною і підхожою кількістю інертних наповнювачів, яка може змінюватися від близько 5 до близько 98% за вагою загальної композиції. Одиничні дозовані форми будуть в основному містити від приблизно 1мг до приблизно 500мг активного інгредієнта.

Згідно з наступним предметом винаходу забезпечується гетероциклічна похідна формули (I) або фармацевтичне прийнятна її сіль для використання в способі лікування людини або тварини за допомогою терапії.

Винахід також включає застосування подібного активного інгредієнта в приготуванні лікарського засобу для використання при

(i) досягненні інгібуючого ефекту щодо Фактора Ха,

(ii) досягненні протизсідного ефекту,

(iii) досягненні антитромботичного ефекту,

(iv) лікуванні порушення або медичного стану, викликаного порушеннями Фактора Ха,

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

(vi) лікуванні порушень в системі коагулювання, і/або

(vii) лікуванні тромбозу або емболії, що включають викликану Фактором Ха коагуляцію.

Винахід також включає спосіб досягнення ефекту, як визначено тут вище, або лікування захворювання чи розпаду, як визначено тут вище, який включає введення теплокровним тваринам, які потребують подібного лікування, ефективної кількості активного інгредієнта, як визначено тут вище.

Величина дози сполуки формули (I) для терапевтичних і профілактичних цілей звичайно буде змінюватися згідно з природою і тяжкістю медичного стану, віком і статтю тварини або хворого, якого піддають лікуванню, і з способом введення. Як зазначалось вище, сполуки формули (I) використовуються в лікуванні або запобіганні цілому ряду медичних порушень, при яких показана антикоагулянтна терапія. При використанні сполуки формули (I) з подібною метою вона вводиться в основному так, що добова пероральна доза становить, наприклад, від 0,5 до 100мг/кг ваги тіла на день, причому дається, якщо необхідно, в поділені на частини дози. Взагалі більш низькі дози вводяться, коли застосовують парентеральне введення, наприклад, доза для внутрішньовенного введення становить від 0,01 до 10мг/кг ваги тіла на день. Для більш прийнятних і особливо прийнятних сполук винаходу використовуються в основному більш низькі дози, наприклад, добова доза становить від 0,1 до 10мг/кг ваги тіла на день. В основному більш прийнятний діапазон доз для перорального або парентерального введення становить від 0,01 до 10мг/кг ваги тіла на день.

Хоча сполуки формули (I) є цінними головним чином як терапевтичні або профілактичні засоби для теплокровних тварин, включаючи людину, вони також корисні в тих випадках, коли необхідно мати протизсідний ефект, наприклад, під час зберігання судильної крові *ex vivo* або при розробці біологічних тестів для сполук, що виявляють антикоагулянтні властивості.

Сполуки винаходу можуть вводитися як єдині

засоби терапії або вони можуть вводитися в поєднанні з іншими фармакологічно активними агентами, такими як тромболітичний агент, наприклад, тканинний активатор плазміногену або його похідна чи стрептокіназа. Сполуки винаходу можуть також вводитися, наприклад, з відомим інгібітором агрегації тромбоцитів (наприклад, аспірином, антагоністом тромбоксану або інгібітором тромбоксансинтази), відомим гіполіпемічним агентом або відомим антигіпертензивним агентом.

Винахід далі ілюструється наведеними прикладами, в яких, якщо не вказано особливо

(i) упарювання здійснюють на ротаторному випарнику у вакуумі та розроблені процедури виконують після вилучення залишкових твердих частинок шляхом фільтрування,

(ii) операції виконують при кімнатній температурі, тобто в діапазоні 18 - 25°C і в атмосфері інертного газу, такого як аргон,

(iii) колонкову хроматографію (за допомогою флеш-процедури) і рідинну хроматографію під середнім тиском (MPLC) здійснюють в основному на силікагелі Merck Kieselgel silica (Art. 9385) або Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) звернено-фазовому силікагелі, одержаному з E. Merck, Darmstadt, Germany, з іншого боку проводять рідинну хроматографію під високим тиском (BEPX) з використанням препаративної колонки Dynamax C-18 60 Å з оберненою фазою,

(iv) виходи подано лише для ілюстрації, і вони не є обов'язково максимально досяжними,

(v) цільові продукти формули (I) мають задовільні мікроаналізи та їх структури підтверджено ядерним магнітним резонансом (NMR) і мас-спектрометрією, якщо не зазначено особливо, CD₃SOCD₃ розчини цільових продуктів формули (I) використовуються для визначення спектральних даних за допомогою NMR, величини хімічних зсувів вимірюють по дельта шкалі, використовують такі скорочення s, синглет, d, дуплет, t, триплет, q, кuartет, m, мультиплет,

(vi) проміжні сполуки в основному не були повністю охарактеризовані і їх чистоту оцінювали за допомогою тонкошарової хроматографії, інфрачервоної спектроскопії (IR) і аналізу NMR,

(vii) точки плавлення визначали з використанням автоматичного приладу для вимірювання точок плавлення Mettler SP62 або за допомогою масляної бані, точки плавлення цільових продуктів формули (I) визначали в основному після кристалізації з звичайного органічного розчинника, такого як етанол, метанол, ацетон, ефір чи гексан, або з їх суміші, та

(viii) вживають подані далі скорочення

DMF *N,N*-диметилформамід (ДМФА)

EtOAc етилацетат (ЕА)

DMSO диметилсульфоксид (ДМСО)

Приклад 1

Метилловий ефір 4-(4-піримідиніл)бензойної кислоти (0,41г, 1,9ммоль) перемішують при кімнатній температурі в етанолі (20мл) і водному розчині 2 N NaOH (20мл). Потім додають водний розчин 2 N HCl, аж доки не почне випадати осад. Одержану суспензію концентрують у вакуумі і утворюють азеотроп з толуолом. Потім додають тіонілхлорид (100мл) і DMF (1 краплю) і реакційну суміш

кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і двічі утворюють азеотроп з дихлорметаном з одержанням 4-(4-піримідиніл)бензоїл хлориду. Цей хлорангідрид суспендують в дихлорметані (100мл) і до нього додають хлорідрат 1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)піперазину (0,545г, 1,5ммоль) як тверду речовину в дві порції з подальшим доданням триетиламіну (2,2мл, 15ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, потім концентрують у вакуумі. Одержану тверду речовину поділяють між ЕА (100мл) і водою (2 x 100мл). Органічний шар висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі з одержанням масла чорного кольору, яке піддають хроматографії (SiO_2 40%, 50%, 60% ЕА/гексан) і одержують 1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(4-піримідиніл)бензоїл]піперазин у вигляді твердого продукту білого кольору. ^1H NMR

(250MHz, DMCO-d_6) δ = від 2,94 до 3,18 ppm (m, 4H), δ = від 3,40 до 3,83 ppm (m, 4H), δ = 7,49 ppm (d, 2H), δ = 7,83 ppm (m, 2H), δ = 8,10 ppm (dd, 1H), δ = від 8,14 до 8,23 ppm (m, 4H), δ = 8,43 ppm (d, 1H), δ = 8,49 ppm (s, 1H), δ = 8,89 ppm (d, 1H), δ = 9,26 ppm (s, 1H), MS (M+H)⁺ 536

Метилловий ефір 4-(4-піримідиніл)бензойної кислоти одержують так

(а) 4(3H)-піримідон (7,00г, 72,8ммоль) в тіонілхлориді (50мл) і ДМФА (3мл) нагрівають із зворотним холодильником протягом 1 години. Прозорого розчину не одержується, тому додають наступну порцію тіонілхлориду (50мл) і реакційну суміш нагрівають протягом наступної 1 години. Реакційну суміш концентрують у вакуумі. Потім додають ефір (500мл) і тверді частинки "затирають". Одержані тверді частинки продукту жовтого кольору відфільтровують та промивають ефіром. В фільтраті утворюється осад. Його відфільтровують та одержують 4-хлорпіримідин у вигляді твердих частинок білого-коричневого кольору (4,97г), ^1H NMR (250MHz, DMCO-d_6) δ = 6,82 ppm (d, 1H), δ = 8,07 ppm (dd, 1H), δ = 9,11 ppm (s, 1H), MS (M+H)⁺ 115

(б) 4-карбоксифенілборну кислоту (10,22г, 61,2ммоль) в метанолі (70мл) з концентрованою сірчаною кислотою (0,5мл) нагрівають із зворотним холодильником протягом ночі. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують у вакуумі. Одержане масло продукт поділяють між ЕА (200мл) і водою (200мл). Органічний шар висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі з одержанням відповідного складного метилового ефіру у вигляді твердих частинок білого кольору (9,85г), ^1H NMR (250MHz, DMCO-d_6) δ = 3,85 ppm (s, 3H), δ = 7,89 ppm (s, 4H), δ = 8,19 ppm (s, 2H), MS (M+H)⁺ 179

(с) 1,1'-Біс(дифенілфосфін)фероцен (2,48г, 4,5ммоль) і ацетат пададію (II) (1,0г, 4,5ммоль) в толуолі (25мл) перемішують при 50°C в атмосфері азоту протягом 30 хвилин, потім суміш охолоджують до кімнатної температури. Потім додають одержаний в (б) метилловий ефір 4-карбоксифенілборної кислоти (2,2г, 11,2ммоль), одержаний в (а) хлорідрат 4-хлоропіримідину (1,69г, 11,2ммоль) і фторид калію (3,9г, 67ммоль) з подальшим доданням води (25мл). Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником про-

тягом ночі в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш поділяють між ЕА (100мл) і водою (100мл). Органічний шар висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі з одержанням масла чорного кольору, яке піддають хроматографії (SiO_2 100% ЕА) і одержують метилловий ефір 4-(4-піримідиніл)бензойної кислоти у вигляді твердих частинок коричневого кольору (1,17г), ^1H NMR (250MHz, DMCO-d_6) δ = 3,91 ppm (s, 3H), δ = 8,13 & 8,36 ppm (dd, 4H), δ = 8,19 ppm (dd 1H), δ = 8,94 ppm (d 1H), δ = 9,32 ppm (d 1H), MS (M+H)⁺ 215

Приклад 2

Метилловий ефір 4-(4-піримідиніл)бензойної кислоти (0,72г, 3,4ммоль) в етанолі (100мл) і водному розчині 2 N NaOH (20мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім додають водний розчин 2 N HCl, аж доки не почне випадати осад. Одержану суспензію концентрують у вакуумі і утворюють азеотроп з толуолом. Потім додають тіонілхлорид (100мл) і ДМФА (1 краплю) та реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і утворюють азеотроп з толуолом з одержанням 4-(4-піримідиніл)бензоату. Хлорангідрид суспендують в дихлорметані (100мл) і до суміші додають одну порцію хлорідрат 4-(6-хлорнафт-2-илсульфоніл)-2-метоксикарбонілпіперазину (1,0г, 2,7ммоль) у вигляді твердого продукту з подальшим доданням триетиламіну (3,8мл, 27ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, потім концентрують у вакуумі. Одержаний твердий продукт поділяють між ЕА (200мл) і водою (2 x 200мл). Органічний шар висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі з одержанням твердого продукту коричневого кольору, який піддають хроматографії (SiO_2 100% ЕА) і одержують 1-(6-хлорнафт-2-илсульфоніл)-3-метоксикарбоніл-4-[4-(4-піримідиніл)бензоїл]піперазин у вигляді твердих частинок білуватого кольору. Цей твердий продукт знову піддають хроматографії (SiO_2 30%, 40%, 60%, 65% ЕА/гексан) і одержують кристалічну речовину білого кольору (1,051г), ^1H NMR (250MHz, DMCO-d_6) δ = 2,75 ppm (m, 1H), δ = від 2,92 до 4,84 ppm & 5,35 ppm (m, 9H), δ = 7,52 ppm (d, 2H), δ = 7,73 ppm (dd, 1H), δ = 7,80 ppm (dd, 1H), δ = від 8,10 ppm (d, 1H), δ = від 8,14 до 8,31 ppm (m, 5H), δ = 8,51 ppm (d, 1H), δ = 8,89 ppm (d, 1H), δ = 9,26 ppm (s, 1H), MS (M+H)⁺ 551

Приклад 3

4-(4-Піридил)бензойну кислоту (238мг, 1,2ммоль) суспендують в ДМФА (5мл) з триетиламіном (0,17мл, 1,2ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, потім охолоджують до 5°C. Потім до суміші додають карбонілдімідазол (194мг, 1,2ммоль) і реакційну суміш нагрівають повільно до кімнатної температури понад 1 годину. Потім додають одну порцію хлорідрат 4-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)піперазину (470мг, 1,2ммоль) у вигляді твердого продукту і реакційну суміш перемішують протягом 2-ох днів при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють ЕА (50мл) і двічі промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2

х 50мл), Органічний шар висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Одержаний твердий продукт піддають хроматографії (SiO_2 2%, 4%, 6%, 8%, 10% метанол/ЕА) і одержують 1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(4-піридил)бензоіл]пиперазин у вигляді твердих частинок білого кольору (90мг), ^1H NMR (DMCO-d_6) δ = 3,07 ppm (s, 4H), δ = 3,59 ppm (s, 4H), δ = 7,27 & 7,46 ppm (dd, 4H), δ = 7,18 & 8,64 ppm (dd, 4H), δ = 7,34 ppm (m, 2H), δ = 8,17 ppm (dd, 2H), δ = 8,39 ppm (d, 1H), δ = 8,47 ppm (s, 1H), MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 536

4-(4-Піридил) бензойну кислоту одержують так

(а) 4-Ціанфенілборну кислоту (1,49г, 10ммоль), хлоргидрат 4-бромпіридину (1,97мл, 10ммоль), 10%-ний паладій-на-вугіллі (332мг) і безводний карбонат натрію (2,15г, 20ммоль) нагрівають із зворотним холодильником в суміші етанолу (12мл) і води (3мл) протягом ночі в атмосфері аргону. Реакційну суміш фільтрують через кизельгур, потім концентрують у вакуумі. Одержаний твердий продукт білого кольору поділяють між ЕА (3 х 100мл) і водою (100мл). Об'єднані органічні шари висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Одержаний твердий продукт піддають хроматографії (SiO_2 50%, 60%, 70%, 80% ЕА/гексан) і одержують 4-(4-піридил)бензонітрил у вигляді кристалічної речовини білого кольору (1,60г), ^1H NMR (DMCO-d_6) δ = 7,77 ppm (dd, 2H), δ = 7,99 ppm (m, 4H), δ = 8,69 ppm (dd, 2H), MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 181

(б) 4-(4-Піридил)бензонітрил (0,5г, 2,8ммоль) розчиняють в концентрованій сірчаній кислоті (10мл) і нагрівають при 110°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і потім вливають в крижану воду. Гранули пірооксиду натрію додають, аж доки не утвориться осад. Його відфільтровують і одержують 4-(4-піридил)бензамід у вигляді твердого продукту білого кольору (0,40г), ^1H NMR (DMCO-d_6) δ = 7,77 ppm (d, 2H), δ = 7,89 ppm (d, 2H), δ = 8,02 ppm (d, 2H), δ = 8,65 ppm (br, s, 2H), MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 199

(с) 4-(4-Піридил)бензамід (0,35г, 1,8ммоль) суспендують в етанолі (5мл). 10%-ний за вагою водний розчин гідрооксиду натрію додають і реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 2-ох годин, потім суміш охолоджують до кімнатної температури. рН реакційної суміші доводять до рН 7 за допомогою концентрованої сірчаної кислоти. Осад білого кольору, що утворився, добувають фільтруванням і одержують 4-(4-піридил)бензойну кислоту (238мг)

Приклад 4

4-(2-Піридил)бензойну кислоту (199мг, 1ммоль) суспендують в ДМФА (5мл) і додають триетиламін (0,14мл, 1ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, потім охолоджують до 5°C. Потім додають карбонілдімідазол (162мг, 1ммоль) і реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури понад 1 годину. Хлоргидрат 4-(6-бромнафт-2-илсульфоніл) пиперазину (393мг, 1ммоль) додають в твердому вигляді однією порцією і реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, потім концентрують у вакуумі. Неочищений продукт розчиняють в ЕА

(50мл) і промивають водним розчином бікарбонату натрію (2 х 50мл). Органічний шар висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Одержаний твердий продукт білого кольору піддають хроматографії (SiO_2 100%ЕА) і одержують 1-(6-Дромнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(2-піридил)бензоіл]пиперазин у вигляді твердих частинок білого кольору (92мг), ^1H NMR (DMCO-d_6) δ = 3,09 ppm (s, 4H), δ = 3,62 ppm (s, 4H), δ = 7,37 ppm (t, 1H), δ = від 7,51 до 7,99 ppm (m, 4H), δ = 7,42 ppm & 8,08 ppm (dd, 4H), δ = 8,17 ppm (dd, 2H), δ = 8,40 ppm (d, 1H), δ = 8,47 ppm (s, 1H), δ = 8,66 ppm (dd, 2H), MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 536

Приклад 5

1-(6-Хлорнафт-2-илсульфоніл)-4-(4-йодбензоіл)пиперазин (920мг, 1,7ммоль), діетил 3-піридилборан (250мг, 1,7ммоль), тетрабутиламонійбромід (110мг, 0,34ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (69мг, 0,06ммоль) і пірооксид каплі (286мг, 5,1ммоль) в сухому тетрагідрофурані (100мл) нагрівають із зворотним холодильником протягом 2-ох годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, потім концентрують у вакуумі. Одержану тверду речовину піддають флеш-хроматографії (SiO_2 100% CH_2Cl_2 , 50% ЕА/гексан, 100% ЕА) і одержують масло. Його розчиняють в ЕА (100мл) і промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (100мл). Етилацетатний шар відділяють, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі з одержанням пінявої речовини білого кольору, яку розтирають на порошок з гексаном. Цю тверду речовину піддають хроматографії (SiO_2 40%, 50%, 60%, 70% ЕА/гексан) і одержують 1-(6-хлорнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(3-піридил)бензоіл]пиперазин у вигляді твердих частинок білого кольору (322,4мг), ^1H NMR (DMCO-d_6) δ = 3,1 ppm (s, 4H), δ = 3,6 ppm (s, 4H), δ = 7,46 ppm (d, 2H), δ = від 7,5 до 7,67 ppm (m, 1H), δ = від 7,70 до 7,79 ppm (m, 3H), δ = 7,83 ppm (dd, 1H), δ = 8,09 ppm (dt, 1H), δ = від 8,15 ppm до 8,31 ppm (m, 3H), δ = 8,50 ppm (s, 1H), δ = 8,60 ppm (dd, 1H), δ = 8,90 ppm (d, 1H), MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 492

1-(6-Хлорнафт-2-илсульфоніл)-4-(4-йодбензоіл)пиперазин одержують так

1-(6-Хлорнафт-2-илсульфоніл)пиперазин (0,65г, 2,1ммоль) розчиняють в дихлорметані (50мл) і додають триетиламін (2,9мл, 21ммоль) при кімнатній температурі. Потім додають 4-йодбензоїлхлорид (0,56г, 2,1ммоль) однією порцією у вигляді твердого продукту і реакційну суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, потім поділяють між ЕА (100мл) і насиченим розчином бікарбонату натрію (100мл). Етилацетатний шар відділяють, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Одержану тверду речовину піддають хроматографії (SiO_2 , 50% ЕА/гексан) і одержують 1-(6-хлорнафт-2-илсульфоніл)-4-(4-йодбензоіл)пиперазин у вигляді твердих частинок білого кольору (0,97г), ^1H NMR (DMCO-d_6) δ = 3,05 ppm (s, 4H), δ = 3,53 ppm (s, 4H), δ = 7,11 ppm & 7,74 ppm (dd, 4H), δ = від 7,65 до 7,84 ppm (m, 2H), δ = від 8,10 ppm до 8,28 ppm (m, 3H), δ = 8,47 ppm (s, 1H), MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 540

Приклад 6

4-(2-Метил-4-(3-придил)бензоіл)пиперазин (0,41г, 1,5ммоль) розчиняють в дихлорметані (50мл) при кімнатній температурі. Потім додають 6-хлорнафталінсульфонілхлорид (0,38г, 1,5ммоль) і триетиламін (1мл, 7,5ммоль) та реакційну суміш перемішують протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі. Неочищений продукт розчиняють в ЕА (100мл) і промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (100мл). Етилацетатний шар відділяють, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Одержаний твердий продукт піддають хроматографії (SiO_2 50%, 60%, ЕА/гексан) і одержують 1-(6-хлорнафт-2-илсульфоніл)-4-[2-метил-4-(3-придил)бензоіл]пиперазин у вигляді твердих частинок білого кольору (508,4мг), ^1H NMR (DMCO-d_6) δ = 2,15 ppm (s, 3H), δ = від 2,94 до 3,25 ppm (m, 6H), δ = 3,78 ppm (m, 2H), δ = 7,23 ppm (d, 1H), δ = від 7,44 до 7,62 ppm (m, 3H), δ = 7,70 ppm (dd, 1H), δ = 7,84 ppm (dd, 1H), δ = 8,08 ppm (m, 1H), придил 5-н, δ = від 8,12 до 8,28 ppm (t, 3H), δ = 8,48 ppm (s, 1H), δ = 8,59 ppm (dd, 1H), δ = 8,88 ppm (d, 1H), MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 506

4-(2-Метил-4-(3-придил)бензоіл)пиперазин одержують так

а) 4-Бром-2-метилбензойну кислоту (11,55г, 53,7ммоль) суспендують в тіонілхлориді (40мл). Додають 1 краплю ДМФА і одержану суміш перемішують при 68°C, аж доки не припиниться виділення газу. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і утворюють двічі азеотроп з толуолом. Одержаний маслянистий продукт розчиняють в дихлорметані (100мл) та охолоджують до 5°C. Додають трет-бутил-1-пиперазин карбоксилат (10,0г, 53,7ммоль) порціями понад 1 години з подальшим доданням триетиламіну (37,5мл, 260ммоль). Одержану суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, потім концентрують у вакуумі. Неочищений продукт розчиняють в ЕА (750мл) і промивають водним розчином 2N гідроксиду натрію і потім розсолон. Органічний шар висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі з утворенням масла коричневого кольору. Продукт кристалізують з суміші ЕА/гексан з одержанням кристалів бежевого кольору (9,01 г), ^1H NMR (DMCO-d_6) δ = 1,40 ppm (s, 9H), δ = 2,20 ppm (s, 3H), δ = 3,10 ppm (m, 2H), δ = 3,26 ppm (m, 2H), δ = 3,41 ppm (m, 2H), δ = 3,62 ppm (s, 2H), δ = 7,15 ppm (d, 1H), δ = 7,44 ppm (dd, 1H), δ = 7,52 ppm (d, 1H), MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 383

б) Продукт з пункту а) (3,83г, 10ммоль), діетил 3-придилборан (1,47г, 10ммоль), тетрабутиламонійбромід (0,65г, 2ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,40г, 0,35ммоль) і гідроксид калію (1,68г, 30ммоль) в сухому тетрагідрофурані (100мл) нагрівають із зворотним холодильником протягом 2-ох годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, потім поділяють між ЕА (250мл) і водою (2 x 500мл). Етилацетатний шар відділяють, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Одержане масло піддають флеш-хроматографії (SiO_2 , 100%-ний ЕА) та одержують трет-бутиловий ефір 4-[2-метил-4-(3-придил)бензоіл]пиперазинкарбонової кислоти у

вигляді твердих частинок коричневого кольору (1,78г), ^1H NMR (DMCO-d_6) δ = 1,41 ppm (s, 9H), δ = 2,60 ppm (s, 3H), δ = 3,17 ppm (m, 2H), δ = 3,27 ppm (m, 2H), δ = 3,44 ppm (m, 2H), δ = 3,66 ppm (s, 2H), δ = 7,61 ppm (d, 1H), δ = 7,49 ppm (dd, 1H), δ = 7,59 ppm (dd, 1H), δ = 7,61 ppm (s, 1H), δ = 8,08 ppm (m, 1H), δ = 8,58 ppm (dd, 1H), δ = 8,90 ppm (d, 1H), MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 382

с) Продукт з пункту б) (1,66г, 4,35ммоль) розчиняють в дихлорметані (50мл) при кімнатній температурі. Додають трифтороцтову кислоту (10мл) і реакційну суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, потім поділяють між ЕА і 2N розчином гідроксиду натрію. Етилацетатний шар відділяють, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі з одержанням 4-[2-метил-4-(3-придил)бензоіл]пиперазину у вигляді безбарвного масла (410г)

Приклад 7

Розчин 4-(4-придил) бензойної кислоти (398 мг), оксидбен-триазолу (338 мг) і дициклогексилкарбодіміду (453 мг) перемішують при температурі доквілля протягом 1 години, потім до суспензії білого кольору, що утворилася, додають 1-(6-хлорнафт-2-илсульфоніл)пиперазин (621 мг) і перемішування продовжують при температурі доквілля протягом ще 16 годин. Реакційну суміш фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі з утворенням піннявої речовини, яку частково очищають флеш-хроматографією при 3psi (тиск в фунтах на квадратний дюйм) на силікагелі (Merck ART 9385), елюючи 2,5%-ним за об'ємом метанолом в дихлорметані плюс 0,1%-ний розчин аміаку SG 0,88. Одержують піннявий продукт білого кольору (473мг). Частину цього піннявого продукту (110мг) очищають за допомогою препаративної колонкової ВЕРХ на DynaMax® C-18 60 Å, елюючи 0,1%-ною трифтороцтовою кислотою у водному ацетонітрилі в градієнті ацетонітрилу від 30% до 70%. Розчин сушать заморожуванням і одержують пінняву речовину білого кольору. Таким чином одержують сполуку 1-(6-хлорнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(4-придил)бензоіл]пиперазин у вигляді трифторацетатної солі (83,5мг), т. пл 175 - 176°C, ^1H NMR (250MHz, DMCO-d_6 при 373°K) δ = 3,17 (t, 4H), 3,47 (t, 4H), 7,47 (d, 2H), 7,62 - 7,86 (m, 6H), 8,08 - 8,48 (m, 3H), 8,43 (s, 1H), 8,66 (d, 2H) ppm, MS m/z 492/494 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (1 CI зразок)

Приклад 8

4-(2-Метил-4-придил)бензойну кислоту (62мг), 1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)пиперазин (94мг) і хлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду (61мг) розчиняють в ДМФА (2,5мл) і одержаний розчин перемішують при температурі доквілля протягом 16 годин. Надлишок ДМФА вилучають у вакуумі, додаючи воду (10мл) і осад, що утвориться, фільтрують, ретельно промивають водою і висушують над P_2O_5 . Одержану тверду речовину очищають за допомогою флеш-хроматографії при 3psi на силікагелі (Merck ART 9385), елюючи 2,5%-ним за об'ємом розчином метанолу в дихлорметані. Таким чином одержують 1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(2-метил-4-придил)бензоіл]пиперазин (99мг), т. пл 204 - 205°C, ^1H NMR (250MHz, DMCO-d_6) δ = 2,48 (s,

3H), 3,03 (s, 4H), 3,57 (широкий s, 4H), 7,46 (t, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,17 (q, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,48 (d, 2H) ppm, MS m/z 550/552 (M+H)⁺ (1 Br зразок)

4-(2-Метил-4-пиридил) бензойну кислоту одержують так

а) Нітрит ізоамілу (7,9г) повільно додають до розчину етилового ефіру 4-амінобензойної кислоти (4,95г) в 2-піколіне (100мл) при температурі доквілля Одержану суміш нагрівають при 100°C протягом 2-ох годин, потім надлишок 2-піколіну вилучають у вакуумі і одержують масло чорного кольору Одержану суміш ізомерів очищають флеш-хроматографією при 3рсі на силікагелі (Merck ART 9385), елюючи 25%-ним за об'ємом ЕА в ізогексані Таким чином одержують етиловий ефір 4-(2-метил-4-пиридил)бензойної кислоти (0,2г) у вигляді смоли коричневого кольору достатньої чистоти для продовження синтезу ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 1,32 (t, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,33 (q, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,52 (d, 1H) ppm, MS m/z 242 (M+H)⁺

б) Етиловий ефір 4-(2-метил-4-пиридил)бензойної кислоти (185мг) розчиняють у метанолі (7,5мл) і 1,0М NaOH (3,75мл) і нагрівають при 60°C протягом 3-ох годин Одержану суміш концентрують до невеликого об'єму, потім додають воду (10мл), розчин нейтралізують до рН 7 за допомогою 1,0М HCl, осад, що утворився, фільтрують і висушують над P₂O₅ і одержують 4-(2-метил-4-пиридил)бензойну кислоту у вигляді твердих частинок світло-коричневого кольору (73мг), т пл 293 - 294°C, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 2,52 (s, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,04 (d, 2H), 8,52 (d, 1H) ppm, MS m/z 214 (M+H)⁺

Приклад 9

4-(4-Піридазиніл)бензойну кислоту (300мг), 1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)піперазин (484мг) і хлоргідрат 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду (317мг) розчиняють в ДМФА (7,5мл) і одержаний розчин перемішують при температурі доквілля протягом 16 годин Потім додають воду (50мл) і осад, що утворюється при цьому, відфільтровують, ретельно промивають холодною водою і висушують над P₂O₅ Таким чином одержують 1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-[4-(4-піридазиніл)бензоіл]піперазин (535мг), т пл 128 - 130°C, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆ при 373°K) δ = 3,12 (s, 4H), 3,57 (s, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,94 (m, 1H), 8,14 (d, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 9,58 (s, 1H) ppm, MS m/z 537/539 (M+H)⁺ (1 Br зразок)

4-(4-Піридазиніл) бензойну кислоту одержують так

а) Розчин нітрити натрію (1,44г) у воді (3,0мл) повільно додають при перемішуванні до розчину етилового ефіру 4-амінобензойної кислоти (3,3г) в 48%-ній фторборній кислоті (9,4мл) при 0°C По закінченні додання суміш перемішують при 0°C протягом ще 0,5 години, потім фільтрують і промивають холодною фторборною кислотою (5,0мл), потім етанолом і нарешті сірчанім ефіром Таким чином одержаний етиловий ефір (4-діазонітетрафтороборат)бензойної кислоти (4,60г) змішують сухим з ацетатом калію (3,40г) і 18-краун-6 (0,23г), потім обробляють піридазином

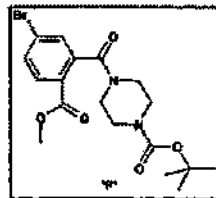
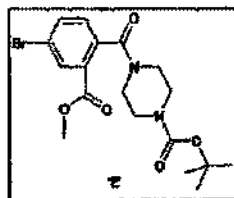
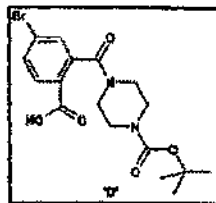
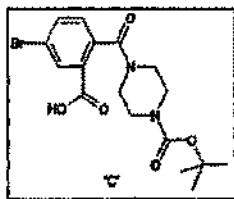
(25мл) при температурі доквілля Суміш швидко стає чорною з виділенням газоподібного азоту Після перемішування при температурі доквілля протягом 16 годин надлишок піридазину вилучають у вакуумі і одержаний залишок чорного кольору розчиняють в ЕА (50мл) і промивають водою (50мл) Органічний шар висушують над сульфатом магнію і упарюють до залишку чорного кольору Одержану таким чином суміш ізомерів потім очищають флеш-хроматографією на силікагелі Merck ART 9385, елюючи ЕА з одержанням етилового ефіру 4-(4-піридазиніл)бензойної кислоти (1,04г), т пл 110 - 112°C, ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 1,42 (t, 3H), 4,43 (q, 2H), 7,68 (dxd, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,22 (d, 2H), 9,28 (d, 1H), 9,50 (d, 1H) ppm, MS m/z 229 (M+H)

б) Етиловий ефір 4-(4-піридазиніл)бензойної кислоти (580мг) розчиняють у метанолі (12,5мл) і 1,0М NaOH (12,7мл) і нагрівають при 60°C протягом 4-ох годин Одержану суміш концентрують до невеликого об'єму, потім додають воду (25мл), рН розчину доводять до рН 7 за допомогою 1,0М HCl, осад, що утворюється, відфільтровують і висушують над P₂O₅ з одержанням 4-(4-піридазиніл)бензойної кислоти у вигляді твердих частинок світло-коричневого кольору (503мг), т пл > 330°C, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 8,05 (m, 5H), 9,32 (d, 1H), 9,67 (s, 1H) ppm, MS m/z 201 (M+H)⁺

Приклад 10

6-Бромнафт-2-илсульфонілхлорид (470мг) додають однією порцією до суміші 1-[2-метоксикарбоніл-4-(4-пиридил)бензоіл]піперазину (500мг) і триетиламіну (311мг) в дихлорметані (5мл) при температурі доквілля Через 10 хвилин суміш концентрують у вакуумі і одержаний залишок очищають флеш-хроматографією при 3рсі на силікагелі (Merck ART 9385), елюючи спочатку дихлорметаном, потім 1%-ним і 2%-ним за об'ємом метанолом в дихлорметані Таким чином одержують 1-(6-бромнафт-2-илсульфо-ніл)-4-[2-метоксикарбоніл-4-(4-пиридил)бензоіл]піперазин (866мг) у вигляді пінявої речовини, ¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ = 3,03 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,94 (широкий s, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,48 (dxd, 2H), 7,70 - 7,82 (m, 3H), 7,86 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,71 (dxd, 2H) ppm, MS m/z 594/596 (M+H)⁺ (1 Br зразок)

4-[2-метоксикарбоніл-4-(4-пиридил)бензоіл]піперазин одержують так



Розчин трет-бутилоксикарбонілпіперазину (14,4г) в хлороформі (20мл) додають краплями до розчину 4-бром-фталевого ангідриду (17,5г) у хлороформі (50мл) при температурі доквілля. Реакційну суміш перемішують при 60°C протягом ще 1 години, потім концентрують у вакуумі до одержання масла. Одержують суміш ізомерів (31,9г) (структури 'C' і 'D')

Карбонат калію (10,7г) і диметилсульфат (9,71г) додають до розчину ізомерної суміші кислот (C+D) в ацетоні (60мл) і суміш перемішують протягом 2-х годин при температурі доквілля. Розчин, що містить ефіри (E+F), фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі з одержанням речовини у вигляді смоли (33,0г), яку очищають за допомогою препаративної ВЕРХ на силікагелі PhaseSer NP Silica, 15 - 35мкм, 60А, елюючи 25% - 50%-ним за об'ємом ЕА в ізогексані. Таким чином одержують речовину з структурою 'E' (12,86г), ізомер з меншою рухливістю при хроматографії, т.пл. 131 - 132°C, $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ = 1,46 (s, 9H), 3,14 (t, 2H), 3,36 (широкий s, 2H), 3,56 (широкий s, 2H), 3,77 (широкий s, 2H), 3,89 (s, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,71 (dxd, 1H), 8,17 (d, 1H) ppm, MS m/z 427/429 (M+H) $^+$ (1 Br зразок)

З розчину речовини структури 'E' (4,27г) в сухому ДМФА (40мл) витісняють кисень шляхом барботування аргону протягом 5 хвилин, потім додають тетракіс(трифеніл-фосфін)паладій (0) (1,15г), дихлорид біс-трифенілфосфін-паладію (0,70г) і окис срібла (I) (2,32г) та суміш перемішують протягом 5 хвилин при 100°C, потім додають триметил-(4-піридил)-станан (3,63 г) і нагрівають при 100°C протягом 15 хвилин. Суміш потім охолоджують і перемішують при температурі доквілля протягом 20 годин, потім фільтрують через кизельгур та концентрують у вакуумі до залишку чорного кольору, який перемішують з 1,0М фторидом калію (20мл) протягом 1 години, потім екстрагують ЕА (3 x 25мл). Екстракти висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують до одержання масла чорного кольору, яке частково очищають за допомогою флеш-хроматографії при 3рсі на силікагелі (Merck ART 9385), елюючи 25% і 50%-ним за об'ємом ЕА в ізогексані, потім 2% і 4%-ним за об'ємом метанолом в дихлорметані. Остаточну очистку проводять за допомогою рідинної хроматографії при середньому тиску на BIOTAGE®P45, елюючи ЕА при 10рсі і одержують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-[2-метоксикарбоніл-4-(4-

піридил)бензоіл]піперазин (1,94г), т.пл. 144 - 146°C, $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 1,46 (s, 9H), 3,20 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,84 (dxd, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,73 (d, 2H) ppm, MS m/z 370 (M+H) $^+$

2,2 молярний розчин хлористого водню в сірчаному ефірі (2,9мл) додають до розчину сполуки структури 'B' (1,05г) в дихлорметані (10мл) та суміш перемішують протягом 4-х годин при температурі доквілля. Рідину декантують, а залишкову смолу розтирають з сірчанним ефіром з одержанням твердих частинок білого кольору, які обробляють насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім екстрагують ЕА (3 x 10мл). Об'єднані органічні екстракти висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують з одержанням 1-[2-метоксикарбоніл-4-(4-піридил)бензоіл]піперазину (500мг) у вигляді піни білого кольору, $^1\text{H NMR}$ (250MHz, DMCO-d_6) δ = 2,45 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,62 (dxd, 2H), 7,93 (dxd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,53 (dxd, 2H) ppm, MS m/z 326 (M+H) $^+$

Приклад 11

Суспензію 4-(4-піридил) бензойної кислоти (натрієва сіль) (190мг, 0,86ммоль) в дихлорметані (10мл) обробляють при перемішуванні оксалілхлоридом (0,2мл, 2,3ммоль), та ДМФА (каталітична кількість). Після перемішування протягом 2-ох годин додають наступну порцію оксалілхлориду (0,2мл, 2,3ммоль) і ДМФА (каталітична кількість) та суспензію перемішують протягом наступних 4-ох годин. Розчинник вилучають у вакуумі і залишок після підсушування суспендіують в дихлорметані (20мл) і обробляють за допомогою 2-(гідроксиметил)-4-(6-бромнафт-2-илсульфоніл) піперазину (300мг, 0,78ммоль) і триетиламіну (0,36мл, 2,5ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (20мл) і водою (20мл). Утворюється рясний осад, який відфільтровують, висушують і перекристалізують з ЕА (10мл) з одержанням 1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-3-(гідроксиметил)-4-[4-(4-піридил)бензоіл]піперазину у вигляді безбарвних твердих частинок (250мг), $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMCO-d_6) δ = 3-4 ppm (широкий, 2H), δ = 7,2 ppm (d, 2H), δ = 7,7 ppm (d, 2H), δ = 7,8 ppm (m, 4H), δ = 8,2 ppm (t, 2H), δ = 8,4 ppm (s, 1H), δ = 8,45 ppm (s, 1H), δ = 8,6 ppm (d, 2H), сигнали, зумовлені ЕА (1 молярний еквівалент), також присутні, MS (M+H) $^+$ 566/568 (1 Br зразок), елементним аналізом знайдено C, 56,8, H, 4,9, N, 6,3%, $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BrNaSO}_4\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ розраховано C, 56,9, H, 4,9, N, 6,4%

3-(Гідроксиметил)-4-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)піперазин одержують так

Моноацетат 3-(гідроксиметил)піперазину (1,1г, 6,25ммоль) і триетиламін (2,2мл, 2,5 еквіваленти) перемішують при кімнатній температурі в дихлорметані (50мл) і суспензію обробляють за допомогою 6-бромнафт-2-илсульфонілхлориду (2,0г, 6,5ммоль). Суміш перемішують протягом ночі і потім розбавляють дихлорметаном (50мл), розчин промивають послідовно водою, насиченим розчи-

ном бікарбонату натрію і розсолом Висушують (PS папір) і упарюють розчин та одержують речовину у вигляді безбарвної піни (1г) і потім піддають хроматографії на силікагелі (SiO_2 , дихлорметан метанол 19 : 1 за об'ємом) і одержують 2-(гідроксиметил)-4-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)піперазин у вигляді безбарвної піни (670мг), яку використовують без подальшого очищення, ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ = 2,3 ppm (t, 1H), δ = 2,5 ppm (dt, 1H), δ = 2,9-3,1 ppm (m, 3H), δ = 3,5 ppm (dd, 1H), δ = 3,6 ppm (m, 3H), δ = 7,6 - 8,0 ppm (m, 4H), δ = 8,1 ppm (s, 1H), δ = 8,3 ppm (s, 1H), MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 385/387 (1 Br зразок)

Приклад 12

Суспензію, приготовану з 4-(4-придил)бензойної кислоти (133мг, 0,67ммоль) в ДМФА (5мл), при перемішуванні обробляють послідовно пдратом 1-гідроксибензотриазолу (108мг, 0,8ммоль), хлоргідратом 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду (153мг, 0,8ммоль) і 1-(5-хлорбензофуран-2-илсульфоніл)піперазином (201мг, 0,67ммоль) Після перемішування протягом ночі розчинник випаровують у вакуумі і залишок піддають хроматографії на силікагелі (Merck ART 9385, елюючи дихлорметаном, що містить 2% за об'ємом метанолу) та одержують 1-(5-хлорбензофуран-2-илсульфоніл)-4-[4-придил)бензоіл]піперазин у вигляді безбарвних твердих частинок (40мг), ^1H NMR (C_6D_6) δ = 3,2 - 3,4 ppm (широкий s, 4H), δ = 3,6 - 4,0 ppm (широкий s, 4H), δ = 7,35 ppm (s, 1H), δ = 7,5 ppm (m, 6H), δ = 7,7 ppm (m, 3H), δ = 8,7 ppm (d, 2H), MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 482/484

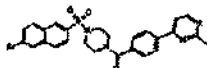
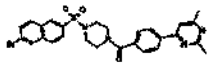
1-(5-хлорбензофуран-2-илсульфоніл) піперазин одержують так

Розчин піперазину (1,15г, 13,4ммоль) і триетиламіну (4,7мл, 46,5ммоль) в дихлорметані (30мл) при перемішуванні охолоджують до приблизно 5°C і потім додають розчин 5-хлорбензофуран-2-сульфонілхлориду (1,69г, 7,8ммоль) в дихлорметані (10мл) Перемішування продовжують протягом 15 хвилин, потім реакційну суміш нагрівають до температури доквілля понад 2-ох годин при перемішуванні До реакційної суміші додають воду і органічний шар відділяють, цей шар промивають водою (двічі), розсолом (один раз), потім висушують над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють з одержанням продукту у вигляді смоли жовтого кольору Цю смолу піддають хроматографії на силікагелі (Merck ART 9385, елюючи дихлорметаном, який містить частини метанолу, що збільшуються, аж до 10% за об'ємом) з одержанням продукту у вигляді твердих частинок жовтого кольору, розтирання діетиловим ефіром дає 5-хлорбензофуран-2-илсульфонілпіперазин у вигляді безбарвної твердої речовини (1,11г), яку використовують без подальшого очищення, ^1H NMR (CDCl_3) δ = 2,8 - 3,0 ppm (t, 4H), δ = 3,2 - 3,4 ppm (t, 4H), δ = 7,3 ppm (s, 1H), δ = 7,45 ppm (dd, 2H), δ = 7,7 ppm (s, 1H), MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 301/303

Необхідний вихідний матеріал - 5-хлорбензофуран-2-илсульфонілхлорид одержують як описано в Європейській Патентній Заявці 0 355 827 (Mocnida, Похідні гідантоїну)

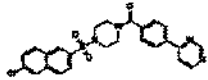
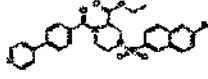
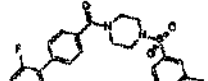
Приклад 13

Подальші приклади наведено в Таблиці

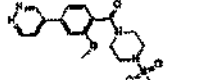
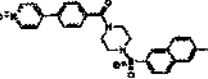
№	Сполука	Спосіб	MS: m/z	^1H NMR (MHz, розчинник)
1		4-(2-метилпіридин-4-іл)бензоїлхлорид ¹ + 1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)піперазин	551/553 ($\text{M}+\text{H}^+$) ⁺ 1 Br зразок	(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =2,66 (s, 3H), 3,08 (brs, 4H), 3,53 (brm, 4H), 7,46 (d, 2H), 7,84 (m, 3H), 8,18 (m, 4H), 8,40 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,76 (d, 1H) ppm.
2		4-(2,6-диметилпіридин-4-іл)бензойна кислота ² + 1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)піперазин: реакція з використанням 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду	565/567 ($\text{M}+\text{H}^+$) ⁺ 1 Br зразок	(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =2,46 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,08 (brm, 4H), 3,55 (brm, 4H), 7,46 (d, 2H), 7,80 (m, 3H), 8,16 (m, 4H), 8,41 (s, 1H), 8,46 (s, 1H) ppm.

¹ Одержаний згідно з способом, описаним у прикладі 1 та 1 (с), виходячи з 2-метил-4-хлорпіримідину

² Одержана згідно з способом, описаним в прикладі 1 та 1 (с), виходячи з 2,6-диметил-4-хлорпіримідину та подальшого підрізу ефіру

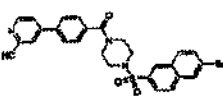
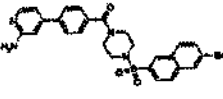
No	Сполука	Спосіб	MS: m/z	¹ H NMR (MHz, розчинник)
3		4-(4-піридиніл)бензойна кислота + 1-(6-хлорнафт-2-илсульфоніл)піперазин: реакція з використанням 1-(3-диметил-амінопропіл)-3-етилкарбодіімід	493/495 (M+H) ⁺ 1 Cl зразок	(300MHz, DMSO-d ₆) δ=3,0-3,2 (m, 4H), 3,4-3,8 (m, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,1-8,3 (m, 5H), 8,5 (s, 1H), 8,9 (d, 1H), 9,25 (s, 1H) ppm.
4		4-(4-піридиніл)бензоїлхлорид + 4-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-2-етоксикарбонілпіперазин	608/610 (M+H) ⁺ 1 Br зразок	(300MHz, CDCl ₃) δ=2,6-3,2 (t, 3H), 2,3-2,56 (b, 1H), 2,56-2,74 (b, 1H), 3,60-3,82 (m, 2H), 4,16-4,40 (m, 3H), 4,40-4,56 (m, 1H), 5,44-5,56 (b, 1H), 7,38-7,56 (m, 4H), 7,56-7,70 (d, 2H), 7,70-7,82 (td, 2H), 7,82-7,94 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,64-8,72 (d, 2H) ppm.
5		4-(3-фтор-4-піридиніл)-бензойна кислота ³ + 1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)піперазин: реакція з використанням 1-(3-диметиламінопро-	554/556 (M+H) ⁺ 1 Br зразок	(300MHz, DMSO-d ₆) δ=3,15 (s, 4H), 3,48-3,88 (bm, 4H), 7,57 (d, 2H), 7,68-7,80 (m, 3H), 7,92 (t, 2H), 8,25 (t, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,74 (s, 1H) ppm.

³ Одержана згідно з способом, описаним в прикладі 1 (с), виходячи з 3-фтор-4-йодпіримідину та подальшого гідролізу ефіру

No	Сполука	Спосіб	MS: m/z	¹ H NMR (MHz, розчинник)
		піл)-3-етил-карбодіімід		
6		2-метокси-4-(4-піридиніл)бензойна кислота ⁴ + 1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)піперазин: реакція з використанням 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід	567/569 (M+H) ⁺ 1 Br зразок	(300MHz, DMSO-d ₆) δ=2,94 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,82 (t, 2H), 8,02 (dxd, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 9,64 (m, 1H) ppm.
7		4-(1-оксо-4-піридиніл)-бензойна кислота ⁵ + 1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)піперазин: реакція з використанням 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід + 1-гідроксибензотриазолу.	552/554 (M+H) ⁺ 1 Br зразок	(300MHz, CDCl ₃) δ=3,15 (bs, 4H), 3,75 (b, 4H), 7,45 (m, 4H), 7,58 (d, 2H), 7,75 (t, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,30 (s, 1H) ppm.

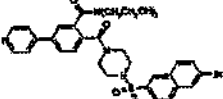
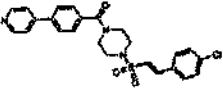
⁴ Одержана згідно з способом, описаним в прикладі 9 (а) та (b), виходячи з метилового ефіру 4-аміно-4-метоксибензойної кислоти

⁵ Одержана з 4-(4-піридиніл)бензойної кислоти, описаної в прикладі 3 (с) за допомогою етерифікації, потім окислення з 3-хлорнадбензойною кислотою, та подальшого гідролізу ефіру

No	Сполука	Спосіб	MS: m/z	¹ H NMR (МГц, розчинник)
8		4-(2-ціано-4-піридил)-бензойна кислота ⁶ + 1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)піперазин: реакція з використанням 1-(3-ди-метиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду	561/563 (M+H) ⁺ 1 Br зразок	(300MHz, CDCl ₃) δ=3,15 (bs, 4H), 3,72 (b, 4H), 7,46 (2h, d), 7,60-7,80 (m, 5H), 7,86 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,79 (s, 1H) ppm.
9		4-(2-аміно-4-піридил)-бензойна кислота ⁷ + 1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)піперазин: реакція з використанням 1-(3-ди-метиламінопропіл)-3-карбодіміду	551/553 (M+H) ⁺ 1 Br зразок	(300MHz, DMSO-d ₆) δ=3,06 (bs, 4H), 3,20-3,80 (b, 4H+H ₂ O), 7,15 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,81 (t, 2H), 7,90-8,04 (m, 3H), 8,18 (t, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,47 (s, 1H) ppm.

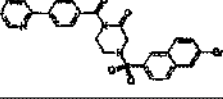
⁶ Одержана шляхом проведення реакції зв'язування 4-хлор-2-ціанопіридину та 4-карбоксифенілборної кислоти, що каталізується паладієм, з використанням біс-(три-σ-топілфосфін)паладійхлориду

⁷ Одержана шляхом, проведення реакції зв'язування 2-(N-трет-бутоксикарбоніламіно)4-бромпіридину та 4-карбоксифенілборної кислоти, що каталізується паладієм, з використанням [1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцен]діацетилпаладію

No	Сполука	Спосіб	MS: m/z	¹ H NMR (МГц, розчинник)
10		1-(6-бромнафт-2-илсульфоніл)-4-((2-карбокси-4-(4-піридил)-бензоіл)піперазин) ⁸ + діетаноламін: реакція з використанням 1-(3-ди-метиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду + 1-гідроксибензотриазолу.	667/669 (M+H) ⁺ 1 Br зразок	(300MHz, DMSO-d ₆ при 373°K) δ=3,18 (t, 4H), 3,31 (t, 4H), 3,47 (m, 8H), 7,38 (d, 1H), 7,63 (dd, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,63 (m, 2H) ppm
11		4-(4-піридил)бензойна кислота + 1-[(E)-4-хлорстирилсульфоніл]піперазин ⁹ : реакція з використанням 1,3-дициклогексилкарбодіміду + 1-гідроксибензотриазолу.	468/470 (M+H) ⁺ 1 Cl зразок	(300MHz, DMSO-d ₆) δ=3,20 (m, 4H), 3,65 (bs, 4H), 7,33 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 8,65 (d, 2H) ppm.

⁸ Одержаний з ефіру, описаного у прикладі 10 за допомогою гідролізу основою

⁹ Описаний в Міжнародній публікації WO96/10022 Ex57 стор 109, останній параграф

No	Сполука	Спосіб	MS: m/z	¹ H NMR (МГц, розчинник)
12		6-бромнафт-2-илсульфонілхлорид + 2-оксо-1-[(4-(4-піримідиніл)-бензоіл)піперазин] ¹⁰	552 (M+H) ⁺	(300MHz, CDCl ₃) δ=3,64 (dd, 2H), 4,00 (m, 4H), 7,45 (d, 2H), 7,70-7,95 (m, 4H), 7,97-8,05 (m, 3H), 8,18 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 9,30 (s, 1H) ppm.

¹⁰ Одержаний реакцією 4-(4-піримідиніл)бензоїлхлориду з 1-трет-бутоксикарбоніл-3-клспіперазином та подальшою обробкою з трифтороцтовою кислотою